



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SECRETARÍA DE SALUD

Revisión cualitativa de la literatura sobre la mortalidad
en recién nacidos con peso extremadamente bajo al
nacer (ELBW)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

P E D I A T R I A

P R E S E N T A

DRA. CLARA AURORA DE JESUS ZAMORANO JIMENEZ

TUTOR DE TESIS
DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI



MÉXICO, D.F.

2007

Revisión cualitativa de la literatura sobre la mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW)

Firmas de:



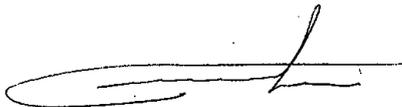
Profesor Titular del Curso
Dr. Guillermo Sólon Santibáñez



Director de Enseñanza
Dr. José N. Reynés Manzur



Jefe del Departamento de Pre y Posgrado
Dra. Mirella Vázquez Rivera



Tutor del trabajo de fin de curso
Dr. Carlos López Candiani



AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios por darme la vida y la oportunidad de emprender el difícil camino de la Medicina y especializarme en el maravilloso mundo de la Pediatría.

A mi familia por su apoyo incondicional y por todos los momentos que hemos dejado de disfrutar juntos por mi ausencia cada vez mas frecuente y prolongada.

A Coty Jiménez mi hermosa madre, por su ejemplo he aprendido a amar la vida intensamente; por enseñarme que los milagros existen cuando la FE se encuentra en acción en nuestras mentes y corazones.

A César Zamorano mi tenaz padre, por enseñarme a luchar, a jamás claudicar a pesar de que la meta no se visualice, por enseñarme que aferrarse a los sueños y perseverar en ellos, se hace la diferencia.

A mis hermanos por sus sonrisas, por no olvidarme a pesar de mi ausencia y compartir sus emociones conmigo a distancia.

A mi asesor y maestro Dr. Carlos López Candiani por su apoyo, por todos los consejos que me ha brindado, por motivarme y compartirme su entusiasmo por la investigación; al final del proyecto gane un gran amigo, gracias VIDA por eso.

Y por ultimo y no por eso menos importantes a mis apreciadas: Dra. Rosaura Rosas y Dra. Mireya Vázquez. A mi imprescindible amigo Alfonso Huante que siempre me apoyaron en los momentos difíciles de mi transcurso por el instituto; se encuentran grabados en mi corazón y ocupan un lugar importante en mi vida.

Con profundo cariño y sinceridad:

Clara Aurora de J. Zamorano Jiménez.

INDICE

Resumen.....	2
Antecedentes.....	5
Justificación.....	8
Planteamiento del problema.....	8
Objetivo.....	9
Criterios para la selección de los estudios de esta revisión	
Tipo de estudio.....	9
Tipo de participantes.....	9
Tipo de Intervención.....	9
Tipo de medidas de resultado.....	9
Estrategia de búsqueda.....	9
Método de revisión.....	10
Descripción de los estudios.....	11
Calidad metodológica.....	12
Resultados.....	12
Discusión.....	22
Conclusiones.....	26
Bibliografía.....	29
Anexos y Tablas.....	32

“Revisión Cualitativa de la Literatura sobre Mortalidad en Recién Nacidos con Peso Extremadamente Bajo al Nacer”

Dra. Clara Aurora de Jesús Zamorano Jiménez*, Dr. Carlos López Candiani **.

* Médico Residente de tercer año de Pediatría INP

** Jefe del Servicio de Neonatología INP

RESUMEN

ANTECEDENTES

El parto y nacimiento prematuro continúa siendo una de las complicaciones más frecuentes en la obstetricia, a pesar de los grandes avances de la medicina moderna, por lo que constituye aún un reto y punto de atención continua para el obstetra, pediatra y neonatólogo.

El riesgo de nacimientos prematuros para la población general se estima aproximadamente entre el 6 y 10%. Después de las 28 semanas de gestación, las tasas de mortalidad prenatal y neonatal se hayan estrechamente ligadas con la incidencia de prematuridad. Decenas de niños mueren antes de cumplir 28 días de vida, esto significa que la contribución a la mortalidad infantil de este grupo de niños es entre 40 y 60%.

OBJETIVO

Determinar las causas de mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer.

Identificar los factores que afectan la mortalidad de ELBW.

Identificar intervenciones médicas útiles y apropiadas a este grupo de recién nacidos.

DISEÑO

Revisión cualitativa de la literatura.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó la búsqueda de información en las bases de datos de Internet: Pubmed, EMBASE, Cochrane, Artemisa, Lilacs e Imbiomed usando las siguientes palabras clave: Extremely low birth weight, mortality. Con límites de búsqueda: humans, newborn (birth- 1 month). Primero en idioma inglés y posteriormente en español; peso extremadamente bajo al nacer, mortalidad. Se utilizó la Escala Jovell para clasificar el nivel de evidencia de los artículos encontrados.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Estudios relacionados con la mortalidad de los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer.

RECOPIACION Y ANALISIS DE DATOS

Los datos obtenidos fueron organizados de acuerdo al nivel de evidencia. Se consignó la información sobre autor, año de publicación, revista científica, diseño del estudio, objetivos, características de los pacientes, tamaño de la muestra, resultados y conclusiones.

Se utilizó la Escala de Jovell para clasificar el nivel de evidencia de los artículos encontrados.

RESULTADOS PRINCIPALES

Se incluyeron 10 estudios (1 ensayo clínico aleatorizado, 5 estudios de cohorte, 2 estudios de casos y controles, 1 estudio transversal y 1 artículo de revisión) que contribuyeron con un total de 14041 recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer.

Ninguno de los autores, se encuentra en más de un artículo de los 10 estudios revisados. Los años de publicación van de 1987 a 2006. El intervalo de tiempo entre la realización y la publicación del estudio varía entre 2 a 10 años, con un promedio de 5 años. Los lugares en donde fueron realizados estos estudios son EE.UU. (8), México (1), Australia (2), y Canadá (1). Ocho de los diez estudios analizados se realizaron en Estados Unidos de los cuales un estudio del autor Kirpalani fue realizado conjuntamente entre Australia y Canadá con la participación de 10 UCIN. El estudio realizado por Doyle LW y cols fue realizado en la ciudad de Melbourne, Australia. Otro estudio realizado por Hernández y cols se realizó en México. El resto de artículos analizados fueron realizados por la Organización de Investigación Neonatal del Instituto Nacional de la Salud Infantil y Desarrollo Humano, (NICHD) de EE.UU. Un solo estudio realizado por Amon E y cols fue realizado en la ciudad de Memphis, Tennessee, EU sin la colaboración de la Organización de Investigación Neonatal del NICHD.

En relación al diseño, se incluyeron 10 estudios en esta revisión: Un ensayo clínico aleatorizado, 5 estudios de cohortes; 3 cohortes prospectivas y 2 cohortes retrospectivas; 2 estudios de Casos y controles; un estudio transversal retrospectivo y un artículo de revisión. Teniendo por lo tanto dos de ellos nivel de evidencia pobre, según en la escala de Jovell.

CONCLUSIONES

Es importante conocer la mortalidad en este grupo de recién nacidos que con el desarrollo de la tecnología y el avance de la medicina vemos mayor supervivencia; es un grupo de sobrevivientes que deben ser estudiados y evaluados prospectivamente en las secuelas neurológicas y cognitivas usando escalas o índices claramente estandarizados para tal efecto.

La mortalidad en los prematuros extremos ha disminuido, las causas respiratorias han disminuido también pero aun continua siendo la causa de muerte mas frecuente. Sin embargo, causas sépticas han incrementado. Importantes avances en la terapia con surfactante exógeno y apoyo respiratorio, así como el incremento de terapia de esteroides antenatales pudieron disminuir la mortalidad por causas respiratorias, se requieren con urgencia estrategias efectivas para reducir las infecciones nosocomiales.

En los diferentes estudios analizados en esta revisión pudimos apreciar que las distintas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales tenían diferentes cifras de morbilidad y mortalidad lo que refleja la capacidad de resolución y la repercusión en la atención de los pacientes dependiendo del equipamiento en cada una de ellas.

ANTECEDENTES

El recién nacido se define según sus características somáticas y de desarrollo en: recién nacido pretérmino: menor de 37 semanas de gestación (OMS); prematuréz extrema: menor de 28 semanas y de 1000 g de peso; recién nacido de término: de 37 a 42 semanas y peso de 2500 a 3999 g y recién nacido posttérmino: mayor de 42 semanas.¹

La clasificación por peso en recién nacidos:

- a) Macrosómico o hipertrófico: mayor de 4000 g;
- b) eutrófico: 2500 a 3999 g
- c) hipotrófico: Peso bajo, menor de 2500 g (LBW);
- d) Peso muy bajo, igual o menor de 1500 g (VLBW);
- e) Peso extremadamente bajo: igual o menor de 1000 g (ELBW).

Se clasifican de acuerdo con la relación de peso y edad gestacional en:

- a) Peso bajo para edad gestacional (PBEG);
- b) Peso adecuado para edad gestacional (PAEG);
- c) Peso elevado para edad gestacional (PEEG).

De esta forma el total de los recién nacidos pueden ser:

- a) Pretérmino: PBEG, PAEG, PEEG;
- b) término: PBEG, PAEG, PEEG;
- c) posttérmino: PBEG, PAEG, PEEG.

La clasificación del doctor Eduardo Jurado García hace más fácil entender las clasificaciones anteriores:

- 1) Prematuros: hipotróficos, eutróficos e hipertróficos;
- 2) Término: hipotróficos, eutróficos e hipertróficos;
- 3) Posmaduros: hipotróficos, eutróficos e hipertróficos.¹

El parto y nacimiento prematuro continúa siendo una de las complicaciones más frecuentes en la obstetricia, a pesar de los grandes avances de la medicina moderna, por lo que constituye aún un reto y punto de atención continua para el obstetra, pediatra y neonatólogo.²

Un estudio epidemiológico extraordinario que ayudó a aclarar el panorama fue el publicado por la Dra. Lula Lubchenco en 1967 donde estableció la relación peso- edad gestacional- mortalidad. Este estudio permitió las primeras diferenciaciones de los prematuros en recién nacidos de Peso Bajo (LBW) cuando el peso al nacimiento era menor de 2500 gramos. Este subgrupo se subdividió posteriormente en Recién Nacido de Muy Bajo Peso (VLBW) al menor de 1500 gramos. Esta clasificación estableció dos grupos de variantes estadísticamente significativas en morbilidad y mortalidad. Este subgrupo de prematuros fue subdividido a su vez de forma que los recién nacidos de menor peso (extremadamente bajo), cuya mortalidad es muy alta fueran evaluados por

separado para plantear posteriormente estrategias de manejo diferentes e incluyó a los menores de 1000 gramos de peso al nacimiento.³

El riesgo de nacimientos prematuros para la población general se estima aproximadamente entre el 6 y 10%. Después de las 28 semanas de gestación, las tasas de mortalidad prenatal y neonatal se hayan estrechamente ligadas con la incidencia de prematuridad. Decenas de niños mueren antes de cumplir 28 días de vida, esto significa que la contribución a la mortalidad infantil de este grupo de niños es entre 40 y 60%.²

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado una relación constante entre diversas características demográficas y maternas, antecedentes obstétricos y riesgo de parto pretérmino. Uno de los estudios más grandes realizado reveló que la nulípara con un bajo índice de masa corporal, bajo estado socioeconómico y raza negra tiene mayor riesgo de parto pretérmino. En multiparas, la asociación más fuerte fue el antecedente de parto pretérmino. La mortalidad perinatal es la suma de mortinatos más defunciones neonatales. Las tasas de mortalidad perinatal en el ámbito mundial varían de 7 a 12 por 1000 recién nacidos en los países menos desarrollados.

La incidencia de prematuridad depende del número de mujeres con factores de riesgo para parto prematuro. En los últimos 10 años, en Estados Unidos de Norteamérica, se ha reportado mejoría en la supervivencia de los pacientes de muy bajo peso al nacer. Esto debido a los avances en las modalidades de ventilación, la aplicación de surfactante, y en la monitorización no invasiva. Sin embargo, en América Latina se tiene acceso limitado a la infraestructura necesaria para la atención de este tipo de pacientes, por lo que la mortalidad se mantiene entre el 60-70%.⁸

Actualmente se estima que el 7-8% de todos los RN vivos nacen de forma prematura (< 37 semanas) y que el 1.2% nacen con un peso inferior a 1500 gr. La mortalidad de estos niños ha disminuido pero han aumentado los problemas en relación con la prematuridad ya que la proporción de niños con discapacidades permanece constante (alrededor de 20%). Desde 1960 a 1985 la sobrevivencia de los recién nacidos de muy bajo peso (menores de 1500 gr) aumentó de un 28% a un 73% en los países desarrollados.⁶

En una muestra del INPer de egresados de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) nacidos entre 1992-93, seguidos hasta los 2 años de edad, el promedio de edad gestacional fue de 32 semanas y peso de 1677 g; en ellos se encontraron alteraciones neurológicas de cualquier tipo en 33%, de las cuales 16.4% fueron leves, 8.9% moderadas y 8.2% severas.⁵

En otro estudio el INPer informa que en una muestra de neonatos nacidos en 1992 con peso menor a 1000g, presentaron alteraciones neurológicas leves en 36%, moderadas y severas en 12% y acompañadas de alteraciones auditivas severas en 1 de cada 37 casos; cifra elevada en comparación con la literatura (1 de cada 50 casos).⁴

En otro informe sobre la morbilidad y mortalidad de recién nacidos menores de 1,000 gramos; experiencia de un Hospital Privado, Leal y Ugalde concluyen que la mortalidad es similar a la reportada por otros autores extranjeros y mexicanos de 50% en promedio. Las causas de muerte fueron barotrauma, hemorragia intraventricular, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis, defectos congénitos y persistencia del conducto arterioso. ⁷

En Estados Unidos el nacimiento pretérmino es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal con una tasa nacional de nacimiento pretérmino del 11%. La incidencia de prematuridad ha disminuido poco en los últimos 25 años, a pesar de la gran cantidad de estudios de investigación y cuidado médico intensivo. El problema de la prematuridad, además de ser un desafío científico para los profesionales de la salud, representa una gran carga económica para la sociedad. Existen factores de riesgo sociales, médicos y obstétricos relacionados con el nacimiento prematuro, lo que sugiere una causa multifactorial en la génesis de este problema.

Los factores de riesgo materno más relacionados con la frecuencia de prematuridad fueron: nacimiento múltiple (OR 0.7 CI 0.4-0.9), deficiente control prenatal y bajo nivel socioeconómico (OR 1.0 CI 0.8-1.5), edad materna menor de 15 y mayor de 35 años (OR 1.4 95% CI 1.0-2.1); exposición a enfermedad durante el embarazo, rotura prematura de la membrana amniótica, cervicovaginitis e infección de las vías urinarias y las toxicomanías (OR 0.8 CI 0.6-1.1). ⁸

Los factores que han influido en el aumento de prematuros extremos son el tratamiento con esteroides prenatales ya que ha impactado la supervivencia de neonatos de alto riesgo, demostrado en estudios desarrollados en los años 70 que concluyen con la disminución del síndrome de dificultad respiratoria y la mortalidad en prematuros. El empleo terapéutico del surfactante pulmonar que tiene función tensioactiva, esto sucedió a finales de la década de los 80. Y el otro factor que ha sido importante es el avance tecnológico en el tratamiento de los neonatos en particular en el campo de la ventilación asistida convencional y de alta frecuencia. ⁶

JUSTIFICACION

El realizar una revisión cualitativa de la literatura ayudara a conocer las causas de mortalidad en este grupo de prematuros. Identificaremos las intervenciones médicas apropiadas lo cual beneficiara a los profesionistas de la salud, en este caso pediatras y neonatólogos tomadores de decisiones, que se reflejará en la supervivencia de los recién nacidos prematuros de peso extremadamente bajo al nacer.

Por lo tanto la finalidad del presente estudio es determinar las causas precisas de mortalidad en este grupo de neonatos, comparar la información nacional con la internacional, determinar acuerdos y discrepancias y dar a conocer los resultados como una revisión cualitativa que sirva de guía a futuro para diseñar un algoritmo que nos permita la toma de decisiones diagnósticas en el paciente neonato con peso extremadamente bajo al nacimiento, para llegar al diagnóstico temprano de su etiología, lo cual tendrá impacto en el pronóstico del mismo y favorecerá la optimización de recursos en la atención médica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las causas de mortalidad de los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW)?

Estructura PICO de la pregunta

Población	Publicaciones que informen sobre causas de mortalidad de los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW).
Intervención	Uso sistematizado de criterios para determinación de causas de mortalidad de los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW).
Comparación	Comparar los resultados de los diferentes estudios y establecer similitudes y diferencias entre ellos.
Resultados(Outcome)	Al comparar los diferentes estudios el resultado será determinar las causas de mortalidad de los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW) que sirvan en un futuro para la elaboración de algoritmos de diagnóstico con una oportuna intervención terapéutica mejorando así el pronóstico de este grupo de pacientes.

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión fue examinar y presentar la evidencia en relación a causas de mortalidad en los ELBW publicados en los estudios existentes sobre causas de mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer para contar con información actualizada y validada que nos permita elaborar a futuro lineamientos de abordaje de estos pacientes de acuerdo a los resultados obtenidos.

CRITERIOS PARA LA VALORACION DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISION

Tipos de estudios

Se incluyeron en la revisión estudios en idioma inglés y español sobre mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW) que cumplieran con el objetivo de establecer las causas de dicha mortalidad.

