

neocosur

Número 01, 2016



Editorial

Dr. JL Tapia/ Dra. Ivonne D'Apremont

Con agrado presentamos esta Edición de la Revista Neocosur del presente año 2016.

En primer lugar queremos agradecer a quien fuera el Editor de esta revista los últimos 2 años Dr Carlos Grandi, de Argentina, por su excelente gestión.

En el actual número se presenta un artículo de Enfermería Neonatal, que da continuidad al publicado en nuestro anterior número sobre la "hora de oro" en el cuidado del RN de muy bajo peso. La importancia de la enfermería especializada es clave para los resultados del cuidado intensivo neonatal. Por este motivo confiamos en seguir ofreciendo contenidos educativos en esta área en nuestra revista. Agradecemos a las autoras Miriam Faunes, Paula Soto, Aldana Avila, Anita Ulloa G y Solange Rojas, quienes están conformando el capítulo de enfermería de nuestra Red.

Por otra parte, en la revisión bibliográfica, se presenta en una traducción libre del Dr. Gerardo

Flores, Neonatólogo del Hospital de Puerto Montt, Chile. El artículo escogido es uno publicado en Seminars in Fetal & Neonatal Medicine el 2015 y su autor es el reconocido investigador Dr Keith J. Barrington. Este mismo autor nos dice que mantenerse al día en la literatura neonatal es una importante tarea. Estar debidamente informado y como procesar la credibilidad de lo que leemos es esencial para poder ofrecer la terapia más apropiada y basada en la evidencia a nuestros pacientes. Este artículo nos ayuda a realizar una revisión crítica de la literatura cada vez más abundante y compleja.

Esperamos este nuevo número de revista Neocosur sea de gran interés y utilidad para nuestros lectores.



Revisión Bibliográfica

Cómo encontrar y cómo leer artículos en Neonatología

Keith J. Barrington "Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2015"

Traducción libre

Dr Gerardo Flores

H Pediatra Neonatólogo Puerto Montt Chile

1. Introducción

La literatura médica es enorme; miles de nuevos artículos son publicados cada semana. Cómo permanecer en la cima de esta literatura, para interpretar el valor de los artículos publicados y si deben cambiar sustancialmente el tratamiento de nuestros pacientes es un desafío permanente. Afortunadamente el campo de la neonatología es relativamente limitado y los artículos que son importantes y de los cuales debe colgarse la terapia son escasos.

La pregunta sigue siendo, cómo asegurar que Ud. sea alertado cuando tal artículo aparece tal y cómo asegurar que los datos son válidos y dignos de un cambio en la práctica. Este artículo será una lista

de principios y recomendaciones basadas en la propia práctica y experiencia del autor.

Hay otras fuentes de artículos que tienen un enfoque paso a paso para la evaluación de la literatura médica. Se recomienda la serie JAMA sobre guías a los usuarios a la literatura médica que está disponible en el sitio web de Johns Hopkins (www.hopkinsmedicine.org/gim/training/Osler/osler_JAMA_Steps.html). En este artículo se señalan algunos principios importantes, y se proporcionan señalizadores a otros recursos.

2. - Vigilancia permanente de la literatura

El autor examina la literatura todos los días para ver si algo nuevo y digno de atención significativa ha sido publicado. Hay dos formas complementarias de hacer esto:

- La primera es E Tabla de Contenidos (ToC): para ser informado automáticamente de las nuevas publicaciones, cree una cuenta para recepción vía correo electrónico de ToC de las principales revistas que incluyen artículos neonatales. Algunas revistas de muy alta calidad casi nunca tienen neonatología (como Annals of Internal Medicine) por lo que no se moleste con ellos. Algunos lo hacen de vez en cuando y tienden a ser de alta calidad ó de controversia; éstos incluyen JAMA, New England Journal of Medicine y The Lancet; BMJ muy raramente publica artículos neonatales, pero tienen editoriales y normas de revisión por pares de estándares extremadamente altos. La mayoría de estas publicaciones dan la opción de envío de un correo electrónico cuando se han aceptado nuevos artículos disponibles en línea, además de la tabla de contenidos del mes (ó semanal).
- La segunda es búsquedas guardadas. Hay varios servicios que, de forma gratuita, le envían un correo electrónico con enlaces (links) a artículos neonatales nuevos neonatales. Un ejemplo es

Amedeo, que envía un e-mail cada semana con lista filtrada de artículos, sacados de varios eToV de journals. Tienen una opción “neonatología” que filtra muchos artículos neonatales de los eToC de las journals elegidos. (www.amedeo.com/medicine/neo.htm). Los vínculos enviados en los e-mail pueden ser abiertos dentro de PubMed que a su vez proporciona enlaces a los artículos originales (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) .

