

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

¿Es posible predecir qué neonatos muy prematuros presentarán una hemorragia intraventricular grave?

Rivas Fernández MA¹, Aizpurua Galdeano P²

¹Hospital General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

²CS Amara Berri. San Sebastián (España).

Correspondencia: M.^a Ángeles Rivas Fernández, mayrivas5@gmail.com

Palabras clave en inglés: newborn very low birth weight; logistic models; risk assessment; cerebral hemorrhage.

Palabras clave en español: recién nacido de muy bajo peso; modelos logísticos; medición de riesgo; hemorragia cerebral.

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2014 • **Fecha de aceptación:** 14 de julio de 2014

Fecha de publicación del artículo: 30 de julio de 2014

Evid Pediatr.2014;10:45.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rivas Fernández MA, Aizpurua Galdeano P. ¿Es posible predecir qué neonatos muy prematuros presentarán una hemorragia intraventricular grave? Evid Pediatr. 2014;10:45.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2014;10:45>

©2005-14 • ISSN: 1885-7388

¿Es posible predecir qué neonatos muy prematuros presentarán una hemorragia intraventricular grave?

Rivas Fernández MA¹, Aizpurua Galdeano P²

¹Hospital General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

²CS Amara Berri. San Sebastián (España).

Correspondencia: M.^a Ángeles Rivas Fernández, mayrivas5@gmail.com

Referencia bibliográfica: Luque MJ, Tapia JL, Villarroel L, Marshall G, Musante G, Carlo W, et al. Neocosur Neonatal Network. A risk prediction model for severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants and the effect of prophylactic indomethacin. *J Perinatol.* 2014;34:43-8.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: se ha desarrollado y probado un modelo de predicción precoz de hemorragia intraventricular grave en una población de recién nacidos de muy bajo peso. La indometacina profiláctica se asoció a una incidencia menor, ajustada por riesgo, de hemorragia grave.

Comentario de los revisores: el estudio presenta un modelo simple –compuesto por cinco variables predictoras– que, aunque solo con una exactitud moderada, puede mejorar la selección de aquellos prematuros de muy bajo peso con elevado riesgo de desarrollar hemorragia ventricular grave. La asociación encontrada entre profilaxis con indometacina y menor riesgo de hemorragia grave debería confirmarse con estudios que permitan hablar de causalidad y que valoren asimismo los resultados neurológicos a largo plazo de los niños tratados.

Palabras clave: recién nacido de muy bajo peso; modelos logísticos; medición de riesgo; hemorragia cerebral.

Can we predict which very preterm infants are likely to develop severe ventricular hemorrhage?

Abstract

Authors' conclusions: a model for early severe intraventricular hemorrhage prediction was developed and tested in our population of very low birth weight infants. Prophylactic indomethacin was associated with a lower risk-adjusted incidence of severe intraventricular hemorrhage.

Reviewers' commentary: this study presents a simple five-variable model that, although with only moderate accuracy, can improve the selection of those very low birth weight preterms at high risk of developing severe ventricular hemorrhage. The association found between indomethacin prophylaxis and lower risk of major bleeding should be confirmed with studies designed to confirm the causal relationship and to evaluate the long-term neurologic outcomes of the treated children.

Keywords: newborn very low birth weight; logistic models; risk assessment; cerebral hemorrhage.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: desarrollar y validar un modelo de predicción del riesgo precoz de presentar una hemorragia ventricular grave (HVG) en los neonatos de muy bajo peso (RNMBP). Objetivo secundario: aplicar el modelo a una subpoblación que había recibido indometacina, para valorar su asociación con la incidencia de HVG.

Diseño: se analizaron los registros de la base de datos de la red neonatal de Neocosur, que contenían los datos recogidos de forma prospectiva de una cohorte

de RNMBP ingresados desde el 1 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2010.

Emplazamiento: veintitrés Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales de hospitales terciarios universitarios de seis países sudamericanos.

Población de estudio: se revisaron los datos de 7524 recién nacidos de 500-1249 g nacidos entre 2001 y 2010 incluidos en la base de datos Neocosur. Se excluyeron 986 niños que habían recibido indometacina profiláctica (13%), 14 niños con malformaciones graves y 791 niños (12,1%) de los que no había datos

sobre la variable resultado (HVG). De ellos, 406 habían muerto en la sala de partos. Finalmente, la regla de predicción clínica (RPC) se elaboró con 5747 niños. La validación se realizó en 944 RNMBP nacidos durante el año 2011.

Prueba diagnóstica: se diseñó un modelo predictivo mediante análisis de regresión logística. Las variables incluidas fueron: sexo, edad gestacional, bajo peso, talla al nacer, retraso del crecimiento intrauterino, corticoides antenatales, cesárea, Apgar, intubación en la sala de partos, síndrome de dificultad respiratoria, ventilación mecánica y rotura prematura de membranas. Una vez creado el modelo, se calculó el área ROC.

Medición del resultado: el diagnóstico de HVG se realizó por ecografía o autopsia, y se categorizaron como graves los grados III y IV de la clasificación de Papile-Bursten.