Tipos de participantes

Estudios que incluyeron la mortalidad de recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer de todas las fuentes de referencia. Se consideró para la definición de recién nacidos con peso extremadamente al nacer a recién nacidos con peso menor o igual a 1000 gramos al nacimiento, menores de 28 semanas de gestación y mortalidad como muerte del neonato en el primer internamiento o antes del egreso del mismo. Se incluyeron los artículos tras una búsqueda realizada en los centros de documentación e información bibliográfica utilizando las bases de datos de Internet: Pubmed, Cochrane, EMBASE, Artemisa, Lilacs e Imbiomed con las palabras claves mortality, mortalidad en ELBW o extremely low birth-weight. Se excluyeron los artículos referentes a recién nacidos con peso muy bajo al nacimiento (VLBW) y recién nacidos con peso bajo al nacimiento (LBW) o mayores de 28 semanas de gestación.

Tipos de intervención

Diferentes causas de mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer nacidos en distintos hospitales y atendidos en diferentes unidades de cuidados intensivos neonatales, en los diversos países del mundo.

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA PARA IDENTIFICACION DE LOS ESTUDIOS

Se realizaron búsquedas en las bases de datos de Internet: Pubmed, EMBASE, Cochrane, Artemisa, Lilacs e Imbiomed usando las siguientes palabras clave: "Mortality" and "ELBW" or "Extremely Low Birth-Weight".

En Cochrane se encontró 0 artículos sobre causas de mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer, en Imbiomed se encontró 1 artículo que fue excluido por hacer referencia a todos los recién nacidos prematuros. En Artemisa y Lilacs no se encontraron artículos, y EMBASE encontró artículos incluidos dentro de la base de datos Pubmed en donde inicialmente se encontraron 162 artículos. Al limitar la búsqueda de acuerdo a edad (newborn: birth-1 month) y estudios en

humanos el resultado fue 24 artículos de los cuales se excluyeron 5 por hacer referencia a otro tema y 1 artículo por encontrarse en idioma búlgaro; se consideraron 18 estudios inicialmente, de éstos se eliminaron 8 por relacionarse a otras patologías.

Las búsquedas electrónicas se actualizaron hasta enero de 2007.

Se estableció restricción de los artículos de acuerdo al idioma de publicación, incluyéndose los escritos en idioma inglés y español.

Se examinaron las bibliografías de los artículos de revisión y otros artículos seleccionados.

METODOS DE LA REVISION

Selección de estudios

Se realizó el cribaje del título y el resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda, para valorar si era elegible. Se obtuvo el texto completo de cada estudio posiblemente elegible y se tradujeron los estudios cuando fue necesario. Se evaluó cada artículo de forma independiente para determinar si el estudio era elegible incluyendo los criterios de selección por 2 revisores (CL,AZ). Los desacuerdos fueron solucionados por consenso. Se asignó el nivel de evidencia de cada estudio de acuerdo a la Escala de Jovell expresada a continuación:

Revisión Sistemática c/s meta-análisis	A
Ensayo clínico aleatorizado	A1
Ensayo clínico no aleatorizado	A2
Cohorte	B
Casos y Controles	C
Transversal	D
Serie de casos	D1
Reporte de Caso	D2

Extracción de datos y análisis

Se extrajeron los datos mediante un formulario estándar desarrollado previamente. (Tabla 2) Se consignó la información sobre autor, año de publicación, revista científica, diseño del estudio, objetivos, características de los pacientes, tamaño de la muestra, instrumento de medición, resultados, conclusiones y nivel de evidencia. El análisis de datos fue realizado de acuerdo a los resultados obtenidos por nivel de evidencia de los artículos estudiados.

DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

Las descripciones de cada estudio aparecen en "Características de los estudios incluidos". Ver tablas.

Se incluyeron 10 estudios en esta revisión. Los rangos de años de publicación varían desde 1987 al 2006, los estudios son procedentes de EE.UU., México, Australia, y Canadá, el idioma de publicación fue el inglés o español. En total los pacientes incluidos en los estudios suman 14041 pacientes.

Diseño de los estudios

De acuerdo al nivel de evidencia los estudios incluidos en esta revisión se distribuyen de la siguiente manera:

- Un estudio de nivel de evidencia A1 o ensayo clínico aleatorizado con un total de **451 ELBW**, realizado por Kirpalani H. et al en el 2006 publicado en The Journal of Pediatrics.
- Cinco estudios de nivel de evidencia B o estudios de cohorte con un total de **7937 ELBW**, realizados por:
 1. Walsh MC, et al en el 2005 publicado en The Journal of Pediatrics; con una cohorte prospectiva de **5364 ELBW** atendidos en 15 Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) entre Enero de 1995 y Diciembre de 1998.
 2. Shankaran .S, et al en el 2004 publicado en American Journal of Obstetrics and Gynecology; con una cohorte prospectiva de **1016 RN** con las 3 características categorizadas como de alto riesgo para morbilidad y mortalidad en recién nacidos y atendidos en las 12 UCIN de hospitales de III Nivel de Atención.
 3. Blakely M, et al en el 2005 publicado en la revista Annals of Surgery; con una cohorte prospectiva de **156 ELBW** nacidos entre Febrero de 2001 a Agosto 2002 atendidos en 16 UCIN.
 4. Amon E, et al en 1987 publicado en American Journal of Obstetrics and Gynecology; con una cohorte retrospectiva de **476** prematuros menores o igual a 1000 gramos quienes nacieron y/o fueron manejados en la UCIN de la universidad de Tennerse-Memphis en un periodo de 5 años que termino el 31 de diciembre de 1985.
 5. Doyle LW, et al en 1999 publicado en Journal of Pediatric Child Health; con una muestra retrospectiva de **925 ELBW** analizados en 2 cohortes. 1ª cohorte de 526 prematuros

extremos antes de la introducción de surfactante exógeno. 2ª cohorte de 399 prematuros extremos después de la introducción de surfactante exógeno.

- Dos estudios con nivel de evidencia C o estudio de Casos y Controles con un total de **3175 ELBW** realizados por:
 1. Bacak SJ, et al en el 2005 publicado en American Journal of Obstetrics and Gynecology; con una muestra de **1742 ELBW** atendidos entre 1989-1997. Casos: 835 recién nacidos únicos ELBW (no productos de embarazos gemelares) que fallecieron en los primeros 28 días después del nacimiento y Controles: 907 RNELBW sobrevivientes hasta el año de vida.
 2. Poindexter BB, et al en el 2004 publicado en la revista Pediatrics con la particularidad de ser un estudio doble ciego; **1433 ELBW** aleatorizados en 2 grupos: 1) 721 ELBW tratados con Glutamina en la nutrición parenteral; 2) Grupo control: 712 con TrophAmine. Participaron 15 UCIN entre Octubre 1999 a Agosto 2001.
- Un estudio con nivel de evidencia D o estudio transversal con un total **2478 ELBW** quienes nacieron entre 01 Enero 1993 y 29 Diciembre de 1994, en una de las 12 UCIN participantes. Realizado por Vohr BR, et al en el 2004 publicado en la revista Pediatrics.
- Un artículo de revisión realizado por Hernández MJ en el 2001 publicado en la Revista de Médica Sur. Cuya revisión bibliográfica se tituló “La supervivencia de recién nacidos prematuros extremos”. Estos artículos no incluyen pacientes y constituyen una revisión del tema en base a referencias bibliográficas.

CALIDAD METODOLOGICA

En relación al diseño, se incluyeron 10 estudios en esta revisión: Un ensayo clínico aleatorizado, 5 estudios de cohortes; 3 cohortes prospectivas y 2 cohortes retrospectivas; 2 estudios de Casos y controles; un estudio transversal retrospectivo y un artículo de revisión. Teniendo por lo tanto dos de ellos nivel de evidencia pobre, según en la escala de Jovell.

RESULTADOS

Ninguno de los autores, se encuentra en más de un artículo de los 10 estudios revisados. Los años de publicación van de 1987 a 2006. El intervalo de tiempo entre la realización y la publicación del estudio varía entre 2 a 10 años, con un promedio de 5 años. Los lugares en donde fueron realizados estos estudios son EE.UU. (8), México (1), Australia (2), y Canadá (1). Ocho de los diez estudios analizados se realizaron en Estados Unidos de los cuales un estudio del autor Kirpalani fue realizado conjuntamente entre Australia y Canadá con la participación de 10 UCIN. El estudio realizado por Doyle LW y cols fue realizado en la ciudad de Melbourne, Australia. Otro estudio realizado por Hernández y cols se realizó en México. El resto de artículos analizados fueron realizados por Neonatal Research Network of the National Institute of

Child Health and Human Development (NICHD) de EE.UU. Un solo estudio realizado por Amon E y cols fue realizado en la ciudad de Memphis, Tennessee, EU sin la participación de esta organización.

Kirpalani H et al; cuyo objetivo fue determinar que tanto los RN ELBW transfundidos con niveles bajos de hemoglobina vs transfundidos con niveles altos de hemoglobina tienen diferentes índices de supervivencia o morbilidad antes del egreso. En el que se utilizó como instrumento de medición: Muerte antes del egreso, complicaciones primarias consideradas en este estudio como: Retinopatía grado 3, Displasia Broncopulmonar, daño cerebral por USG como leucomalacia periventricular, ecodensidad intraparenquimatosa, quistes encefálicos. Complicaciones secundarias como: nivel de Hemoglobina, número de transfusiones sanguíneas, número de exposiciones a donador, índice de crecimiento, ferritina sérica evaluados antes del egreso. En RNPT < 1000gr aleatorizados en 2 grupos: 1er Grupo: transfusión restringida vs 2º grupo: transfusión liberal (niveles más altos de Hb). El cual concluyó que existe poca evidencia en beneficio de mantener niveles altos de Hemoglobina y Hematocrito con transfusiones a los ELBW. Como es de esperarse, el grupo liberal en transfusiones mantuvo Hb > 10 gr/L comparado con el grupo restringido durante las primeras 4 semanas de vida. No se observó diferencia clínica y estadísticamente significativa en ambos grupos al analizar la mortalidad, las complicaciones primarias y complicaciones secundarias. Las complicaciones primarias como Retinopatía del prematuro, Displasia Broncopulmonar y Daño cerebral independientemente pero adversamente afectaron el neurodesarrollo evaluado a los 18 meses de edad corregida. Este estudio provee evidencia que los umbrales de transfusión en RN ELBW pueden cambiarse a un nivel inferior de Hb menor de **10 gr/L** sin incrementar el riesgo de muerte o la morbilidad neonatal.

Walsh MC et al; estudio que consistió en determinar el riesgo de mortalidad y complicaciones adversas en el neurodesarrollo en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer con ventilación mecánica prolongada y comparar estos prematuros con otros que recibieron ventilación mecánica por un periodo corto de tiempo en recién nacidos de 501 a 1000g atendidos en 15 UCIN participantes entre 1995-1998 con ventilación mecánica.

Para tal efecto se estudiaron variables como duración de la ventilación mecánica, excluyéndose aquellos ELBW con ventilación con CPAP nasal en la totalidad o parte del día. Se recopilaron datos los días 1, 7, 14, 21, 28, 60, 90 y 120. Supervivencia a los 18 – 22 meses de edad corregida y secuelas del neurodesarrollo con Índice de desarrollo mental < 70, Índice de desarrollo físico < 70. Se utilizó la Escala Bayley del desarrollo infantil II, incluyendo escala mental, psicomotora y del comportamiento. Daño cerebral moderado o severo por USG transfontanelar, ceguera por examen oftalmológico considerándose visión no funcional en ambos ojos o sordera mediante evaluación audiológica definida como pérdida de la agudeza auditiva y requiriendo amplificador. De 5364 recién nacidos, 1582 RN **(29%) fallecieron antes**

del egreso. 3782 (71%) sobrevivieron al egreso hospitalario, 82 RN fallecieron después del egreso inicial pero antes de los 18 meses y 659 se perdieron en el seguimiento. 3041 (80%) de los 3782 fueron evaluados para detectar complicaciones. La supervivencia fue evaluada por el número de días de ventilación; la supervivencia en neonatos ventilados < 28 días es del 85%; de los ventilados por < o = 60 días la supervivencia fue del 75.8%. de los neonatos ventilados por > 90 días sobrevivieron 52.4% y los ventilados por > o = 120 días sobrevivieron el 50%. Por lo que la duración de la ventilación mecánica es un factor de riesgo para daño neurológico. El riesgo de daño neurológico con ventilación mecánica prolongada es similar a la asociación con leucomalacia periventricular. Factores adicionales significativamente asociados con el riesgo de daño neurodesarrollo fueron raza no blanca (OR 1.75; CI 1.45-2.11), HIV grado III/IV (OR 1.30; CI 1.06-1.69), educación materna menor a educación media superior/bachillerato (OR 1.13; CI 1.13-1.66). La administración de esteroides antenatales fue asociada con disminución del riesgo de daño en el neurodesarrollo (OR 0.81; CI 0.65-1.00). Se concluyó en este estudio el pronóstico de los RN ELBW con ventilación mecánica es pobre. Intubación prolongada disminuye la supervivencia y aumenta las secuelas neurológicas. Algunas potenciales limitaciones de este estudio para efectuar sus conclusiones y discusión son: 20% de los sobrevivientes se perdieron en el seguimiento. La intubación orotraqueal y ventilación mecánica fue la estrategia inicial en 89% de los ELBW. 11% ocuparon nuevas modalidades de apoyo ventilatorio como el CPAP nasal. Nuevos estudios deberán evaluar cual de las estrategias ventilatorias podrían disminuir las secuelas en general. Y finalmente este estudio reporta marcadas diferencias en la atención entre las distintas UCIN que contribuye a las diferencias en las secuelas reportadas. Por lo tanto existen Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales que tienen diferentes resultados en las secuelas por lo que divergen de los resultados globales. Los datos presentados en este estudio deberían ser valorados por pediatras y neonatólogos para anticiparse a las necesidades de este grupo de pacientes.

Shankaran S et al; cuya finalidad fue evaluar la mortalidad y las secuelas en el neurodesarrollo en ELBW con 3 características: edad gestacional igual o < 24 SDG, peso al nacimiento igual o < 750 gramos y Apgar al minuto igual o < de 3. Para lograr esta finalidad se estudiaron variables como: Muerte antes del egreso de la UCIN, Supervivencia a Edad corregida 18-22 meses y examen neurológico; Daño cerebral se definió como un desorden del SNC no progresivo caracterizado por tono muscular anormal de por lo menos 1 extremidad y control anormal del movimiento y postura. Evaluación del neurodesarrollo: Se utilizó la escala del desarrollo infantil II, incluyendo Índice de desarrollo mental (MDI) e índice de desarrollo psicomotor (PDI), puntaje < o igual a 70 era anormal; estado socioeconómico: educación y ocupación de ambos padres, nivel de ingresos adquisitivos, categoría del seguro médico; e historia médica detallada. Agudeza Auditiva se obtuvo mediante revisión audiológica, sordera fue definida como daño bilateral requiriendo aditivos de audición. Agudeza visual incluyó examen oftalmológico, Ceguera fue considerada como AV < 20/200. Deterioro en el neurodesarrollo (NDI) fue definido como daño cerebral, Índice de desarrollo mental (MDI) y psicomotor (PDI) con puntaje < 70, ceguera bilateral o sordera. Concluyeron que en este estudio se demostró que los recién nacidos de peso extremadamente bajo

al nacer con edad gestacional igual o menor de 24 SDG, peso al nacimiento igual o menor de 750 g y apgar al minuto igual o menor de 3 son factores de alto riesgo para morbilidad y mortalidad. Así como sus sobrevivientes tienen alto riesgo de deterioro en el neurodesarrollo. La eficacia de este estudio radica en el número de RN ELBW estudiados y evaluados prospectivamente en las secuelas neurológicas y cognitivas usando escalas o índices claramente estandarizadas para tal efecto. Este estudio refleja el manejo actual y agresivo tanto obstétrico como neonatal (esteroides antenatales, parto por cesárea, terapia profiláctica de surfactante y resucitación inmediata en la sala de partos); esto es esencial para valorar los efectos de estas intervenciones agresivas ya que la información obtenida puede ser interesante para los padres, obstetras, neonatólogos y perinatólogos. Las desventajas de este estudio es que no todos los recién nacidos sobrevivientes fueron evaluados en el seguimiento hasta los 18-22 meses de edad corregida. Además el estudio no incluyó a las muertes fetales. Hay diferencias en el manejo de los pacientes en las distintas UCIN y no hay estandarización de protocolos para iniciar o continuar el apoyo médico terapéutico en estos pacientes.

Amon E et al; decidieron describir la experiencia con este grupo de prematuros (ELBW) y determinar los predictores obstétricos de supervivencia. Estudiaron las variables: Control prenatal, complicaciones obstétricas, diagnósticos maternos, edad materna, edad gestacional, raza, sexo, dilatación cervical al internamiento, tiempo entre el ingreso y el parto. Presentación fetal. Uso de medicamentos y vía de nacimiento. Método de anestesia. Gestación múltiple. Apgar al minuto y apgar a los 5 minutos. Peso al nacimiento. Retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). Concluyeron que el diagnóstico materno, presentación fetal, control prenatal y antecedentes de complicaciones obstétricas fueron predictores estadísticamente NO significativos de supervivencia. Casi el 50% de todas las muertes perinatales fueron en prematuros menores de 1000 gramos. Las causas de parto prematuro son conocidas como seriamente inevitables. Se encontró que las intervenciones obstétricas están en función a la edad gestacional y peso al nacimiento. El uso de medicamentos tocolíticos y esteroides se incrementan significativamente con el avance de la edad gestacional y peso al nacimiento de 22% a 34% y 4.5% a 24%, respectivamente. Es un predictor significativo estadísticamente de supervivencia, el uso de esteroides y agentes tocolíticos demostraron una asociación con la supervivencia de los prematuros ($p < 0.0001$). La frecuencia del parto por cesárea se incrementó con la edad gestacional y peso al nacimiento, de tan baja frecuencia de 4% a tan alta de 60%. Aunque no fue un predictor de supervivencia estadísticamente significativo, el uso de fórceps y nacimiento por cesárea fueron asociados con incremento en la supervivencia ($p < 0.008$). De hecho el peso al nacimiento de prematuros nacidos por parto vaginal espontáneo es mucho menor que aquellos nacidos por cesárea o fórceps; lo que implica una selección con tendencia a los prematuros más pequeños.