“Mi NCBI” es otra fuente, que también está disponible gratuitamente desde el sitio web de PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/myncbi). Si se registra en el sitio web, puede crear y guardar búsquedas que a su vez serán realizadas a intervalos regulares y los resultados se le enviarán por correo electrónico. En este momento el autor tiene cuatro búsquedas, tres de las cuales se ejecutan todas las semanas: una búsqueda de estudios clínicos en recién nacidos, una búsqueda de estudios de hipotensión en prematuros, otra de dolor en el recién nacido y una que se ejecuta mensualmente de estudios clínicos de óxido nítrico inhalado. Estos 2 servicios complementarios son “libres de spam” aparte de algún anuncio ocasional para un libro médico de Amedeo.

Además de las búsquedas regulares para mantenerse al día, la necesidad de búsquedas para responder a una pregunta clínica específica es importante. Los motores de búsqueda de PubMed

han mejorado progresivamente a lo largo de los años y muy pocos artículos de importancia no están incluidos en la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina (National Library of Medicine Database). El autor rara vez busca otras bases de datos y por lo general es cuando se prepara una review sistemática para su publicación.

Para los estudios de terapia, se puede seleccionar un filtro para “estudio clínico” (clinical trial) en la página web; con ello se eliminará una gran cantidad de artículos en una búsqueda inicial; otros filtros fácilmente disponibles que son valiosos son “humanos” (humans) que se pueden añadir a “recién nacido” ó newborn con el fin de eliminar estudios de veterinaria y los que sólo se refieren a pacientes de mayor edad. Por supuesto, la mayoría de los artículos que usted obtiene de cualquiera de estas búsquedas no son de consecuencia cambio de terapia. A continuación puede comenzar la selección de los artículos útiles.

3.- El título

El título es una fuente importante de información. ¿Aborda el artículo un tema de interés? ¿Parece ser una fuente de buena calidad de la información? Puede ser inmediatamente obvio que el artículo no es de neonatología ó es un caso sin interés personal y que se puede eliminar.

4.- El abstract

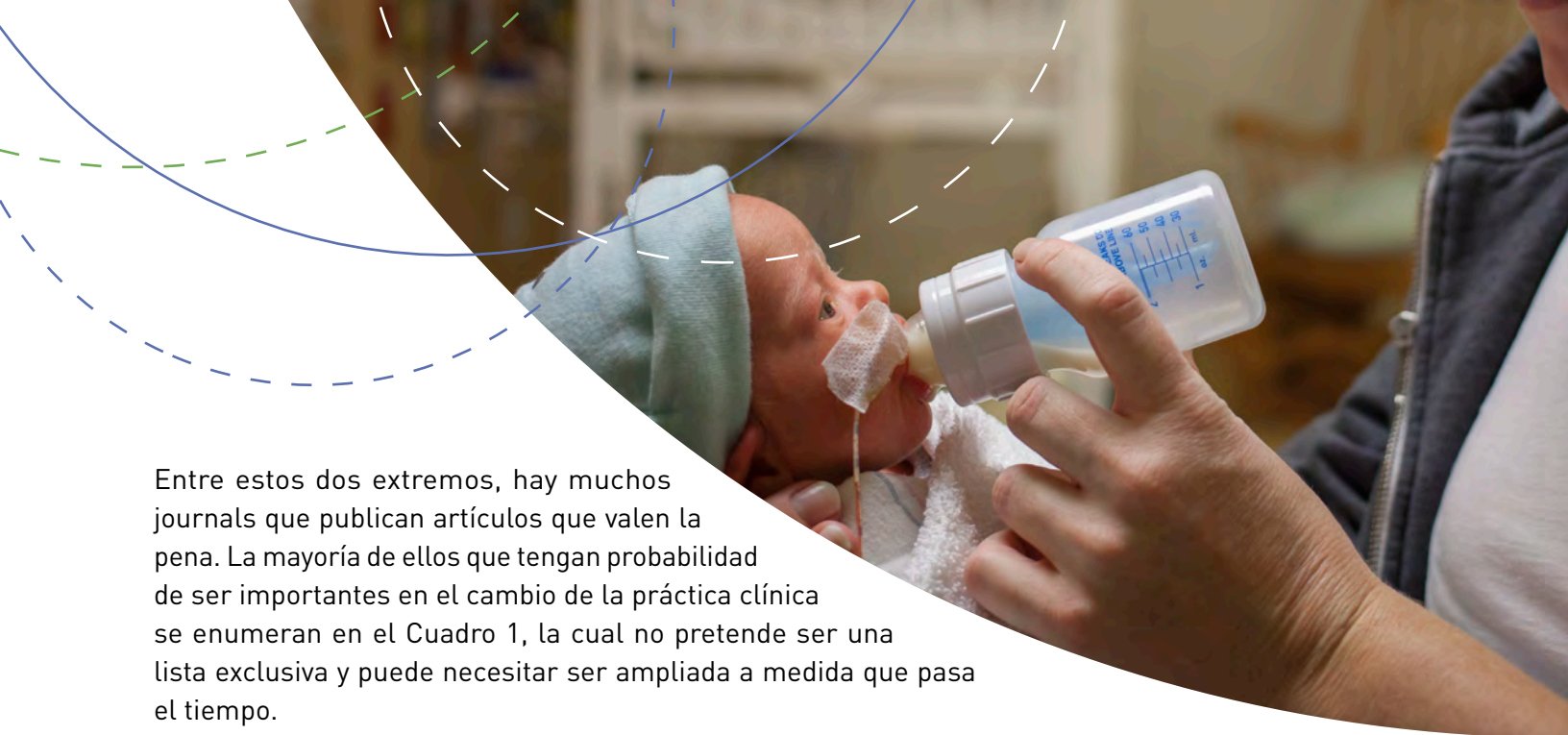
Al abstract ó resumen general se puede acceder fácilmente; es de esperar que sea claro si hay un grupo de control concurrente, un tamaño muestral adecuado y suficientes detalles de la metodología para saber si la lectura adicional es probable que