Resultados principales: el modelo presenta una sensibilidad del 71,9%, (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 68,8 a 74,8), una especificidad del 71,7% (IC 95: 70,4 a 72,9), un cociente de probabilidades positivo de 2,5 (IC 95: 2,4 a 2,7) y negativo de 0,39 (IC 95: 0,35 a 0,44)*. El punto de corte para considerar positiva la prueba fue 17%. Al aplicarla a la población estudiada, que presentaba una prevalencia de HVG del 14%, la probabilidad postprueba fue de casi el 30% si la prueba resultó positiva y del 5% cuando fue negativa. Cuando se aplicó el modelo a los nacidos en 2011, el área bajo la curva fue de 0,764; bastante similar a la del modelo (0,787). También se calculó el riesgo de HVG de los pacientes que habían recibido indometacina profiláctica y se comparó con el grupo que no la había recibido. El riesgo de HVG fue menor en el grupo tratado y este resultado fue significativo para los grupos de riesgo más alto.

Conclusión: se ha desarrollado y probado un modelo de predicción precoz de HVG en una población de RNMBP. La indometacina profiláctica se asoció a una incidencia menor, ajustada por riesgo, de HVG.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: no consta.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la HIV es una grave complicación de la prematuridad, que se asocia con numerosos factores

perinatales¹. La mayor tasa de supervivencia en RNMBP ha aumentado la población susceptible de padecerla y las primeras 24 horas son las de mayor riesgo.

La profilaxis con corticoides antenatales e indometacina disminuye la incidencia de HIV, pero no han podido demostrar que cambien las secuelas neurológicas a largo plazo^{2,3}, quizá por la amplia comorbilidad de esta población, o bien porque la muestra de pacientes analizados fue escasa. Disponer de una herramienta que prediga el riesgo de HVG puede inducir a modificar los factores evitables y ayudar en la evaluación de tratamientos preventivos.

Validez o rigor científico: la población estudiada se describe adecuadamente. Una importante limitación es que se excluyó el 12% (n = 791) por fallecer antes de conocerse si desarrollaron HIV.

No se detalla el protocolo de realización de ecografía cerebral. Las variables con potencial capacidad predictiva se seleccionaron por estudios previos y ninguna es criterio de clasificación. La recogida de variables y resultados fue independiente y sistematizada pero no especifican si estaban cegados para el resultado, lo que podría producir sesgo de interpretación. Para elaborar la regla se utilizó un modelo de regresión logística; el tamaño de la muestra y el número de variables fue adecuado. La capacidad predictiva de la RPC fue homogénea en las cohortes de diseño y validación, y en los distintos centros. Finalmente, la exclusión de los casos tratados con indometacina impide evaluar posibles interacciones del tratamiento con otras variables, por lo que el análisis posterior, aunque sea ajustado, no garantiza que la diferencia observada se deba al tratamiento. Solo un ensayo clínico podría estimar este efecto.

Importancia clínica: la RPC contiene cinco variables predictoras: edad gestacional, Apgar al minuto, una o más dosis de corticoides antenatales, cesárea y ventilación mecánica. Una limitación es que no tiene en cuenta reconocidos factores de riesgo relacionados con la asfixia perinatal (corioamnionitis, etc.) porque la base Neocosur carecía de estos datos.

Para una prevalencia de HVG del 14%, tener la RPC positiva aumentaría la probabilidad de HVG al 30% (IC 95: 28,8 a 32,8), y tenerla negativa la disminuiría al 5% (IC 95: 5,7 a 7,3). Aunque el cambio predictivo parece cuantitativamente importante, no alcanza probabilidades lo suficientemente altas o bajas que condicionen cambios en el manejo diagnóstico o terapéutico.

Otros estudios sobre RPC^{4,5} concuerdan con sus resultados, salvo el efecto protector de la cesárea.

*Datos calculados por las autoras del comentario.

La HVG podría ser una medida de efecto intermedia, el auténtico interés clínico de la RPC es predecir las secuelas a largo plazo. Dos revisiones sistemáticas Cochrane^{2,3} coinciden con la utilidad profiláctica y segura de corticoides antenatales e indometacina. En este sentido, otras importantes medidas de neuroprotección serían la hipotermia, el sulfato de magnesio antenatal y tal vez la cafeína y el óxido nítrico.

Aplicabilidad en la práctica clínica: es un modelo simple –tan solo cinco variables– que puede mejorar el diagnóstico basado en el juicio clínico, al detectar durante las primeras horas de vida el subgrupo de prematuros con más riesgo de desarrollar HVG.

Pero el verdadero interés de esta RPC, estaría en identificar la población de más riesgo –susceptible de intervención preventiva– y sugerir modificaciones de factores evitables: intentar alcanzar la mayor edad gestacional posible, considerar el papel protector de la cesárea en los prematuros extremos, el uso generalizado de corticoides antenatales y reevaluar el papel neuroprotector de la indometacina, fármaco que parece haber caído en el olvido al no poderse demostrar, en su momento, que mejorase las secuelas, a pesar de que sí hay evidencia clara de su papel para evitar la HVG, especialmente en los prematuros más pequeños.

Conflicto de intereses de las autoras del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol.* 2009;36:737-62.
2. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2010;7:CD000174.
3. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2013;3:CD004454.
4. Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM. Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2002;86:86-90.
5. Vogtmann C, Koch R, Gmyrek D, Kaiser A, Friedrich A. Risk-adjusted intraventricular hemorrhage rates in very premature infants. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:527-33.