Se encontró infraestimada la importancia de referir a las pacientes con complicaciones materno-fetales a centros perinatales tan temprano como sea posible. Las pacientes sin control prenatal continuamente fueron aceptadas con trabajo de parto pretérmino avanzado. La discrepancia en la incidencia de pequeños para la edad

gestacional entre obstetras y pediatras parecer estar relacionado que al determinar la edad gestacional los obstetras infraestiman y/o los pediatras supraestiman la edad gestacional al nacimiento. No hay diferencia en la incidencia de pequeños para la edad gestacional entre los prematuros sobrevivientes y los no sobrevivientes.

Este estudio confirma el trabajo de otros investigadores al afirmar la importancia del peso al nacimiento y edad gestacional en la sobrevivencia neonatal. **El promedio de sobrevivencia en recién nacidos prematuros sin exclusiones fue de 40.3%**; hasta ahora la sobrevivencia de menores de 600 gramos es de 8.5%, prematuros mayores de 800 gramos es de 60%.

Doyle LW et al; acordaron comparar el índice de mortalidad y las causas de muerte en prematuros extremos (23-27 semanas) antes y después de la introducción del surfactante exógeno en 1991. por lo cual analizaron las variables como Enfermedad de Membrana Hialina (EMH) fue definida como signos clínicos de dificultad respiratoria en los primeros días después del nacimiento y con el diagnóstico confirmado por radiología y/o autopsia. Displasia broncopulmonar (DBP) fue definida como dificultad respiratoria por 4 semanas de edad que requiere oxigenoterapia y demostración de cambios radiológicos típicos de DBP o diagnóstico patológico de DBP por autopsia. Fuga de aire pulmonar fue definida como alguna evidencia de aire libre en el espacio pleural, intersticio pulmonar, en el espacio pericárdico o mediastínico diagnosticado por transiluminación, radiología o autopsia. Anormalidades cerebroventriculares incluída alguna evidencia de hemorragia cerebro ventricular, de algún grado, identificada por ultrasonido o autopsia, así como también hidrocefalia poshemorrágica y leucomalacia quística periventricular. Fue la misma evaluación por ultrasonido en ambas cohortes con un mínimo de un USG al 3er día de vida, al final de la primera semana de vida y un USG mensualmente hasta el egreso del prematuro. Sepsis neonatal fue definida con signos clínicos de sepsis apoyados por cultivo positivo en sangre o de líquido cefalorraquídeo. Neumonía fue diagnosticada en prematuros con dificultad respiratoria, signos de sepsis y radiografía de tórax compatible con neumonía o diagnóstico por autopsia. Enterocolitis necrotizante fue diagnosticada por hallazgos radiológicos, quirúrgicos o evidencia por autopsia.

Las causas de muerte fueron divididas en 3 grupos: muertes por compromiso respiratorio (EMH, DBP, Fuga de aire). Muertes por causa séptica (sepsis, neumonía o ECN). Ultimo grupo de anomalías cerebro- vasculares donde sea la causa más grave en el manejo intensivo así como la causa de la muerte. En los casos en que ambas causas contribuyan igualmente a la muerte, cada enfermedad fue analizada e incluída como causa de muerte en su grupo respectivo.

En la primera cohorte que correspondió a 8 años (1983-1990), de los 526 prematuros de 23-27 semanas de edad gestacional, 18 (3.4%) tuvieron anomalías letales. Respecto a la segunda cohorte con 5 años de estudio (1992-1996), de los 399 prematuros de 23-27 semanas de edad gestacional, 15 (3.8%) tuvieron anomalías letales. En prematuros libres de anomalías letales, la mortalidad hasta el momento del egreso hospitalario fue baja en 1992-1996. Prematuros que fueron considerados

como no viables y quienes murieron después de no ofrecer tratamiento intensivo fue menos común en 1992-1996. La mortalidad de prematuros con tratamiento intensivo en las dos eras fue de 40.3% (167/414) y 23.4% (84/359) respectivamente. De los prematuros quienes murieron y quienes fueron tratados intensivamente en la unidad de cuidados intensivos (UCIN), EMH era la causa mas frecuente de muerte en ambas eras. Todos los prematuros con fuga de aire también tenían EMH. La mayoría de los prematuros que murieron por anomalías cerebro ventriculares también tenían EMH o sepsis al mismo tiempo de muerte. Hubieron ocho prematuros, cuatro de cada era, quienes murieron por anomalías cerebro ventriculares sin EMH o sepsis que contribuyeran a la muerte; un prematuro murió a los 3 días de edad con hemorragia cerebral grado IV, seis prematuros murieron con leucomalacia quística periventricular a edades posnatales entre 14 a 70 días, y un prematuro murió a los 55 días con hidrocefalia poshemorrágica.

Las causas de muerte han cambiado sobre el tiempo. En 1992-1996 disminuyeron significativamente las muertes por EMH y causas respiratorias en forma global, pero más muertes fueron causadas por sepsis, con o sin ECN. Otras causas de muerte no fueron estadísticamente significativas entre las dos eras. De los prematuros quienes murieron por causas respiratorias en 1992-1996, 61% fueron expuestos a por lo menos una dosis de esteroides antenatales, y 87% tuvieron por lo menos una dosis de surfactante. De los prematuros quienes murieron por sepsis incluyendo a ECN, algunos adquirieron la infección perinatalmente, los cuales causaron la muerte en los primeros 3 días de vida, pero otras infecciones fueron claramente nosocomiales, causando muerte después de los primeros 3 días de vida. Muertes por causas sépticas en 1992- 1996 fueron mas comunes después de los 3 días de vida, comparado con 1983-1990, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los organismos comunes causantes de muertes tempranas fueron *Escherichia coli* y *Estreptococo del Grupo B* en ambas eras. Sin embargo, en 1990 se vio especies de *Pseudomonas* y de *Staphylococcus epidermidis* emerger como la causa mas común de muerte por sepsis después de los primeros 3 días de vida

Blakely ML et al; cuyo objetivo fue comparar la mortalidad y morbilidad postoperatoria (absceso intraabdominal, dehiscencia de herida, estenosis intestinal). Y determinar la habilidad para diagnosticar preoperatoriamente enterocolitis necrosante y perforación intestinal primaria y la importancia de esta distinción por sus complicaciones. Para tal efecto se estudiaron las siguientes variables: Muerte en el postoperatorio o antes del egreso, o 120 días después del nacimiento; complicaciones como absceso intrabdominal diagnosticado por deterioro clínico y confirmado por USG abdominal así como el drenaje del absceso; dehiscencia de herida, estenosis intestinal diagnosticada con estudios de imagen con medio de contraste. Concluyeron que la sobrevida quirúrgica para enterocolitis necrosante o perforación intestinal en recién nacidos ELBW es pobre (51%). Es decir; **la mortalidad fue de 49%** lo que apoya la naturaleza catastrófica de esta enfermedad y demuestra la fragilidad de este grupo de prematuros. A pesar de los avances en neonatología, anestesiología y cirugía la mortalidad no ha disminuido desde hace 30 años.

Pacientes con diagnóstico preoperatorio de ECN tienen un riesgo de muerte relativo mayor (1.4) que los pacientes con diagnóstico preoperatorio de perforación intestinal primaria. Este estudio apoya la idea de que ECN III y perforación intestinal primaria pueden ser distinguidos preoperatoriamente en la mayoría de los pacientes. Se necesitan estudios formales sobre los hallazgos radiológicos en la ECN como son neumatosis, neumoperitoneo puesto que se reporta enorme variabilidad en los diagnósticos radiológicos preoperatorios de ECN. La principal complicación tanto en los pacientes diagnosticados con ECN III y en los diagnosticados con Perforación intestinal primaria ya sea tratados con laparotomía o drenaje peritoneal es la estenosis intestinal.

Se proponen futuros estudios clínicos aleatorizados que comparen laparotomía vs drenaje peritoneal que benefician en la estadificación del tratamiento basados en los diagnósticos preoperatorios.

Bacak et al; estudio que consistió en examinar las características maternas, neonatales y obstétricas asociadas con mortalidad entre los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer (igual o < de 1000 gramos). Las variables que se estudiaron fueron agrupadas en:

Características maternas: Edad materna (< 18, 18-34, >34 años), raza, educación, tabaquismo.

Características obstétricas: parto o cesárea, Nivel de atención hospitalaria (I, II, III), Diabetes, HAS, Preeclampsia, incompetencia cervical, nacimiento pretérmino previo, enfermedad renal, Desprendimiento de Placenta, ruptura prematura de membranas, trabajo de parto pretérmino, presentación anormal.

Características neonatales: género, edad gestacional, SDR, anomalías congénitas severas, pequeño para la edad gestacional (< Percentila 10 de crecimiento fetal).

Las características maternas que se asociaron a mortalidad neonatal: mujeres jóvenes menores de 18 años. Mujeres jóvenes mayores de 34 años. Raza negra tiene 30% más probabilidad de supervivencia que otras razas. Características obstétricas como presentación anormal, nacer en un nivel de atención hospitalaria I y II. Mayor mortalidad en pacientes con madres con desprendimiento de placenta. Parto vaginal en ELBW es también un riesgo alto de mortalidad. Recién nacidos de madres con preeclampsia son protegidos inicialmente de la mortalidad neonatal. RN ELBW con anomalías congénitas mayores tienen un alto riesgo de morir. RN nacidos de 23-24 SDG tienen 4 veces más probabilidades de morir que aquellos con mayor edad gestacional. El género masculino es otro factor de riesgo o prematuros pequeños para su edad gestacional.

En el estudio se identificaron factores de riesgo tanto obstétricos, maternos y neonatales en RN ELBW. Los RN con anomalías congénitas severas constituye un factor de riesgo muy alto para morir. Esto se confirma con lo reportado otros estudios en donde se refiere que tienen hasta 6 veces más probabilidad de morir que los RN sin anomalías congénitas severas. Es esperado que prematuros con edad gestacional más corta tengan mucho mayor riesgo de morir, se considera el más fiel predictor de supervivencia neonatal. Se concluye que el límite inferior de viabilidad es de 23-24 SDG. En este estudio se estimó supervivencia de 10 a 30% en RN de 23 SDG

(**mortalidad de 90 a 70%**) e incremento de 25 a 50% en RN 24 SDG (**mortalidad de 75 a 50%**). En este estudio 36% de RN ELBW sobrevivieron hasta el año de vida (**mortalidad de 64% al año de vida**). Edad gestacional y anomalías congénitas mayores están estrechamente relacionadas por lo que los médicos involucrados deben optar por una intervención agresiva inmediata. Se observó que RN de madres jóvenes menores de 18 años se asocia con muerte neonatal en las primeras 12 horas de vida, las madres jóvenes podrían no estar completamente biológicamente desarrolladas y esto predispone a trabajo de parto pretérmino y parto prematuro. Encontramos además que el género masculino es más afectado que el femenino. Este fenómeno es conocido con *desventaja masculina*, ha sido reconocida por décadas pero el mecanismo biológico es desconocido. Pequeños para su edad gestacional tienen 50% más de probabilidad de muerte temprana. Esto sugiere que RN ELBW con peso apropiado a su edad gestacional tienen mayor probabilidad de sobrevivir.

Poindexter et al; su finalidad fue valorar la seguridad y eficacia de la suplementación parenteral con glutamina para disminuir el riesgo de mortalidad por sepsis neonatal tardía en Recién Nacidos con Peso Extremadamente Bajo al Nacer (ELBW). Las variables a estudiar fueron:

Complicaciones primarias: muerte por sepsis neonatal de inicio tardío definido como cultivo positivo en LCR o Hemocultivo para bacterias u hongos, obtenido después de las 72 horas de vida y la presencia de signos compatibles de septicemia.

Complicaciones secundarias: número de episodios de sepsis neonatal tardía, incidencia de ECN, días con ventilación mecánica, estancia hospitalaria, tolerancia a la nutrición enteral (alimentación enteral completa se definió > o igual a 110 kcal/kg por día), intolerancia a la alimentación enteral (definida como la suspensión de la alimentación enteral por 24 horas o más), duración total de la nutrición parenteral y ganancia de peso.

La complicación primaria de **mortalidad por sepsis neonatal tardía ocurrió en 51%** de los RN con glutamina, **48% de RN grupo control**. Por lo que no hay evidencia de que la suplementación con glutamina altere el riesgo de mortalidad por sepsis neonatal tardía. No hay diferencias entre los grupos de estudio en el número de episodios de sepsis neonatal tardía con cultivos positivos. Complicaciones secundarias: aproximadamente 10% de los RN en cada grupo desarrollo ECN y la necesidad de intervención quirúrgica fue similar en ambos grupos. No se encontró diferencia entre los grupos respecto al número de días con ventilación mecánica ni en los días de estancia hospitalaria. El número de días al iniciar la alimentación enteral y completar a 110 kcal/kg/día fue similar en ambos grupos. Los RN del grupo con glutamina recibieron 2 días más de NP en promedio. La incidencia de intolerancia a la alimentación enteral y el número de episodios con intolerancia fue similar en ambos grupos. Ambos grupos tuvieron peso promedio de 1500 gr a las 36 semanas de edad posmenstrual.

Es el primer estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico en la administración parenteral de glutamina en ELBW. Estudios previos existen en adultos críticamente enfermos y modelos animales que sugerían por los resultados obtenidos que la glutamina podría disminuir el riesgo de mortalidad por sepsis. La

suplementación parenteral de glutamina era una terapia atractiva para los RN ELBW los cuales tienen incremento en sus demandas metabólicas y tienen el riesgo elevadísimo de infección y complicaciones por la nutrición enteral en el periodo neonatal. La suplementación con glutamina no disminuye la mortalidad ni la incidencia de sepsis tardía en RN ELBW por lo que no recomendamos su uso.

Existe un estudio previo en prematuros con suplementación parenteral con glutamina, pero el tamaño de la muestra es muy pequeño, concluye que acorta el tiempo para culminar en nutrición enteral completa, disminuye los días de NP y disminuye la estancia hospitalaria. Otro estudio en prematuros con suplementación enteral con glutamina demostró una disminución en la incidencia de sepsis neonatal tardía, aumento la tolerancia a la alimentación enteral, la desventaja es que el tamaño de la muestra es pequeña.

En este estudio se demostró que el proveer aminoácidos intravenosos tempranamente limita el catabolismo de los ELBW, por lo que se recomienda el uso temprano y agresivo de aminoácidos en la nutrición parenteral.

Vohr BR, et al; decidieron valorar las secuelas en el neurodesarrollo entre las diferentes UCIN después de ajustar las características demográficas y antenatales. Valorar la asociación entre intervenciones específicas neonatales y secuelas en el neurodesarrollo. Se analizaron las siguientes variables:

Supervivencia y daño neurológico con escala Bayley de desarrollo infantil II, incluyendo Índice de Desarrollo Mental (MDI) e Índice de Desarrollo Psicomotor (PDI). El examen neurológico se basó en la prueba de Amiel Tison. *Daño cerebral* fue definido como un desorden no progresivo del SNC caracterizado por tono muscular anormal en por lo menos 1 extremidad y control anormal del movimiento y postura. Daño en el neurodesarrollo (NDI) fue definida como la presencia de uno de los siguientes: parálisis cerebral (CP), deterioro en la audición requiriendo de amplificadores en ambos oídos, ceguera bilateral, MDI < 70 o PDI < 70.

Las 4 intervenciones específicas neonatales a evaluar fueron *reanimación activa* (masaje cardíaco, medicamentos); *esteroides posnatales*, *Ventilación Mecánica* igual o < 26 días, > 26 días; y *nutrición enteral completa* igual o < 23 días, > 23 días.

De 2478 ELBW sobrevivieron 1530 (61.7%) hasta el egreso hospitalario; es decir una **mortalidad de 948 (38.3%)** ELBW antes del egreso hospitalario. De 1530 (61.7%) sobrevivientes 1483 RN (60%) se evaluaron a los 18-22 meses, porque 47 ELBW murieron después del egreso. El peso promedio al nacimiento fue de 765 a 830 g, edad gestacional promedio de 26 a 27 semanas. Pequeños para la edad gestacional fueron 12 a 33% y respecto al género masculino entre un rango de 41 a 57%, todos sin diferencias significativas. Productos de embarazos múltiples se presentaron en un rango de 8 a 28%. Respecto a las 4 intervenciones específicas neonatales evaluadas; Uso de reanimación activa en un rango de 5 a 28%. En promedio, 87.7% de los ELBW fueron intubados y 75.2% fueron ventilados mecánicamente. Terapia surfactante se administró en un rango de 27 a 65%. El rango promedio de días de ventilación fue 16 a 40 días y, el rango promedio de días para alcanzar la alimentación enteral completa fue de 19 a 33 días. El rango promedio del número de días de hospitalización fue de 86 a 108 días.

El rango de porcentaje de ELBW que fueron evaluados neurológicamente y se encontraron normales fue de 63 a 93%.

El rango con daño cerebral se reporto entre 6 a 30%. Diferencias significativas en los diferentes centros se identifico solamente en la audición. Respecto al daño neurológico el genero masculino fue asociado con incremento del riesgo y peso alto al nacimiento con riesgo disminuido. De las intervenciones antenatales que protegen contra daño cerebral son control prenatal y esteroides antenatales. Respecto al Índice de Desarrollo Psicomotor < 70, los factores demográficos con efectos adversos asociados fueron falta de seguro medico, genero masculino y embarazo múltiple. Elevado peso al nacimiento fue un factor protector. Los esteroides antenatales fue una intervención que se asocio positivamente como protector. MDI < 70 se asocio con baja educación materna, falta de seguro medico, genero masculino y embarazo múltiple. Peso elevado al nacimiento y pequeño para la edad gestacional disminuyeron el riesgo. La única intervención prenatal que influyo positivamente fue el control prenatal. Las características demográficas fueron significativamente asociadas como efectos adversos para NDI como bajo nivel de educación materna, falta de seguro médico, genero masculino, embarazo múltiple. Peso elevado al nacimiento, pequeño para la edad gestacional y control prenatal se observaron factores protectores. Reanimación neonatal activa fue asociada con un incremento en daño cerebral de 10%, MDI < 70 por 10%, PDI <70 de 12%, NDI de 12% y NDI y muerte a 11%. La administración de esteroides posnatales se asocio con incremento de daño cerebral 7%, MDI <70 de 14%, PDI < 70 de 20% y NDI de 21%. Ventilación mecánica menos de 26 días fue asociado con disminución de daño cerebral 9%, MDI <70 de 17%, PDI <70 de 19% y NDI de 21%. Pocos días para alcanzar alimentación enteral completa fue asociado con disminución del riesgo de MDI <70 13%, PDI <70 de 9% y NDI de 17%.

Otros estudios han reportado diferencias significativas en las secuelas en el neurodesarrollo. Este es el primer estudio en reportar el impacto relativo de las intervenciones especificas neonatales en ELBW sobrevivientes a los 18-22 meses después de ajustar las características demográficas, maternas y las intervenciones antenatales. Los 2 marcadores socioeconómicos asociados con pobreza son escolaridad menor a la preparatoria y la falta de seguro medico, ambos son predictores de Escala de Bayley baja. La raza negra presento rangos tan bajos de 3% y tan altos de 82%, raza blanca presento rangos entre 6 a 76%, e hispanos de 0 a 61%. Un factor demográfico importante son los embarazos múltiples y se asocio con incremento en MDI, PDI e NDI con puntajes bajos. La incidencia de embarazos múltiples en las diferentes UCIN vario entre 8 - 28%.

La morbilidad neonatal como HIV, LPV, sepsis e ictericia contribuyen al deterioro del neurodesarrollo. Estas variables no fueron analizadas debido a que objetivo de este estudio era identificar la asociación de las 4 intervenciones neonatales con el deterioro en el neurodesarrollo.

Se identificaron diferencias en las distintas UCIN participantes respecto a las intervenciones neonatales por lo que se efecto analisis multivariado. Así, variaciones en la reanimación activa se encontró en rangos de 5-28% y los rangos de supervivencia varia entre 51- 72%, lo que refleja en parte los diferentes estilos de manejo. Los rangos de muerte en las primeras 12 hrs de vida se reportaron entre 11-27%, lo que puede ser

un indicador del manejo agresivo inicial. La asociación de la reanimación neonatal activa con Daño Cerebral, bajos puntajes en PDI, NDI y mortalidad puede reflejar que los prematuros críticamente enfermos requieren reanimaciones más agresivas e inmediatamente al nacer; concluimos que la evaluación de los ELBW con reanimación neonatal agresiva está justificada.

Se consideraba que la administración de esteroides postnatales para Enfermedad Crónica Pulmonar o para destete del ventilador era asociado con pobre pronóstico. El uso de esteroides postnatales incrementa el riesgo de daño cerebral de 7%, MDI < 70 de 14%, PDI < 70 de 20% y NDI de 19%. Esto concluye; que el uso excesivo de esteroides con la finalidad de apoyar la ganancia de peso de los prematuros es deletérea para los ELBW.

Los días de asistencia ventilatoria en promedio en las distintas UCIN fueron de 16 a 40 días. Menos de 26 días de ventilación fue asociado con poca incidencia de daño cerebral, bajo MDI, PDI, NDI y muerte. En los prematuros con DBP, un factor de riesgo conocido para pobre pronóstico puesto que requirieron ventilación mecánica prolongada. Este estudio no pudo diferenciar con los datos retrospectivos entre la severidad de la enfermedad pulmonar y sus requerimientos en ventilación y las modalidades de ventilación. Es necesaria una evaluación prospectiva de los protocolos de ventilación.

Aunque la prioridad en el manejo en la UCIN es proveer suficientes nutrientes para apoyar la ganancia de peso para lo cual el aporte debería ser como lo es en el ambiente intrauterino, pero los ELBW frecuentemente no toleran la alimentación enteral por 2 a 3 semanas después del nacimiento. La administración parenteral de nutrientes ha sido asociada con retraso en la ganancia ponderal y con el inicio de la restricción de crecimiento postnatal. Nuestros datos sugieren que lograr con éxito la tolerancia de la nutrición enteral completa tempranamente (igual o < de 23 días) es asociado con un mejor pronóstico en el neurodesarrollo.

En resumen; las diferencias significativas en las diferentes UCIN respecto a características demográficas, intervenciones antenatales, intervenciones neonatales y secuelas fueron identificadas. El rango de NDI después de ajustar las características demográficas e intervenciones antenatales fue determinado entre 24 a 71%, el rango de NDI y muerte fue de 52 a 85%. La evaluación de los efectos de las 4 intervenciones demostraron que la resucitación agresiva y los esteroides postnatales fueron asociados con un incremento de NDI entre 1.8 a 19.3% y apoyo ventilatorio mecánico de corta duración para alcanzar la alimentación enteral completa se asocian con disminución en NDI de 20.7% y 17.3% respectivamente

DISCUSION

Se realizó la revisión cualitativa de la literatura de 10 estudios, que incluyen pacientes recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer, los estudios fueron de diferente nivel de evidencia científica, y el objetivo fue determinar las causas de mortalidad en este grupo de recién nacidos.

La mortalidad según el estudio de Walsh MC que reporto de 5364 recién nacidos, 1582 RN **(29%) fallecieron antes del egreso**. Tres mil setecientos ochenta y dos (71%) sobrevivieron al egreso hospitalario, 82 RN fallecieron después del egreso inicial pero antes de los 18 meses. De los 325 RN que murieron sin haber iniciado ventilación mecánica, 322 murieron en las primeras 12 horas de vida, lo que indica inmadurez para ofrecerles ventilación mecánica (VM). Setenta y cuatro por ciento de RN con VM les administraron factor surfactante para el SDR. Se mencionan como causas de muerte principalmente en este grupo de edad al SDR o Enfermedad de Membrana Hialina; así como causa de morbilidad es por ello la importancia de conocer la duración de la ventilación mecánica a la que fueron sometidos puesto que traduce la probabilidad de desarrollar secuelas en el neurodesarrollo. En el estudio de Walsh se reporto que la duración promedio de VM era de 18 días (23 días en RN sobrevivientes y 6 días en no sobrevivientes), 75% no requirieron VM por 36 días. 372 (7%) RN recibieron VM > 60 d; de estos 282 (75.8%) sobrevivieron, 72 (1.3%) recibieron VM > 90d, de los cuales 39 (54.2%) sobrevivieron y 10 RN recibieron VM > 120 d; 5 (50%) sobrevivieron. Ochocientos cuarenta y cuatro de 2755 evaluados (31%) tuvieron índice de desarrollo < 70, 608 de 2112 (22%) tuvieron índice psicomotor <70, y 9% tuvieron daño cerebral moderado o severo. RN VM > 120 días todos tuvieron daño neurológico en todas las pruebas. Por lo que la duración de la ventilación mecánica es un factor de riesgo para daño neurológico. El riesgo de daño neurológico con VM prolongada es similar a la asociación con leucomalacia periventricular.

En el estudio de Shankaran et al; la supervivencia de los RN de alto riesgo (edad gestacional < o igual a 24 SDG, peso al nacimiento < 750 gr y Apgar al minuto de < o igual a 3) fue de 30% **(mortalidad de 70%)** mientras que los demás RN fue de 79% **(mortalidad del 21%)**. Entre los 1016 RN de AR, 442 eran de 24 SDG y 574 eran < o igual a 23 SDG. Sobrevivieron 304 (30%) al egreso hospitalario de los 1016 RN de AR. RN de 24 SDG tuvieron una supervivencia de 45%, mientras que los < o iguales a 23 SDG supervivencia de 18.3%. Once RN murieron después del egreso hospitalario y 47 (15%) se perdieron en el seguimiento. 246 sobrevivientes fueron evaluados a los 18 a 22 meses de edad corregida.

Amon et al en su estudio confirma el trabajo de otros investigadores al afirmar la importancia del peso al nacimiento y edad gestacional en la supervivencia neonatal. **El promedio de supervivencia en recién nacidos prematuros sin exclusiones fue de 40.3%**; hasta ahora la supervivencia de menores de 600 gramos es de 8.5%, prematuros mayores de 800 gramos es de 60%.

En el estudio de Doyle et al; existieron severos problemas para definir las causas de muerte. Frecuentemente, al mismo tiempo de la muerte existía más de una

enfermedad contribuyendo a la muerte. Algunos prematuros quienes murieron no tuvieron autopsia y si la autopsia no se realizó puede no determinarse la causa exacta de muerte. Algunas causas de muerte podían solamente ser determinadas después de una síntesis de los datos clínicos y de la autopsia, datos que fueron discutidos entre patólogos y pediatras de los centros perinatales. **La mortalidad de prematuros con tratamiento intensivo en las dos eras fue de 40.3% (167/414) y 23.4% (84/359) respectivamente.** Se reporto una reducción importante en la mortalidad entre 1992-1996, Doyle et al atribuyen la reducción significativa a varios factores, incluyendo la terapia antenatal de esteroides, surfactante exógeno y un incremento en la disponibilidad de ofrecer tratamiento agresivo temprano. Desde el surfactante exógeno se ha visto en muchos estudios clínicos controlados aleatorizados la reducción de la mortalidad, se afirma que las causas respiratorias de muerte disminuirán con la era del surfactante exógeno usado libremente como terapia de rescate. Las muertes provocadas directamente o indirectamente por EMH han disminuido sustancialmente, aunque la EMH fue la causa mas frecuente de muerte en prematuros de 23-27 semanas en la era 1992-1996, a pesar del incremento de la terapia de esteroides antenatales y surfactante exógeno posnatal. Se ha reportado previamente que la terapia de esteroides antenatales se incremento de 31% en 1985-1987 a 77% en 1991-1992. Perfeccionamientos futuros en la terapia surfactante y en las técnicas de ventilación asistida podrá reducir las muertes por causas respiratorias.

Inicialmente exosurf neonatal, un surfactante sintético, era el único surfactante disponible; pero subsecuentemente Survanta un surfactante natural, ha sido usado más frecuentemente. Hay sugerencias que survanta puede ser el surfactante preferido. Mejores surfactantes pueden ser disponibles para uso rutinario en el futuro. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) ofrece particularmente disminuir el barotrauma. La VAFO es frecuentemente usada para tratar las fugas de aire, una importante comorbilidad en los prematuros de este estudio. El Oxido nítrico se ha reportado que disminuye las muertes por causas respiratorias y disminuye la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea en muchos prematuros con falla respiratoria. El uso de oxido nítrico en el tratamiento de los recién nacidos prematuros extremos esta sujeto a estudios clínicos aleatorizados. Infecciones perinatales con E. coli y Streptococo del grupo B constituyo una importante causa de muerte en este estudio. Son los agentes patogenos aislados en los cultivos de sangre de niños diagnosticados con sepsis en sus primeros 3 días de vida. La sobrevivencia ha incrementado, mas prematuros extremos viven mas tiempo y pueden adquirir infecciones nosocomiales en la UCIN. En los 1990's la relativa alta mortalidad por infecciones nosocomiales fueron causados por organismos como pseudomonas especies y estafilococos especies, especialmente aquellos resistentes a múltiples antibióticos.

En resumen las causas respiratorias y sépticas de muerte, anomalidades cerebroventriculares constituyen una importante contribución a las muertes entre los prematuros extremos. La incidencia de las anomalidades cerebroventriculares como causantes de muerte es baja, pero esto explica que muchos prematuros extremos mueren pronto después del nacimiento, antes de que las anomalidades cerebroventriculares se hayan desarrollado y/o identificado.

Bacak SJ et al; concluyo que en los RN la presencia de anomalías congénitas severas constituye un factor de riesgo muy alto para morir. Esto se confirma con lo reportado en otros estudios donde se refiere que tienen hasta 6 veces más probabilidad de morir que los RN sin anomalías congénitas severas. Es esperado que prematuros con edad gestacional más corta tengan mucho mayor riesgo de morir, se considera el más fiel predictor de supervivencia neonatal. Se concluye que el límite inferior de viabilidad es de 23-24 SDG. En este estudio se estimó supervivencia de 10 a 30% a RN de 23 SDG (**mortalidad de 90 a 70%**) e incremento de 25 a 50% en RN 24 SDG (**mortalidad de 75 a 50%**). En este estudio 36% de RN ELBW sobrevivieron hasta el año de vida (**mortalidad de 64% al año de vida**). Edad gestacional y anomalías congénitas mayores están estrechamente relacionadas por lo que médicos involucrados deben optar por una intervención agresiva inmediata.

Hernández MJ en su artículo de revisión publico que Australia la supervivencia de los ELBW va en aumento con el paso del tiempo. Para el periodo 1979-80 era de 25.4%, para el de 1985-87 de 37.9% y para 1991-92 de 56.2% notándose que en un periodo de 12 años la supervivencia aumento en mas de 50%. En Inglaterra, se logro establecer la supervivencia de acuerdo a su edad gestacional y la evolución neurológica a los 6 meses de edad. Ninguno de los que nacieron a las 22 SDG sobrevivieron. Los nacidos a las 23 SDG lograron sobrevivir un 15%, aumentando considerablemente hasta un 80% en los de 24 a 25 SDG. Respecto al estado neurológico se observo pobres resultados: en los de 23 SDG 93% tuvieron alteraciones neurológicas, 67% en los de 24 SDG y solo 26% en los de 25 SDG. En los Estados Unidos la supervivencia para ELBW atendidos en centros de atención perinatal y neonatal de tercer nivel varia de acuerdo a la edad gestacional así tenemos que para pacientes de 22 SDG varia en un rango de 0-21%. Los de 23-24 SDG varia en un rango de 5% a 46% y desde 40% a 59% respectivamente. En México en un informe sobre morbilidad de ELBW concluyen que la incidencia de prematuridad extrema fue de 0.28%, la morbilidad es similar a la reportado por otros autores extranjeros. Las causas de la muerte fueron barotrauma, hemorragia intraventricular, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis, defectos congénitos y persistencia del conducto arterioso. El uso de esteroides antenatales es muy importante en el tratamiento de este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Es importante conocer la mortalidad en este grupo de recién nacidos que con el desarrollo de la tecnología y el avance de la medicina vemos mayor supervivencia; es un grupo de sobrevivientes que deben ser estudiados y evaluados prospectivamente en las secuelas neurológicas y cognitivas usando escalas o índices claramente estandarizados para tal efecto. A menor edad gestacional y peso, mayor riesgo de morir y presentar secuelas. En particular a los menores de 25 semanas de gestación y menos de 500 gramos de peso al nacer.

En mayores de 25 semanas y mas de 500 gramos de peso al nacer es importante una buena atención prenatal cuando el nacimiento es inminente, en particular utilizar esteroides, dar tratamiento en un Centro Hospitalario de tercer nivel en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, emplear surfactante pulmonar si se requiere, utilizar la ventilación mecánica convencional o de alta frecuencia (de la que se posea mayor experiencia en cada centro), uso de oxido nítrico y disminuir complicaciones, además acortar estancias hospitalarias. En este grupo de RN (peso extremadamente bajo al nacer) se disminuye la supervivencia libre de daño neurológico.

El pronóstico de los RN ELBW con ventilación mecánica es pobre y la intubación prolongada disminuye la sobrevida y aumenta las secuelas neurológicas. Reconociendo que la dependencia al ventilador más allá de 39 días en un RN ELBW lo identifica como de alto riesgo de daño neurológico (Walsh MC et al) por lo que se sugieren una evaluación temprana e intervenciones que puedan modificar la evolución de estos pacientes. Hay pocos estudios recientes relacionados con la ventilación mecánica prolongada y las secuelas a los 18 meses de edad corregida, particularmente estudios dirigidos a los RN ELBW posterior al uso generalizado de la terapia surfactante y esteroides antenatales.

En los diferentes estudios analizados en esta revisión pudimos apreciar que las distintas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales tenían diferentes cifras de morbilidad y mortalidad lo que refleja la capacidad de resolución y la repercusión en la atención de los pacientes dependiendo del equipamiento en cada una de ellas.

En México es de suma importancia tener un registro de las diferentes unidades de cuidados intensivos neonatales, así como lejano pero no por ello imposible poder realizar una red de información y base de datos entre ellas para alcanzar estudios de investigación con mayor validez estadística.

De vital trascendencia es que cada unidad de cuidados intensivos neonatales debe crear programas de seguimiento pediátrico con apoyo integral al paciente si bien superviviente pero con un alto porcentaje de probabilidad de padecer secuelas en el neurodesarrollo.

El apoyo institucional e integral al paciente debe involucrar a especialidades como pediatría, neonatología, neurología, oftalmología, audiología, psicología,

neumología, ortopedia y muchos otros más que se requieran para brindar seguimiento pediátrico de calidad.

Implicaciones para la práctica

Con lo mencionado anteriormente podemos concluir que no solo es importante conocer estadísticamente la mortalidad de los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer, las causas que la ocasionan así como la etiología de la morbilidad que aqueja a este grupo de recién nacidos cada vez mas numeroso en proporción a su sobrevivencia, sino mas importante aún conocer las secuelas neurológicas con las cuales se desarrollan estos niños, es un problema de salud publica puesto implica apertura de matriculas y escuelas especiales para su atención. Es de utilidad tanto para el obstetra, pediatra, neonatólogo y todo el personal medico involucrado en su atención en el tiempo en que esta hospitalizado, al momento del egreso se convierte en un problema que involucra a la sociedad misma.

Implicaciones para la investigación

Debido a que no se cuenta en nuestro medio con un estudio que incluya una muestra significativa de pacientes la presente revisión pretende servir de base para el desarrollo de posteriores protocolos de investigación con el fin de obtener datos acerca de la morbilidad y mortalidad en los recién nacidos prematuros clasificados en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW), peso muy bajo al nacer (VLBW) y peso bajo al nacimiento (LBW) así como la determinación de sus causas para el desarrollo de algoritmos de diagnóstico e intervenciones oportunas y apropiadas a cada grupo de recién nacidos.

En la presente revisión cualitativa de 10 artículos sobre mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer encontramos las siguientes sugerencias o necesidades a estudiarse:

- Hay pocos estudios recientes relacionados con la ventilación mecánica prolongada y las secuelas a los 18 meses de edad corregida, particularmente dirigidos a los ELBW posterior al uso generalizado al uso de la terapia surfactante y esteroides antenatales.
- Nuevos estudios deberán evaluar cual de las estrategias ventilatorias podrían disminuir las secuelas en general.
- Debido a la enorme complejidad de la prematuridad invitamos a los investigadores clínicos a tomar varias direcciones para el manejo de este problema que radica en la prevención primaria de la salud.
- Se requieren estrategias efectivas para reducir las infecciones nosocomiales urgentemente.
- Debido a que la mortalidad por ECN es de 49% en el grupo de ELBW se requieren estudios clínicos aleatorizados que comparen laparotomía vs drenaje peritoneal que beneficien en la estadificación del tratamiento basados en los diagnósticos preoperatorios.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al personal del Centro de Información y Documentación del Instituto Nacional de Pediatría por su colaboración en la búsqueda y localización de los artículos incluidos en esta revisión.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERES

Ninguno de los revisores tiene conflicto de interés

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Recursos externos

La presente revisión no cuenta con recursos de financiamiento externo, todos los recursos utilizados en función de realizar la revisión cualitativa son financiados por la autora.

Recursos internos

Centro de Información y Documentación del Instituto Nacional de Pediatría.

Recursos	Precio monetario
Papelería y copias	500 pesos
Servicio de Internet	500 pesos
Equipo de cómputo, Hardware y Software	12000 pesos
Total	13000 pesos

REFERENCIAS

1. Anzures LB; Algo sobre Neonatología. Rev Med Hosp. Gen Mex 2001; 64: 41-52.
2. Miranda DOH, Cardiel MLE, Reynoso E, Oslas LP, et al; Morbilidad y mortalidad del recién nacido prematuro del Hospital General de México. Rev Med Hosp Gen Mex 2003; 66: 22-8.
3. González RJ; Morbilidad y Mortalidad en dos grupos de prematuros (< 1300 gramos vs > 1300 gramos). Tesis. HB 1323.14 G 643m 1995.
4. Fernández CLA, Barzola A, Ortigosa E, Ibarra P, Martínez C y col. Neurodesarrollo al año de edad en neonatos con peso igual o menor a 1,000 g al nacer. Bol Med Hosp Infant Mex 1994; 51: 643-49.
5. Fernández CLA, Dardón BPE, Barrera RR, Martínez CC, Ibarra RM; Comparación del neurodesarrollo en neonatos de 27 a 34 semanas de edad gestacional nacidos en dos periodos en una institución de tercer nivel de atención. Bol Med Hosp Infant Mex 1999; 56 (11): 601-8.
6. Hernández MJA. La supervivencia de recién nacidos prematuros extremos. Médica Sur, México 2001; 8 (4): 107-11.
7. Leal-CJA, Ugalde FJH. Morbimortalidad en recién nacidos menores de 1,000 gramos. Experiencia en un hospital privado. XI Congreso Nacional de Neonatología Puerto Vallarta, México Mayo 2001:1.
8. Bacak SJ, Baptiste RK, Amon EM and et al; Risk factors for neonatal mortality among extremely low birth weight infants. Am J Obstet Gynecol. 2005 Feb; 192:862-7.

Referencias de los artículos incluidos en esta revisión

1. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, et al; The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. J Pediatr. 2006 Sep; 149(3):301-307.
2. Doyle LW; Evaluation of neonatal intensive care for extremely-low-birth-weight infants. Semin Fetal Neonatal Med. 2006 Apr; 11(2):139-45. Epub 2006 Jan 5.
3. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, Vohr BR, et al; Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. J Pediatr. 2005 Jun; 146(6):798-804.
4. Blakely ML, Lally KP, McDonald S, et al; Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network. Ann Surg. 2005 Jun; 241(6):984-9.

5. Shankaran S, Johnson Y, Langer JC, et al; Outcome of extremely-low-birth-weight infants at highest risk: gestational age < or =24 weeks, birth weight < or =750 g; and 1-minute Apgar < or =3. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct; 191(4):1084-91.
6. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, et al; Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2004 May; 113(5):1209-15.
7. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, et al; Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2004 Apr; 113 (4):781-9.
8. Bacak SJ, Baptiste RK, Amon EM and et al; Risk factors for neonatal mortality among extremely low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Feb; 192:862-7.
9. Hernández MJA. La supervivencia de recién nacidos prematuros extremos. *Médica Sur, México* 2001; 8 (4): 107-11.
10. Amon E, Sibai BM, Anderson GD, Mabie WC; Obstetric variables predicting survival of the immature newborn (< o igual a 1000 gm): A five-year experience at a single perinatal center. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156 (6): 1380-6.

Referencias de los artículos excluidos en esta revisión

1. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, McDonald S, Stoll BJ, et al; Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics.* 2006 Apr; 117(4):e680-7. Epub 2006 Mar 20.
2. Calisti A, Perrelli L, Nanni L, et al; Surgical approach to neonatal intestinal perforation. An analysis on 85 cases (1991-2001). *Minerva Pediatr.* 2004 Jun; 56(3):335-9.
3. Craft AP, Bhandari V, Finer NN; The sy-fi study: a randomized prospective trial of synchronized intermittent mandatory ventilation versus a high-frequency flow interrupter in infants less than 1000 g. *J Perinatol.* 2003 Jan; 23(1):14-9.
4. Kotto-Kome AC, Garcia MG, Calhoun DA, et al; Effect of beginning recombinant erythropoietin treatment within the first week of life, among very-low-birth-weight neonates, on "early" and "late" erythrocyte transfusions: a meta-analysis. *J Perinatol.* 2004 Jan; 24(1):24-9.

5. Maier RF, Obladen M, Muller-Hansen I, et al; Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1000 g. *J Pediatr.* 2002 Jul; 141(1):8-15.
6. Yau KI, Hsu CH; Factors affecting the mortality of sick newborns admitted to intensive care units. *Acta Paediatr Taiwan.* 1999 Mar-Apr; 40(2):75-82.
7. Maier RF, Sonntag J, Walka MM; Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr.* 2000 Feb; 136(2):220-4.
8. Vohr BR, Msall ME. Neuropsychological and functional outcomes of very low birth weight infants. *Semin Perinatol.* 1997 Jun; 21(3):202-20.

ANEXOS

Anexo 1. Artículos de acuerdo al diseño de estudio

TIPO DE ESTUDIO	NUMERO DE ARTÍCULOS
Revisión sistemática c/s metanálisis	0
Ensayo clínico aleatorizado	1
Ensayo clínico no aleatorizado	0
Cohorte	5
Casos y controles	2
Transversal	1
Serie de casos	0
Reporte de casos	0
Artículo de revisión	1

TABLAS

Resumen de la Literatura de los estudios referentes a mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer. Ensayo Clínico Aleatorizado (1).

Autores	Kirpalani H. et al
Año	2006
Journal	Journal de Pediatría
Diseño de estudio	Controlado aleatorizado
Título del Artículo	The premature infants in need of transfusion study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) vs liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants.
Objetivos del estudio	Determinar que tanto los RN ELBW transfundidos con niveles bajos de hemoglobina vs transfundidos con niveles altos de hemoglobina tienen diferentes índices de supervivencia o morbilidad antes del egreso.
Características de los pacientes	<p>RNPT < 1000g aleatorizados en 2 grupos:</p> <p>1er Grupo: transfusión restringida RN 1-7 días con ventilación mecánica se transfundían con Hb < 11.5 gr/l; RN 8-14 días Hb < 10 gr/l; > 15 días Hb < 8.5 niveles mas bajos (1.5 gr/l en promedio) para RN sin VM. Y 2º Grupo: transfusión liberal (niveles mas altos de Hb). RN 1-7 días con VM Se transfundían con Hb < 13.5; RN 8-14 días Hb < 12; RN >15 días con Hb < 10. niveles mas bajos (2 gr/l en promedio) para RN sin VM.</p> <p>Se excluyeron con cardiopatía congénita cianógena, anemia congénita, choque hipovolemico transfusión después de las 6 hrs de vida. Uso temprano de Eritropoyetina. Padres que no firmaron el formato de consentimiento informado; se considero que no estaban de acuerdo con el estudio. La edad promedio fue de 26 SDG y peso de 770 g.</p>
Tamaño de la muestra (Numero de pacientes estudiados)	De 10 UCIN estudiadas de Canadá, EU. y Australia. Se incluyeron a RN < 1000gr, <31 SDG, < 48 hrs de vida. 451 ELBW. 223 RN ELBW c transfusión restringida 228 RN ELBW transfusión liberal.
Instrumento de medición	Muerte antes del egreso, complicaciones primarias consideradas en este estudio como: Retinopatía grado 3, Displasia Bronco pulmonar, daño cerebral por USG como leucomalacia periventricular, ecodensidad intraparenquimatosa, quistes encefálicos. Complicaciones secundarias como: nivel de Hb, número de transfusiones sanguíneas, numero de exposiciones a donador, índice de crecimiento, ferritina serica evaluados antes del egreso.
Resultados	<p>Ambos grupos tenían similares características maternas y fetales. Respecto al peso al nacimiento no tuvieron diferencias significativas. Al iniciar el estudio los niveles de Hb en ambos grupos fue similar, al término de la 1ª. Semana de vida los niveles de Hb era menor en el grupo restringido, estabilizándose cerca de la semana 4 a 10 gr/l. La diferencia en los niveles de Hb en ambos grupos fue disminuyendo y fue significativa la diferencia de Hb en los grupos hasta la semana 12 de vida, posteriormente fue similar hasta el egreso de los pacientes. El grupo restringido recibió en promedio 4.9 unidades de sangre y el grupo liberal recibió 5.7 unidades, sin diferencias estadísticamente significativas (P = 0.07) Las complicaciones primarias fue 74% en el grupo restringido, 69.7% en el grupo liberal, P 0.25 IC -3.7% a 9.2%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos. Complicaciones secundarias: el crecimiento se evaluó hasta la semana 32 de edad corregida. No hubo alguna diferencia estadísticamente significativa especialmente en la duración de la ventilación mecánica, crecimiento y días de estancia hospitalaria.</p>
Conclusiones	<p>Poca evidencia en beneficio de mantener niveles altos de Hb y Hto con transfusiones a los ELBW. Como es de esperarse, el grupo liberal en transfusiones mantuvo Hb > 10 gr/L comparado con el grupo restringido durante las primeras 4 semanas de vida. No se observo diferencia clínica y estadísticamente significativa en ambos grupos al analizar la mortalidad, las complicaciones primarias y complicaciones secundarias. Las complicaciones primarias como ROP, DBP y Daño cerebral independientemente pero adversamente afectaron el neurodesarrollo evaluado a los 18 meses de edad corregida.</p> <p>Este estudio provee evidencia que los umbrales de transfusión en RN ELBW pueden cambiarse a un nivel inferior de Hb menor de 10 gr/L sin incrementar el riesgo de muerte o la morbilidad neonatal.</p>
Nivel de gradiente científico	AI

Resumen de la Literatura de los estudios referentes a mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer. Estudios de Cohorte (1).

Autores	Walsh MC, et al.
Año	2005
Journal	Journal de Pediatría
Diseño de estudio	Cohorte Prospectiva
Título del Artículo	Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18 month neurodevelopmental outcomes.
Objetivos del estudio	Determinar el riesgo de mortalidad y complicaciones adversas en el neurodesarrollo en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer con ventilación mecánica prolongada y comparar estos prematuros con otros que recibieron ventilación mecánica por un período corto de tiempo.
Características de los pacientes	Recién nacidos de 501 a 1000g atendidos en 15 UCIN participantes entre 1995-1998 con ventilación mecánica.
Tamaño de la muestra (Número de pacientes estudiados)	5364 ELBW atendidos en 15 UCIN entre Enero de 1995 y Diciembre de 1998.
Instrumento de medición	Duración de la Ventilación Mecánica, excluyéndose aquellos ELBW con ventilación con CPAP nasal en la totalidad o parte del día. Se recopilaron, datos los días 1, 7, 14, 21, 28, 60, 90 y 120 Supervivencia a los 18 - 22 meses de edad corregida y secuelas del neurodesarrollo con Índice de desarrollo mental < 70, Índice de desarrollo físico < 70. Se utilizó la Escala Bayley del desarrollo infantil II, incluyendo escala mental, psicomotora y del comportamiento. Daño cerebral moderado o severo por USG transfontanelar, ceguera por examen oftalmológico considerándose visión no funcional en ambos ojos o sordera mediante evaluación audiológica definida como pérdida de la agudeza auditiva y requiriendo amplificador.
Resultados	De 5364 recién nacidos, 1582 RN (29%) fallecieron antes del egreso. 3782 (71%) sobrevivieron al egreso hospitalario, 82 RN fallecieron después del egreso inicial pero antes de los 18 meses y 659 se perdieron en el seguimiento. 3041 (80%) de los 3782 fueron evaluados para detectar complicaciones. ELBW nacidos con peso de 766 +/- 140 g eran 50.1% masculinos y 43.8% afroamericanos. Edad materna era 26.6 +/- 6.9 años y 52.7% eran madres solteras; 89% nacieron en hospitales de tercer nivel de atención, 69% habían recibido una o más dosis de esteroides antenatales. 15% de los RN eran pequeños para la edad gestacional. 89% de los RN fueron tratados con intubación orotraqueal y ventilación mecánica en el 1er día de vida. 574 RN (11%) no ameritaron ventilación mecánica; de los cuales 249 (43%) sobrevivieron. De los 325 RN que murieron sin haber iniciado VM, 322 murieron en las primeras 12 hrs de vida, lo que indica clínicamente inmadurez para ofrecerles VM. 74% de RN con VM les administraron factor surfactante para el SDR. Duración promedio de VM era de 18 días (23 d. en RN sobrevivientes y 6 días en no sobrevivientes). 75% no requirieron VM por 36 días. 372 (7%) RN recibieron VM > 60 d 282 (75.8%) sobrevivieron, 72 (1.3%) recibieron VM > 90d, de los cuales 39 (54.2%) sobrevivieron y 10 RN recibieron VM > 120 d; 5 (50%) sobrevivieron. 844 de 2755 evaluados (31%) tuvieron Índice de desarrollo < 70, 608 de 2112 (22%) tuvieron índice psicomotor < 70, y 9% tuvieron daño cerebral moderado o severo. RN VM > 120 días todos tuvieron daño neurológico en todas las pruebas. Por lo que la duración de la ventilación mecánica es un factor de riesgo para daño neurológico. El riesgo de daño neurológico con VM prolongada es similar a la asociación con leucomalacia periventricular. Factores adicionales significativamente asociados con el riesgo de daño neurodesarrollo fueron raza no blanca, HIV grado III/IV, educación materna menor a educación media superior /bachillerato. La administración de esteroides antenatales fue asociada con disminución del riesgo de daño en el neurodesarrollo.
Conclusiones	75 % de ELBW en este estudio que sobrevivieron fueron ventilados por < o igual a 39 días. El 25% ELBW quienes fueron ventilados > 39 días representan un subgrupo de alto riesgo tanto en mortalidad como en secuelas en el neurodesarrollo. Solamente 7% fueron ventilados > 60 días. Este grupo de RN disminuye la supervivencia libre de daño neurológico. Reconociendo que la dependencia al ventilador más allá de 39 días en un RN ELBW lo identifica como de alto riesgo de daño neurológico por lo que se sugiere una evaluación temprana e intervenciones que puedan modificar la evolución de estos pacientes. Hay pocos estudios recientes relacionados con la ventilación mecánica prolongada y las secuelas a los 18 meses de edad corregida, particularmente estudios dirigidos a los RN ELBW posterior al uso generalizado de la terapia surfactante y esteroides antenatales. El pronóstico de los RN ELBW con VM es pobre. Intubación prolongada disminuye la supervivencia y aumenta las secuelas neurológicas. Algunas potenciales limitaciones de este estudio para efectuar sus conclusiones y discusión son: 20% de los sobrevivientes se perdieron en el seguimiento. La intubación orotraqueal y ventilación mecánica fue la estrategia inicial en 89% de los ELBW. 11% ocuparon nuevas modalidades de apoyo ventilatorio como el CPAP nasal. Nuevos estudios deberán evaluar cual de las estrategias ventilatorias podrían disminuir las secuelas en general. Y finalmente este estudio reporta marcadas diferencias en la atención entre los distintas UCIN que contribuye a las diferencias en las secuelas reportadas. Por lo tanto existen Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales que tienen diferentes resultados en las secuelas por lo que divergen de los resultados globales. Los datos presentados en este estudio deberían ser valorados por pediatras y neonatólogos para anticiparse a las necesidades de este grupo de pacientes.
Nivel de gradiente científico	B

Resumen de la Literatura de los estudios referentes a mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer. Estudios de Cohorte (2).

Autores	Shankaran S, et al.
Año	2004
Journal	Journal Americano de Ginecología y Obstetricia
Diseño de estudio	Cohorte Prospectiva
Título del Artículo	Outcome of extremely-low-birth-weight infants at highest risk: gestational age < or = 24 weeks, birth weight < or = 750 g, and minute Apgar < or = 3.
Objetivos del estudio	Evaluar la mortalidad y las secuelas en el neurodesarrollo en ELBW, todos tenían las 3 características: edad gestacional igual o < 24 SDG, peso al nacimiento igual o < 750 gramos y Apgar al minuto igual o < de 3.
Características de los pacientes	RN ELBW con 3 características <= 24 SDG, <= 750gr Apgar 1 min <=3. nacidos entre 1993-1999 en las 12 UCIN participantes.
Tamaño de la muestra (Numero de pacientes estudiados)	1016 RN con las 3 características categorizadas como de alto riesgo para morbilidad y mortalidad en recién nacidos y atendidos en las 12 UCIN de hospitales de III Nivel de Atención.
Instrumento de medición	Muerte antes del egreso de la UCIN, Supervivencia a Edad corregida 18-22 meses y examen neurológico: Daño cerebral se definió como un desorden del SNC no progresivo caracterizado por tono muscular anormal de por lo menos 1 extremidad y control anormal del movimiento y postura. Evaluación del neurodesarrollo: Se utilizo la escala del desarrollo infantil II, incluyendo Índice de desarrollo mental (MDI) e índice de desarrollo psicomotor (PDI), puntaje < o igual a 70 era anormal; estado socioeconómico: educación y ocupación de ambos padres, nivel de ingresos adquisitivos, categoría del seguro médico; e historia médica detallada. Agudeza Auditiva se obtuvo mediante revisión audiológica, sordera fue definida como daño bilateral requiriendo aditivos de audición. Agudeza visual incluyo examen oftalmológico, Ceguera fue considerada como AV < 20/200. Deterioro en el neurodesarrollo (NDI) fue definido como daño cerebral, Índice de desarrollo mental (MDI) y psicomotor (PDI) con puntaje < 70, ceguera bilateral o sordera.
Resultados	<p>Entre 1993 a 1997, 5986 RN con peso al nacimiento de 500-1000 g fueron admitidos a las 12 UCIN. De estos 1016 tenían edad gestacional < o igual a 24 SDG, peso al nacimiento < 750 gr y Apgar al minuto de < o igual a 3, características categorizadas como de alto riesgo (AR). La supervivencia de los RN de alto riesgo fue de 30% (mortalidad de 70%) mientras que los demás RN fue de 79% (mortalidad del 21%). Entre los 1016 RN de AR, 442 eran de 24 SDG y 574 eran < o igual a 23 SDG. Sobrevivieron 304 (30%) al egreso hospitalario de los 1016 RN de AR. RN de 24 SDG tuvieron una supervivencia de 45%, mientras que los < o iguales a 23 SDG supervivencia de 18.3%. 11 RN murieron después del egreso hospitalario y 47 (15%) se perdieron en el seguimiento. 246 sobrevivientes fueron evaluados a los 18 a 22 meses de edad corregida.</p> <p>Características maternas de los 246 RN evaluados a los 18 a 22 meses: 8% de las madres eran < 18 años de edad, 53% eran casadas, 59% eran raza negra y 27% tenían menos de educación primaria. El seguro médico cubría a 67% de las familias, y 51% de ellas tenían un ingreso menor 200 mil pesos/ano. Ambos padres residían en el hogar en un 50% de los RN. Cuidado obstétrico de la madre incluyo: 48% no recibieron esteroides prenatales (rangos en las UCIN 21 -89%), 66% recibieron antibióticos (rango 53-85%) y 52% recibieron tocolíticos (rango 7-78%). Solo 4% de las madres tuvieron diagnóstico de HAS. Embarazos múltiples ocurrieron en 18% de las mujeres, parto por cesárea ocurrió en un 31% de las mujeres. Características neonatales: El promedio de peso al nacimiento fue 639 g y la edad gestacional era 23.6 SDG. En el área de atención de partos 98% de los RN fueron intubados, 86% recibieron terapia surfactante. 45% de RN eran masculinos. Al momento del egreso de las UCIN; 12% de 246 RN tuvieron ECN estadio II-III, 32% tuvieron HIV grado III-IV y 9% tuvieron LPV. 82% recibieron esteroides posnatales por DBP y 64% tuvieron dependencia a Oxígeno a las 36 SDG.</p> <p>A los 18-22 meses de edad corregida: 56% tenían peso por debajo de la percentila 10, 30% tenían daño cerebral, 5% con sordera bilateral, 2% eran ciegos. 33% tuvieron MDI > 85, 41% PDI > 85 (ambos normales); Un MDI < 70 se observo en 46% de RN, PDI < 70 en 37% de ellos. Ningún daño en el neurodesarrollo fue visto en el 60% de los pacientes. Solamente 26% de los RN eran completamente normales. Los predictores de MDI < 70 fueron HIV G III-IV, LPV quística, genero masculino y falta de seguro médico. Predictores de PDI < 70 eran HIV G III-IV, LPV quística, Esteroides para DBP y falta de seguro medico. Las únicas variables predictoras de daño cerebral fueron HIV G III-IV, LPV quística; mientras que para predecir NDI las variables predictoras fueron HIV G III-IV, LPV quística y esteroides para DBP. Las variables predictoras de muerte después del egreso fueron HIV G III-IV, LPV quística, DBP, esteroides para DBP.</p> <p>De cada 100 RN con edad gestacional < o igual a 24 SDG, peso < 750 g, escala de apgar 1 al minuto igual o < 3, 11 estuvieron vivos e intacto su desarrollo neurológico a los 18 a 22 meses de edad corregida.</p>
Conclusiones	En este estudio se demostró que los recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer con edad gestacional igual o menor de 24 SDG, peso al nacimiento igual o menor de 750 g y apgar al minuto

Resumen de la Literatura de los estudios referentes a mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer. Estudio Transversal (1).

Autores	Vohr BR, et al
Año	2004
Journal	Pediatrics
Diseño de estudio	Transversal, Descriptivo.
Título del Artículo	Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants.
Objetivos del estudio	Valorar las secuelas en el neurodesarrollo entre las diferentes UCIN después de ajustar las características demográficas y antenatales. Valorar la asociación entre intervenciones específicas neonatales y secuelas en el neurodesarrollo.
Características de los pacientes	Evaluaron 12 UCIN con las secuelas en el neurodesarrollo de sus RN ELBW a los 18-22 meses de edad corregida.
Tamaño de la muestra (Número de pacientes estudiados)	La muestra consistió en 2478 ELBW quienes nacieron entre 01 Enero 1993 y 29 Diciembre de 1994, en las 12 UCIN participantes.
Instrumento de medición	Supervivencia y daño neurológico con Escala Bayley de desarrollo infantil II, incluyendo Índice de Desarrollo Mental (MDI) e Índice de Desarrollo Psicomotor (PDI). El examen neurológico se basó en la prueba de Amiel Tison. <i>Daño cerebral</i> fue definido como un desorden no progresivo del SNC caracterizado por tono muscular anormal en por lo menos 1 extremidad y control anormal del movimiento y postura. Las 4 intervenciones específicas neonatales a evaluar fueron <i>reanimación activa</i> (masaje cardíaco, medicamentos); <i>esteroides posnatales</i> , <i>Ventilación Mecánica</i> igual o < 26 días, > 26 días; y <i>nutrición enteral completa</i> igual o < 23 días, > 23 días.
Resultados	<p>De 2478 ELBW sobrevivieron 1530 (61.7%) hasta el egreso hospitalario; es decir una mortalidad de 948 (38.3%) ELBW antes del egreso hospitalario. De 1530 (61.7%) sobrevivientes 1483 RN (60%) se evaluaron a los 18-22 meses, porque 47 ELBW murieron después del egreso. El peso promedio al nacimiento fue de 765 a 830 g, edad gestacional promedio de 26 a 27 semanas. Pequeños para la edad gestacional fueron 12 a 33% y respecto al género masculino entre un rango de 41 a 57%, todos sin diferencias significativas. Productos de embarazos múltiples se presentaron en un rango de 8 a 28%. Respecto a las 4 intervenciones específicas neonatales evaluadas; Uso de reanimación activa en un rango de 5 a 28%. En promedio, 87.7% de los ELBW fueron entubados y 75.2% fueron ventilados mecánicamente. Terapia surfactante se administró en un rango de 27 a 65%. El rango promedio de días de ventilación fue 16 a 40 días y, el rango promedio de días para alcanzar la alimentación enteral completa fue de 19 a 33 días. El rango promedio del número de días de hospitalización fue de 86 a 108 días.</p> <p>El rango de porcentaje de ELBW que fueron evaluados neurológicamente y se encontraron normales fue de 63 a 93%.</p> <p>El rango con daño cerebral se reportó entre 6 a 30%. Diferencias significativas en los diferentes centros se identificó solamente en la audición. Respecto al daño neurológico el género masculino fue asociado con incremento del riesgo y peso alto al nacimiento con riesgo disminuido. De las intervenciones antenatales que protegen contra daño cerebral son control prenatal y esteroides antenatales. Respecto al Índice de Desarrollo Psicomotor < 70, los factores demográficos con efectos adversos asociados fueron falta de seguro médico, género masculino y embarazo múltiple. Elevado peso al nacimiento fue un factor protector. Los esteroides antenatales fue una intervención que se asoció positivamente como protector. MDI < 70 se asoció con baja educación materna, falta de seguro médico, género masculino y embarazo múltiple. Peso elevado al nacimiento y pequeño para la edad gestacional disminuyeron el riesgo. La única intervención antenatal que influyó positivamente fue el control prenatal. Las características demográficas fueron significativamente asociadas como efectos adversos para NDI como bajo nivel de educación materna, falta de seguro médico, género masculino, embarazo múltiple. Peso elevado al nacimiento, pequeño para la edad gestacional y control prenatal se observaron factores protectores. Reanimación neonatal activa fue asociada con un incremento en daño cerebral de 10%, MDI < 70 por 10%, PDI < 70 de 12%, NDI de 12% y NDI y muerte a 11%. La administración de esteroides posnatales se asoció con incremento de daño cerebral 7%, MDI < 70 de 14%, PDI < 70 de 20% y NDI de 21%. Ventilación mecánica menos de 26 días fue asociado con disminución de daño cerebral 9%, MDI < 70 de 17%, PDI < 70 de 19% y NDI de 21%. Pocos días para alcanzar alimentación enteral completa fue asociado con disminución del riesgo de MDI < 70 13%, PDI < 70 de 9% y NDI de 17%.</p>
Conclusiones	<p>Otros estudios han reportado diferencias significativas en las secuelas en el neurodesarrollo. Este es el primer estudio en reportar el impacto relativo de las intervenciones específicas neonatales en ELBW sobrevivientes a los 18-22 meses después de ajustar las características demográficas, maternas y las intervenciones antenatales. Los 2 marcadores socioeconómicos asociados con pobreza son escolaridad menor a la preparatoria y la falta de seguro médico, ambos son predictores de Escala de Bayley baja. La raza negra presentó rangos tan bajos de 3% y tan altos de 82%, raza blanca presentó rangos entre 6 a 76%, e hispanos de 0 a 61%. Un factor demográfico importante son los embarazos múltiples y se asoció con incremento en MDI, PDI e NDI con puntajes bajos. La incidencia de embarazos múltiples en las diferentes UCIN varió entre 8 - 28%.</p> <p>La morbilidad neonatal como HIV, LPV, sepsis e ictericia contribuyen al deterioro del neurodesarrollo. Estas variables no fueron analizadas debido a que objetivo de este estudio era identificar la asociación de las 4</p>

intervenciones neonatales con el deterioro en el neurodesarrollo.

Se identificaron diferencias en las distintas UCIN participantes respecto a las intervenciones neonatales por lo que se efectuó análisis multivariado. Así, variaciones en la reanimación activa se encontraron en rangos de 5-28% y los rangos de supervivencia varían entre 51-72%, lo que refleja en parte los diferentes estilos de manejo. Los rangos de muerte en las primeras 12 horas de vida se reportaron entre 11-27%, lo que puede ser un indicador del manejo agresivo inicial. La asociación de la reanimación neonatal activa con Daño Cerebral, bajos puntajes en PDI, NDI y mortalidad puede reflejar que los prematuros críticamente enfermos requieren reanimaciones más agresivas e inmediatamente al nacer, concluimos que la evaluación de los ELBW con reanimación neonatal agresiva está justificada.

Se consideraba que la administración de esteroides postnatales para Enfermedad Crónica Pulmonar o para destete del ventilador era asociado con pobre pronóstico. El uso de esteroides postnatales incrementa el riesgo de daño cerebral de 7%, MDI < 70 de 14%, PDI < 70 de 20% y NDI de 19%. Esto concluye; que el uso excesivo de esteroides con la finalidad de apoyar la ganancia de peso de los prematuros es deletérea para los ELBW.

Los días de asistencia ventilatoria en promedio en las distintas UCIN fueron de 16 a 40 días. Menos de 26 días de ventilación fue asociado con poca incidencia de daño cerebral, bajo MDI, PDI, NDI y muerte. En los prematuros con DBP, un factor de riesgo conocido para pobre pronóstico puesto que requirieron ventilación mecánica prolongada. Este estudio no pudo diferenciar con los datos retrospectivos entre la severidad de la enfermedad pulmonar y sus requerimientos en ventilación y las modalidades de ventilación. Es necesaria una evaluación prospectiva de los protocolos de ventilación.

Aunque la prioridad en el manejo en la UCIN es proveer suficientes nutrientes para apoyar la ganancia de peso para lo cual el aporte debería ser como lo es en el ambiente intrauterino, pero los ELBW frecuentemente no toleran la alimentación enteral por 2 a 3 semanas después del nacimiento. La administración parenteral de nutrientes ha sido asociada con retraso en la ganancia ponderal y con el inicio de la restricción de crecimiento postnatal. Nuestros datos sugieren que lograr con éxito la tolerancia de la nutrición enteral completa tempranamente (igual o < de 23 días) es asociado con un mejor pronóstico en el neurodesarrollo.

En resumen; las diferencias significativas en las diferentes UCIN respecto a características demográficas, intervenciones antenatales, intervenciones neonatales y secuelas fueron identificadas. El rango de NDI después de ajustar las características demográficas e intervenciones antenatales fue determinado entre 24 a 71%, el rango de NDI y muerte fue de 52 a 85%. La evaluación de los efectos de las 4 intervenciones demostraron que la resucitación agresiva y los esteroides postnatales fueron asociados con un incremento de NDI entre 1.8 a 19.3% y apoyo ventilatorio mecánico de corta duración y corta duración para alcanzar la alimentación enteral completa son asociados con disminución en NDI de 20.7% y 17.3% respectivamente.

Nivel de gradiente D
científico

Resumen de la literatura de los **artículos de revisión** sobre mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer

Autores Hernández MJ
Año 2001
Journal Revista de Médica Sur
Diseño de estudio Artículo de revisión

Título del Artículo La supervivencia de recién nacidos prematuros extremos

Resultados En México, la disposición de cifras no es posible; las cifras informadas por el Grupo de Estudios al Nacimiento (GEN) sugiere la existencia de un mínimo de 550 mil individuos con incapacidades severas y permanentes cada año; de esta población 300 mil o más necesitan algún tipo de rehabilitación debido a que presentan crisis convulsivas, ceguera, sordera, problemas de aprendizaje o deficiencia mental de grados diversos.

En Australia la supervivencia de los RN ELBW va en aumento con el paso del tiempo. Para el periodo 1979-80 era de 25.4%, para el de 1985-87 de 37.9% y para 1991-92 de 56.2% notándose que en un periodo de 12 años la supervivencia aumento en más de 50%. En Inglaterra, se logró establecer la supervivencia de acuerdo a su edad gestacional y la evolución neurológica a los 6 meses de edad. Ninguno de los que nacieron a las 22 SDG sobrevivieron. Los nacidos a las 23 SDG lograron sobrevivir un 15%; aumentando considerablemente hasta un 80%, en los de 24 a 25 semanas. Respecto al estado neurológico, se observó pobres resultados: en los de 23 SDG 93% tuvieron alteraciones neurológicas, 67% en los de 24 SDG y sólo 26% en los de 25 SDG. En Estados Unidos la supervivencia para recién nacidos ELBW atendidos en centros de atención perinatal y neonatal de tercer nivel varia de acuerdo a la edad gestacional así tenemos que para pacientes de 22 SDG varían en un rango de 0-21%. Los de 23-24 SDG varia en un rango de 5 a 46% y desde 40% a 59%, respectivamente. A las 25 y 26 SDG el rango es de 60 a 82% y desde 75 a 93% respectivamente. En México un informe sobre morbilidad de RN ELBW concluyen que la incidencia de prematuridad extrema fue de 0.28%, la morbilidad es similar a la reportada por otros autores extranjeros. Las causas de la muerte fueron barotrauma, hemorragia intraventricular, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis, defectos congénitos y persistencia del conducto arterioso. El uso de esteroides antenatales es muy importante en el tratamiento de ese grupo de pacientes.

Conclusiones

1. A menor edad gestacional y peso, mayor riesgo de morir y presentar secuelas. En particular a los menores de 25 semanas de gestación y menos de 500 gramos de peso al nacer.
2. En mayores de 25 semanas y mas de 500 gramos de peso al nacer es importante una buena atención prenatal cuando el nacimiento es inminente, es particular utilizar esteroides, dar tratamiento en un Centro Hospitalario de tercer nivel en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, emplear surfactante pulmonar si se requiere, utilizar la ventilación mecánica convencional o de alta frecuencia (de la que se posea mayor experiencia en cada centro), uso de oxido nítrico y disminuir complicaciones, además acortar estancias hospitalarias.
3. Considerar la calidad de vida futura que pueden tener estos niños.
4. Crear programas de seguimiento en cada Centro Hospitalario.

igual o menor de 3 son factores de alto riesgo para morbilidad y mortalidad. Así como sus sobrevivientes tienen alto riesgo de deterioro en el neurodesarrollo. La eficacia de este estudio radica en el número de RN ELBW estudiados y evaluados prospectivamente en las escuelas neurológicas y cognitivas usando escalas o índices claramente estandarizadas para tal efecto.

Este estudio refleja el manejo actual y agresivo tanto obstétrico como neonatal (esteroides antenatales, parto por cesárea, terapia profiláctica de surfactante y resucitación inmediata en la sala de partos); esto es esencial para valorar los efectos de estas intervenciones agresivas ya que la información obtenida puede ser interesante para los padres, obstetras, neonatólogos, perinatólogos.

Las desventajas de este estudio es que no todos los recién nacidos sobrevivientes fueron evaluados en el seguimiento hasta los 18-22 meses de edad corregida. Además el estudio no incluyó a las muertes fetales. Hay diferencias en el manejo de los pacientes en las distintas UCIN y no hay estandarización de protocolos para iniciar o continuar el apoyo médico terapéutico en estos pacientes.

Investigadores han publicado escuelas en los ELBW a 10-14 años de vida nacidos en distintas áreas geográficas en 1980. Se reportan altos índices de deterioro en el neurodesarrollo con grandes limitaciones funcionales por lo que necesitan servicios de educación especiales comparados con otros grupos de recién nacidos preterminos o de término. Los datos de supervivencia son similares a los reportados en estudios en los 1990s, pero la incidencia de daño cerebral y deterioro en el desarrollo es más alta en este estudio puesto que analiza características como la edad gestacional igual o menor de 24 SDG, además de otros 2 factores de alto riesgo como son peso al nacimiento igual o menor de 750 g, Apgar al minuto igual o menor de 3. Se analizó la supervivencia, grado de deterioro en el neurodesarrollo separadamente los RN de 24 SDG, de los igual o menor de 23 SDG ya que existen estudios publicados que la supervivencia se incrementa en la población de RN de 24 SDG en comparación a los de igual o menor de 23 SDG. La incidencia de daño cerebral y deterioro en el neurodesarrollo en los recién nacidos de 24 SDG y los de igual o menor de 23 SDG fue similar. En este estudio, los predictores de daño en el neurodesarrollo y muerte después del egreso hospitalario fueron HIN G III-IV, LPV quística, esteroides por DBP. Otros investigadores han encontrado que daño cerebral, DBP, retinopatía del prematuro y género masculino son predictores de escuelas en el neurodesarrollo. Se analizó en este estudio que si ambos padres integran la familia se asocia a índices de MDI normales. Además predictores más fuertes son adecuada estructura y estabilidad familiar para un adecuado desempeño escolar.

Cuales son las opciones de tratamiento aplicables a los ELBW de alto riesgo para mortalidad y morbilidad? Una investigación internacional en el abordaje y tratamiento de los RN de 24 SDG, < 750 g y Apgar al minuto de 1, reportó que la mayoría de los médicos consideran a este grupo de prematuros como viables por lo que se inicia el cuidado intensivo neonatal, sin embargo si las condiciones clínicas se deterioran subsecuentemente, la decisión de continuar la terapéutica se decide en conjunto con los padres en varios países. Este estudio recomienda que los padres de este grupo de pacientes reciban toda la información pertinente sobre la supervivencia y el pronóstico para que la decisión de continuar con el tratamiento sea en conjunto con los médicos.

Nivel de gradiente científico B

Resumen de la Literatura de los estudios referentes a mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer. Estudios de Cohorte (3).

Autores	Amon E, et al.
Año	1987
Journal	Journal Americano de Ginecología y Obstetricia
Diseño de estudio	Cohorte retrospectiva
Título del Artículo	Obstetric variables predicting survival of the immature newborn (< o igual a 1000 gramos): A five-year experience at a single perinatal center.
Objetivos del estudio	Describir la experiencia con este grupo de prematuros y determinar los predictores obstétricos de supervivencia.
Características de los pacientes	Se incluyeron 476 prematuros menores o igual a 1000 gramos quienes nacieron y/o fueron manejados en la UCIN de la Universidad de Tennessee-Memphis en un periodo de 5 años que termino el 31 de diciembre de 1985.
Tamaño de la muestra (Numero de pacientes estudiados)	476 RN ELBW de la UCIN.
Instrumento de medición	Control prenatal, complicaciones obstétricas, diagnósticos maternos, edad materna, edad gestacional, raza, sexo, dilatación cervical al internamiento, tiempo entre el ingreso y el parto. Presentación fetal. Uso de medicamentos y vía de nacimiento. Método de anestesia. Gestación múltiple. Apgar al minuto y apgar a los 5 minutos. Peso al nacimiento. RCIU.
Resultados	<p>El promedio de edad materna fue de 22.5 años con una desviación estándar de 5.4 años. Un 35% eran de 19 años o menores y 3.4% eran de 35 años o mayores. En relación al control prenatal; 105 madres (23%) no tuvieron control prenatal, 164 (36%) tuvieron adecuado control prenatal y 183 (41%) eran referencias maternas. Un 24% correspondió a mujeres con empleo. Treinta y dos por ciento eran primigestas y 44% eran nulíparas. El promedio del numero de embarazos era 2.6 mas/menos 1.8, la paridad promedio fue de 1.1 mas/menos 1.4. La causa de partos prematuros eran trabajo de parto pretérmino idiopático (27%), ruptura prematura de membranas sin corioamniotitis (15.3%), corioamniotitis con y sin membranas intactas (13.5%), sangrado en el segundo o tercer trimestre (19.9%), preeclampsia severa/eclampsia (14.2%), incompetencia cervical (8.6%) y otras causas 7 (1.5%). El promedio de dilatación cervical al ingreso y al efectuarse el parto no fue significativo en los diferentes categorías de edad gestacional. Respecto a la vía de nacimiento, la cesárea fue en el 37% de los nacimientos, fórceps fue de 10% y parto vaginal espontáneo en un 53%. El peso promedio al nacimiento fue de 764 mas/menos 156 gramos, la media fue de 771 gramos con un rango de 310 a 1000 gramos. Trece recién nacidos pesaron menos de 500 gramos y 16 prematuros tenían peso igual a 1000 gramos. La edad gestacional promedio fue de 26 mas/menos 2.2 semanas, media de 26 semanas con un rango de 22 a 33 semanas. La incidencia de prematuros pequeños para la edad gestacional fue del 14%. Respecto al sexo, 48.5% femenino y 51.5% masculino. Raza negra predomino con un 76% y el resto fue raza blanca. Embarazo múltiple se reporto en el 14.2% (68 recién nacidos). El promedio de apgar al minuto fue de 2.6, media de 2 con un rango de 0 a 9. El 40% de todos los prematuros tenían apgar al minuto menor de 4. El promedio de apgar a los 5 minutos fue de 4.5, media de 5 con un rango de 0 a 9. El 75% de todos los prematuros tenían apgar a los 5 minutos menor de 7.</p>
Conclusiones	<p>Las variables más importantes y en orden estadístico que se reportaron entre los sobrevivientes y no sobrevivientes fueron peso al nacimiento, apgar a los 5 minutos, edad gestacional al nacimiento, dilatación cervical al ingreso, sexo y raza. Nótese que el nacimiento por cesárea, uso de esteroides y útero inhibidores, diagnostico materno, presentación fetal, control prenatal y complicaciones obstétricas fueron estadísticamente NO significativas predictores de supervivencia. Casi el 50% de todas las muertes perinatales fueron en prematuros menores de 1000 gramos. Las causas de parto prematuro son conocidas como seriamente inevitables. Se encontró que las intervenciones obstétricas están en función a la edad gestacional y peso al nacimiento. El uso de medicamentos tóxicos y esteroides se incrementan significativamente con el avance de la edad gestacional y peso al nacimiento de 22% a 34% y 4.5% a 24%, respectivamente. Aunque no es un predictor significativo estadísticamente de supervivencia, el uso de esteroides y agentes tóxicos demostraron una asociación con la supervivencia de los prematuros. La frecuencia del parto por cesárea se incremento con la edad gestacional y peso al nacimiento, de tan baja frecuencia de 4% a tan alta frecuencia de 60%. Aunque no fue un predictor de supervivencia estadísticamente significativo, el uso de fórceps y nacimiento por cesárea fueron asociados con incremento en la supervivencia. De hecho el peso al nacimiento de prematuros nacidos por parto vaginal espontáneo es mucho menor que aquellos nacidos por cesárea o fórceps; lo que implica una selección con tendencia a los prematuros mas pequeños. Así 18 de 79 prematuros menores de 600 gramos nacieron por cesárea. Se encontró infraestimada la importancia de referir a las pacientes con complicaciones materno-fetales a centros perinatales tan temprano como sea posible. Las pacientes sin control prenatal continuamente fueron aceptadas con trabajo de parto pretérmino avanzado. La discrepancia en la incidencia de pequeños para la edad gestacional entre obstetras y pediatras parecer estar relacionado que al determinar la edad gestacional los obstetras infraestiman y/o los pediatras supraestiman la edad gestacional al nacimiento. No hay diferencia en la incidencia de pequeños para la edad gestacional entre los prematuros sobrevivientes y los no sobrevivientes.</p> <p>Este estudio confirma el trabajo de otros investigadores al afirmar la importancia del peso al nacimiento y edad gestacional en la supervivencia neonatal. El promedio de supervivencia en recién nacidos prematuros sin exclusiones fue de 40.3%; hasta ahora la supervivencia de menores de 600 gramos es de 8.5%, prematuros mayores de 800 gramos es de 60%.</p>

Se encontró que la calificación de apgar a los 5 minutos es un predictor de sobrevivencia. Es enorme la complejidad de la prematuridad por lo que presentamos la importancia del cuidado intensivo perinatal así como incitamos a los investigadores clínicos a tomar varias direcciones para el manejo de este problema que radica en la prevención primaria de la salud.

Nivel de gradiente B
científico

Resumen de la Literatura de los estudios referentes a mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer. Estudios de Cohorte (4).

Autores	Doyle LW et al
Año	1999
Journal	Journal de Pediatría y Salud Infantil
Diseño de estudio	Cohorte retrospectiva
Título del Artículo	Changing mortality and causes of death in infants 23-27 week's gestational age
Objetivos del estudio	Comparar el índice de mortalidad y las causas de muerte en prematuros extremos (23-27 semanas) antes y después de la introducción del surfactante exógeno en 1991.
Características de los pacientes	Se analizaron 925 prematuros en dos cohortes: la primera cohorte fueron 526 prematuros nacidos de 23-27 SDG entre 1 enero de 1983 a 31 de diciembre de 1990 (antes del uso de surfactante exógeno). Segunda cohorte fue de 399 prematuros nacidos de 23-27 SDG entre 1 enero de 1991 a 31 de diciembre de 1996 (después del uso de surfactante exógeno). Se excluyeron recién nacidos prematuros extremos con anomalías letales como aquellos que tenían malformaciones, anomalías cromosómicas y enfermedades metabólicas letales. Aquellos recién nacidos prematuros extremos que hayan muerto a pesar de intubación orotraqueal y ventilación asistida, aun hayan fallecido en la sala de partos se considero que recibieron tratamiento intensivo y se incluyeron en el estudio.
Tamaño de la muestra (Numero de pacientes estudiados)	925 ELBW analizados en 2 cohortes. 1ª cohorte de 526 prematuros extremos antes de la introducción de surfactante exógeno. 2ª cohorte de 399 prematuros extremos después de la introducción de surfactante exógeno.
Instrumento de medición	Enfermedad de Membrana Hialina (EMH) fue definida como signos clínicos de dificultad respiratoria en los primeros días después del nacimiento y con el diagnóstico confirmado por radiología y/o autopsia. Displasia broncopulmonar (DBP) fue definida como dificultad respiratoria por 4 semanas de edad que requiere oxigenoterapia y demostración de cambios radiológicos típicos de DBP o diagnóstico patológico de DBP por autopsia. Fuga de aire pulmonar fue definida como alguna evidencia de aire libre en el espacio pleural, intersticio pulmonar, en el espacio pericardico o mediastínico diagnosticado por transluminación, radiología o autopsia. Anormalidades cerebroventriculares incluída alguna evidencia de hemorragia cerebro ventricular, de algún grado, identificada por ultrasonido o autopsia, así como también hidrocefalia poshemorrágica y leucomalacia quística periventricular. Fue la misma evaluación por ultrasonido en ambas cohortes con un mínimo de un USG al 3er día de vida, al final de la primera semana de vida y un USG mensualmente hasta el egreso del prematuro. Sepsis neonatal fue definida con signos clínicos de sepsis apoyados por cultivo positivo en sangre o de líquido cefalorraquídeo. Neumonía fue diagnosticada en prematuros con dificultad respiratoria, signos de sepsis y radiografía de tórax compatible con neumonía o diagnóstico por autopsia. Enterocolitis necrotizante fue diagnosticada por hallazgos radiológicos, quirúrgicos o evidencia por autopsia. Las causas de muerte fueron divididas en 3 grupos: muertes por compromiso respiratorio (EMH, DBP, Fuga de aire). Muertes por causa séptica (sepsis, neumonía o ECN). Ultimo grupo de anomalías cerebro vasculares donde sea la causa mas grave en el manejo intensivo así como la causa de la muerte. En los casos en que ambas causas contribuyan igualmente a la muerte, cada enfermedad fue analizada e incluída como causa de muerte en su grupo respectivo.
Resultados	En la primera cohorte que correspondió a 8 años (1983-1990), de los 526 prematuros de 23-27 semanas de edad gestacional, 18 (3.4%) tuvieron anomalías letales. Respecto a la segunda cohorte con 5 años de estudio (1992-1996), de los 399 prematuros de 23-27 semanas de edad gestacional, 15 (3.8%) tuvieron anomalías letales. En prematuros libres de anomalías letales, la mortalidad hasta el momento del egreso hospitalario fue baja en 1992-1996 y por cada semana de gestación. Prematuros que fueron considerados como no viables y quienes murieron después de no ofrecer tratamiento intensivo fue menos común en 1992-1996. La mortalidad de prematuros con tratamiento intensivo en las dos eras fue de 40.3% (167/414) y 23.4% (84/359) respectivamente. De los prematuros quienes murieron y quienes fueron tratados intensivamente en la unidad de cuidados intensivos (UCIN), EMH era la causa mas frecuente de muerte en ambas eras. Todos los prematuros con fuga de aire también tenían EMH. La mayoría de los prematuros que murieron por anomalías cerebro ventriculares también tenían EMH o sepsis al mismo tiempo de muerte. Hubieron ocho prematuros, cuatro de cada era, quienes murieron por anomalías cerebro ventriculares sin EMH o sepsis que contribuyeran a la muerte; un prematuro murió a los 3 días de edad con hemorragia cerebral grado IV, seis prematuros murieron con leucomalacia quística periventricular a edades postnatales entre 14 a 70 días, y un prematuro murió a los 55 días con hidrocefalia poshemorrágica. Las causas de muerte han cambiado sobre el tiempo. En 1992-1996 disminuyeron significativamente las muertes por EMH y causas respiratorias en forma global, pero más muertes fueron causadas por sepsis, con o sin ECN. Otras causas de muerte no fueron estadísticamente significativas entre las dos eras. De los prematuros quienes murieron por causas respiratorias en 1992-1996, 61% fueron expuestos a por lo menos una dosis de esteroides antenatales, y 87% tuvieron por lo menos una dosis de surfactante. De los prematuros quienes murieron por sepsis incluyendo a ECN, algunos adquirieron la infección perinatalmente, los cuales causaron la muerte en los primeros 3 días de vida, pero otras infecciones fueron claramente nosocomiales, causando muerte después de los primeros 3 días de vida. Muertes por causas sépticas en 1992-1996 fueron mas comunes después de los 3 días de vida, comparado con 1983-1990, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los organismos comunes causantes de muertes tempranas fueron <i>Escherichia coli</i> y <i>Streptococo del Grupo B</i> en ambas eras. Sin embargo, en 1990 se vio especies de <i>Pseudomonas</i> y especies de <i>Staphylococcus epidermidis</i> emerger como la causa mas común de muerte séptica después de los

Conclusiones

Existieron severos problemas para definir las causas de muerte. Frecuentemente, al mismo tiempo de la muerte existía más de una enfermedad contribuyendo a la muerte. Algunos prematuros quienes murieron no tuvieron autopsia y si la autopsia no se realizó puede no determinarse la causa exacta de muerte. Algunas causas de muerte podían solamente ser determinadas después de una síntesis de los datos clínicos y de la autopsia, datos que fueron discutidos entre patólogos y pediatras de los centros perinatales. Se reportó una reducción importante en la mortalidad entre 1992-1996, a pesar de que son clínicamente pequeños pero estadísticamente significativos la reducción en peso al nacimiento y edad gestacional, lo cual podría ser asociado con alta mortalidad. Nosotros atribuimos la reducción significativa a varios factores, incluyendo la terapia antenatal de esteroides, surfactante exógeno y un incremento en la disponibilidad de ofrecer tratamiento agresivo temprano. Desde el surfactante exógeno se ha visto en muchos estudios clínicos controlados aleatorizados la reducción de la mortalidad, nosotros afirmamos que las causas respiratorias de muerte disminuirán con la era del surfactante exógeno usado libremente como terapia de rescate. Las muertes provocadas directamente o indirectamente por EMH han disminuido sustancialmente, aunque recordemos que la EMH fue la causa más frecuente de muerte en prematuros de 23-27 semanas en la era 1992-1996, a pesar del incremento de la terapia de esteroides antenatales y surfactante exógeno posnatal. Hemos reportado previamente que la terapia de esteroides antenatales se incrementó de 31% en 1985-1987 a 77% en 1991-1992. Perfeccionamientos futuros en la terapia surfactante y en las técnicas de ventilación asistida podrá reducir las muertes por causas respiratorias.

Inicialmente exosurf neonatal, un surfactante sintético, era el único surfactante disponible; pero subsecuentemente Survanta un surfactante natural, ha sido usado más frecuentemente. Hay sugerencias que Survanta puede ser el surfactante preferido. Mejores surfactantes pueden ser disponibles para uso rutinario en el futuro. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) ofrece particularmente disminuir el barotrauma. La VAFO es frecuentemente usada para tratar las fugas de aire, una importante comorbilidad en los prematuros de este estudio. El Oxido nítrico se ha reportado que disminuye las muertes por causas respiratorias y disminuye la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea en muchos prematuros con falla respiratoria. El uso de oxido nítrico en el tratamiento de los recién nacidos prematuros extremos esta sujeto a estudios clínicos aleatorizados. Infecciones perinatales con E. coli y Streptococo del grupo B constituyo una importante causa de muerte en este estudio. Son los agentes patógenos aislados en los cultivos de sangre de niños diagnosticados con sepsis en sus primeros 3 días de vida. La sobrevivencia ha incrementado, mas prematuros extremos viven mas tiempo y pueden adquirir infecciones nosocomiales en la UCI. En los 1990's la relativa alta mortalidad por infecciones nosocomiales fueron causados por organismos como pseudomonas especies y estafilococos especies, especialmente aquellos resistentes a múltiples antibióticos.

En resumen las causas respiratorias y sépticas de muerte, anomalías cerebroventriculares constituyen una importante contribución a las muertes entre los prematuros extremos. La incidencia de las anomalías cerebroventriculares como causantes de muerte es baja, pero esto se explica que muchos prematuros extremos mueren pronto después del nacimiento, antes de que las anomalías cerebroventriculares se hayan desarrollado y/o identificado. En conclusión; la mortalidad en los prematuros extremos ha disminuido, las causas respiratorias de muerte han disminuido también pero aun continua siendo la mas frecuente causa de muerte. Sin embargo, causas sépticas de muerte han incrementado. Fuertes avances en la terapia surfactante exógeno y apoyo respiratorio, así como el incremento de terapia de esteroides antenatales pudieron disminuir la mortalidad por causas respiratorias, estrategias efectivas para reducir las infecciones nosocomiales son urgentemente requeridas.

Resumen de la Literatura de los estudios referentes a mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer. Estudios de Cohorte (5).

Autores Blakely ML, et al.
Año 2005
Journal Anales de Cirugía

Diseño de estudio Cohorte Prospectiva

Título del Artículo Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network.

Objetivos del estudio 1) Comparar la mortalidad y morbilidad postoperatoria (absceso intraabdominal, dehiscencia de herida, estenosis intestinal).
2) Determinar la habilidad para diagnosticar preoperatoriamente enterocolitis necrosante y perforación intestinal primaria y la importancia de esta distinción por sus complicaciones.

Características de los pacientes Participaron 16 UCIN y se analizaron 156 RN ELBW nacidos entre Febrero de 2001 a Agosto 2002.

Tamaño de la muestra (Número de pacientes estudiados) 156 recién nacidos; 80 tratados inicialmente con drenaje peritoneal y 76 RN con laparotomía exploradora. ECN estadio III de la clasificación de Bell modificada. Las indicaciones para intervención quirúrgica fueron neumoperitoneo, deterioro clínico a pesar de máximo manejo médico, neumatosis en vena porta, ascitis con líquido peritoneal infectado, eritema de la pared abdominal.

Instrumento de medición Muerte en el postoperatorio o antes del egreso, o 120 días después del nacimiento; complicaciones como absceso intrabdominal diagnosticado por deterioro clínico y confirmado por USG abdominal así como el drenaje del absceso; dehiscencia de herida, estenosis intestinal diagnosticada con estudios de imagen con medio de contraste.

Resultados De 156 recién nacidos ELBW incluidos en el estudio 96 tuvieron el diagnóstico preoperatorio de ECN y 60 de perforación intestinal primaria. En los pacientes diagnosticados con ECN estadio III se indicó con mayor frecuencia laparotomía en un 60% de los casos (58 de 96) y en los pacientes con diagnóstico de perforación intestinal primaria fue más frecuente la indicación de drenaje peritoneal (42 de 60 con 70%). Los pacientes con ECN E III, comúnmente tenían neumatosis intestinal y aire en vena porta observados en las radiografías abdominal prequirúrgicas, eran neonatos con más días de vida extrauterina y era menos común el neumoperitoneo. El diagnóstico transoperatorio fue confirmado en 76 recién nacidos laparotomizados. Así de 58 RN con diagnóstico preoperatorio de ECN III, 57 tuvieron el mismo diagnóstico transoperatorio; de los 18 RN con perforación intestinal primaria, 15 tuvieron el mismo diagnóstico transoperatorio; por lo tanto hay un alto nivel de confiabilidad. Las variables predictivas estadísticamente significativas fueron la neumatosis intestinal y mayor edad de vida extrauterina. Las variables que no se encontraron estadísticamente significativas predictoras fueron: neumoperitoneo, eritema de la pared abdominal, administración de indometacina preoperatoriamente, esteroides posnatales, edad gestacional y peso al nacimiento. La mortalidad fue de un 49% (76 de 156). Los días de vida extrauterina promedio fueron de 8.5 días. Los factores de pobre pronóstico fueron: bajo peso al nacimiento y corta edad gestacional, uso de aminas y uso de ventilación de alta frecuencia en el momento del diagnóstico. El riesgo relativo de muerte para los pacientes con diagnóstico de ECN fue de 1.4%. La mortalidad en estos pacientes fue de 55.2% vs 38.3% de los pacientes con perforación intestinal primaria. La longitud promedio de intestino grueso normal en los pacientes sobrevivientes fue de 81 cm comparado con la de los pacientes no sobrevivientes fue de 23 cm. La supervivencia de los pacientes con más de 80 cm de intestino grueso normal fue de 75%, 46% de supervivencia en los pacientes con 10 a 80 cm de intestino grueso normal y 0% de supervivencia en neonatos con menos de 10 cm de intestino grueso normal. La incidencia de estenosis intestinal postoperatoria fue 10.3%, dehiscencia de herida 4.4% y absceso intraabdominal 5.8% lo que no fue estadísticamente diferente entre los grupos tratados inicialmente con laparotomía vs drenaje peritoneal.

Conclusiones La sobrevida postquirúrgica para enterocolitis necrosante o perforación intestinal en recién nacidos ELBW es pobre (51%). Es decir, la mortalidad fue de 49% lo que apoya la naturaleza catastrófica de esta enfermedad y demuestra la fragilidad de este grupo de prematuros. A pesar de los avances en neonatología, anestesiología y cirugía la mortalidad no ha disminuido desde hace 30 años.

Pacientes con diagnóstico preoperatorio de ECN tienen un riesgo de muerte relativo mayor (1.4) que los pacientes con diagnóstico preoperatorio de perforación intestinal primaria. Este estudio apoya la idea de que ECN III y perforación intestinal primaria pueden ser distinguidos preoperatoriamente en la mayoría de los pacientes. Se necesitan estudios formales sobre los hallazgos radiológicos en la ECN como son neumatosis, neumoperitoneo puesto que se reporta enorme variabilidad en los diagnósticos radiológicos preoperatorios de ECN. La principal complicación tanto en los pacientes diagnosticados con ECN III y en los diagnosticados con Perforación intestinal primaria ya sea tratados con laparotomía o drenaje peritoneal es la estenosis intestinal.

Se proponen futuros estudios clínicos aleatorizados que comparen laparotomía vs drenaje peritoneal que beneficien en la estadiación del tratamiento basados en los diagnósticos preoperatorios.

Nivel de gradiente científico B

Resumen de la Literatura de los estudios referentes a mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer. Estudios de Casos y Controles (1).

Autores	Bacak SJ, et al.
Año	2005
Journal	Journal Americano de Obstetricia y Ginecología
Diseño de estudio	Casos y controles
Título del Artículo	Risk factors for neonatal mortality among extremely-low-birth-weight infants
Objetivos del estudio	Examinar las características maternas, neonatales y obstétricas asociadas con mortalidad entre los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer (igual o < de 1000 gramos).
Características de los pacientes	Casos: recién nacidos únicos ELBW (no productos de embarazos gemelares) que fallecieron en los primeros 28 días después del nacimiento. Identificados por los certificados de defunción de la ciudad de Missouri. Control: RN ELBW sobrevivientes hasta el año de vida
Tamaño de la muestra (Número de pacientes estudiados)	Un total de 1742 RN ELBW atendidos entre 1989-1997. Casos: 835 RN y Controles: 907 RN
Instrumento de medición	Características maternas: Edad materna (< 18, 18-34, >34 años), raza, educación, tabaquismo. Características obstétricas: parto o cesárea, Nivel de atención hospitalaria (I, II, III), Diabetes, HAS, Preeclampsia, incompetencia cervical, nacimiento pretérmino previo, enfermedad renal, Desprendimiento de Placenta, ruptura prematura de membranas, trabajo de parto pretérmino, presentación anormal. Características neonatales: genero, edad gestacional, SDR, anomalías congénitas severas, pequeño para la edad gestacional (< Percentila 10 de crecimiento fetal).
Resultados	Características maternas que se asociaron a mortalidad neonatal: mujeres jóvenes menores de 18 años. Mujeres añosas mayores de 34 años. Raza negra tiene 30% más probabilidad de supervivencia que otras razas. Características obstétricas como presentación anormal, nacer en un nivel de atención hospitalaria I y II. Mayor mortalidad en pacientes con madres con desprendimiento de placenta. Parto vaginal en ELBW es también un riesgo alto de mortalidad. Recién nacidos de madres con preeclampsia son protegidos inicialmente de la mortalidad neonatal. RN ELBW con anomalías congénitas mayores tienen un alto riesgo de morir. RN nacidos de 23-24 SDG tienen 4 veces más probabilidades de morir que aquellos con mayor edad gestacional. El género masculino es otro factor de riesgo o prematuros pequeños para su edad gestacional.
Conclusiones	Se identificaron factores de riesgo tanto obstétricos, maternos y neonatales en RN ELBW. Los RN con anomalías congénitas severas constituye un factor de riesgo muy alto para morir. Esto se confirma con lo reportado otros estudios en donde se refiere que tienen hasta 6 veces más probabilidad de morir que los RN sin anomalías congénitas severas. Es esperado que prematuros con edad gestacional más corta tengan mucho mayor riesgo de morir, se considera el más fiel predictor de supervivencia neonatal. Se concluye que el límite inferior de viabilidad es de 23-24 SDG. En este estudio se estimó supervivencia de 10 a 30% a RN de 23 SDG (mortalidad de 90 70%) e incremento de 25 a 50% en RN 24 SDG (mortalidad de 75 a 50%). En este estudio 36% de RN ELBW sobrevivieron hasta el año de vida (mortalidad de 64% al año de vida). Edad gestacional y anomalías congénitas mayores están estrechamente relacionadas por lo que médicos involucrados deben optar una intervención agresiva inmediata. Se observó que RN de madres jóvenes menores de 18 años se asocia con muerte neonatal en las primeras 12 horas de vida, las madres jóvenes podrían no estar completamente biológicamente desarrolladas y esto predispone a trabajo de parto pretérmino y parto prematuro. Encontramos además que el género masculino es más afectado que el femenino. Este fenómeno es conocido con <i>desventaja masculina</i> , ha sido reconocida por décadas pero el mecanismo biológico es desconocido. Pequeños para su edad gestacional tienen 50% más de probabilidad de muerte temprana. Esto sugiere que RN ELBW con peso apropiado a su edad gestacional tienen mayor probabilidad de sobrevida.
Nivel de gradiente científico	C

Resumen de la Literatura de los estudios referentes a mortalidad en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer. Estudios de Casos y Controles (2).

Autores	Poindexter BB, et al.
Año	2004
Journal	Pediatrics
Diseño de estudio	Casos y controles, Doble ciego Aleatorizado.
Título del Artículo	Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants.
Objetivos del estudio	Valorar la seguridad y eficacia de la suplementación parenteral con glutamina para disminuir el riesgo de mortalidad por sepsis neonatal tardía en Recién Nacidos con Peso Extremadamente Bajo al Nacer (ELBW).
Características de los pacientes	Se incluyeron a todos los RNPT $\leq 1000\text{g} - 401\text{g}$ con acceso intravenoso para facilitar la iniciación temprana de nutrición parenteral con glutamina; iniciaron a los 72 hrs glutamina al 20% en la NPT o TrophAmine (control) por 120 días. Se excluyeron a todos los RN ELBW con anomalías congénitas severas, aquellos con infección congénita no bacteriana, con enfermedad Terminal como $\text{pH} < 6.8$ o la presencia de hipoxia con bradicardia por más de 2 horas y por último en RN en los cuales se tomo la decisión de no proveer soporte terapéutico.
Tamaño de la muestra (Numero de pacientes estudiados)	1433 RN ELBW aleatorizados en 2 grupos: 1) 721 ELBW tratados con Glutamina en la nutrición parenteral; 2) Grupo control: 712 con TrophAmine. Participaron 15 UCIN entre Octubre 1999 a Agosto 2001.
Instrumento de medición	Complicaciones primarias: muerte por sepsis neonatal de inicio tardío definido como cultivo positivo en LCR o Hemocultivo para bacterias u hongos, obtenido después de las 72 hrs de vida y la presencia de signos compatibles de septicemia. Complicaciones secundarias: numero de episodios de sepsis neonatal tardía, incidencia de ECN, días con ventilación mecánica, estancia hospitalaria, tolerancia a la nutrición enteral (alimentación enteral completa se definió $>$ o igual a 110 kcal/kg por día), intolerancia a la alimentación enteral (definida como la suspensión de la alimentación enteral por 24 hrs o mas), duración total de la NP y ganancia de peso.
Resultados	Las características básicas de los prematuros era similar en los 2 grupos. Se inicio con aporte de aminoácidos intravenoso mínimo de 3 g/kg/día en el 1er día de vida en ambos grupos. La suplementación de la NP con glutamina no disminuye el riesgo de mortalidad por sepsis neonatal tardía. La complicación primaria de mortalidad por sepsis neonatal tardía ocurrió en 51% de los RN con glutamina, 48% de RN grupo control. Por lo que no hay evidencia de que la suplementación con glutamina altere el riesgo de mortalidad por sepsis neonatal tardía. No hay diferencias entre los grupos de estudio en el número de episodios de sepsis neonatal tardía con cultivos positivos. Complicaciones secundarias: aproximadamente 10% de los RN en cada grupo desarrollo ECN y la necesidad de intervención quirúrgica fue similar en ambos grupos. No se encontró diferencia entre los grupos respecto al número de días con ventilación mecánica ni en los días de estancia hospitalaria. El número de días al iniciar la alimentación enteral y completar a 110 kcal/kg/día fue similar en ambos grupos. Los RN del grupo con glutamina recibieron 2 días más de NP en promedio. La incidencia de intolerancia a la alimentación enteral y el número de episodios con intolerancia fue similar en ambos grupos. Ambos grupos tuvieron peso promedio de 1500 g a las 36 semanas de edad posmenstrual. Seguridad de la suplementación en la NP con glutamina: el nivel serico de nitrógeno ureico en plasma era más alto que el grupo control. Las concentraciones de aminoácidos en plasma (glutamina) eran 30% mas altas que el grupo control después de los 10 días de NP. Las concentraciones de amonio plasmáticas sin cambios significativos en ambos grupos.
Conclusiones	Este es el primer estudio aleatorizado, doble ciego y multicentrico en la administración parenteral de glutamina en ELBW. Estudios previos existen en adultos críticamente enfermos y modelos animales que sugerian por los resultados obtenidos en estos estudios que la glutamina podría disminuir el riesgo de mortalidad por sepsis. La suplementación parenteral de glutamina era una terapia atractiva para los RN ELBW los cuales tienen incremento en sus demandas metabólicas y tienen el riesgo elevadísimo de infección y complicaciones por la nutrición enteral en el periodo neonatal. La suplementación con glutamina no disminuye la mortalidad ni la incidencia de sepsis tardía en RN ELBW por lo que no recomendamos su uso. Existe un estudio previo en prematuros con suplementación parenteral con glutamina, pero el tamaño de la muestra es muy pequeño, concluye que acorta el tiempo para culminar en nutrición enteral completa, disminuye los días de NP y disminuye la estancia hospitalaria. Otro estudio en prematuros con suplementación enteral con glutamina demostró una disminución en la incidencia de sepsis neonatal tardía, aumento de la tolerancia a la alimentación enteral, la desventaja es que el tamaño de la muestra es pequeño. En este estudio se demostró que el proveer aminoácidos intravenosos tempranamente limita el catabolismo de los ELBW, por lo que se recomienda el uso temprano y agresivo de aminoácidos en la nutrición parenteral.
Nivel de gradiente científico	C