valga la pena. Los párrafos siguientes especifican algunas consideraciones para el análisis de un artículo publicado.

5.- El Journal en el cual el artículo es publicado

Los artículos publicados en revistas ó journals de más alto perfil no son todos dignos de mucha consideración; necesitan ser evaluados utilizando los mismos estándares que artículos en otras revistas. Como ejemplo, un estudio randomizado controlado (RCT) de esteroides para prevención de displasia broncopulmonar fue publicado en New England Journal of Medicine [1], sugiriendo tal vez nuevas conclusiones. Sin embargo, ese estudio incluyó un total de sólo 26 pacientes en tres grupos diferentes. Se mostró una diferencia significativa en la variable de resultado ó outcome primario (muerte por insuficiencia respiratoria ó asistencia respiratoria mantenida a los 60 días de edad) lo cual debiera haber sido considerado como un hallazgo interesante, digno de un estudio de mayor poder. En cambio, el régimen de dosis prolongada de 42 días fue adoptado en todo el mundo.

Un segundo principio es que hay muchas revistas de extremo bajo perfil con muy poca probabilidad de publicar artículos de alta calidad dignos de consideración. Si usted lee acerca de un RCT (estudio clínico randomizado controlado) que fué enviado y publicado en el “New journal of neonatal/perinatal and pediatric medicine and nursing” - ¡ cuidado ! Muchas de estas revistas son “depredadoras” lo que significa que ellas proporcionan publicación online ó en línea a un precio, sin revisión real por pares.



Entre estos dos extremos, hay muchos journals que publican artículos que valen la pena. La mayoría de ellos que tengan probabilidad de ser importantes en el cambio de la práctica clínica se enumeran en el Cuadro 1, la cual no pretende ser una lista exclusiva y puede necesitar ser ampliada a medida que pasa el tiempo.

Tabla 1.- Journals con numerosos artículos neonatales y tablas electrónicas de contenidos disponibles.

- Pediatrics
- Journal of Pediatrics
- Acta Paediatrica
- Neonatology
- Journal of Perinatology
- Archives of Diseases in Childhood & Fetal and Neonatal Edition
- American Journal of Perinatology
- Journal of Paediatrics and Child Health
- JAMA & Pediatrics
- European Journal of Pediatrics

Cómo evaluar el perfil de un journal y la posible calidad de los artículos publicados no es simple. El autor sugiere que usted ignore los los factores de impacto. Los factores de impacto son un cálculo simplista de cuantas veces los artículos publicados en un journal son referenciados (tomados como referencia) por otras publicaciones dentro de un par de años de publicación.

Pero incluso en journals de muy alto perfil, los factores de impacto son producidos solamente por

una minoría de los artículos publicados, es decir, aquellos que atraen una gran cantidad de interés a corto plazo. Además, los journals que publican una gran cantidad de artículos de revisión pueden tener factores de impacto alto, ya que reciben citas en otros artículos, pero pueden publicar muy pocos artículos de importancia para cambios de terapia.



6.- Estudios no controlados No son confiables

Cualquier estudio que reporta el resultado ó outcome de un grupo de pacientes sin un grupo de control es sospechoso. En apoyo cardiovascular, por ejemplo, existen numerosos ejemplos de reportes que muestran un cambio en una variable en particular, tal como hallazgos del Doppler renal después de la infusión de un fármaco iniciado en recién nacidos prematuros en el primer día de vida [2]. Se sabe que la perfusión renal aumenta enormemente durante el primer día de vida, por lo que sin un grupo de control no queda claro si algunos cambios observados se deben a la intervención. Los cambios después de una intervención son de significado incierto si no existe un grupo de control de comparación para revelar si los cambios pueden haber ocurrido en algún caso - especialmente pero no exclusivamente, cuando la variable que está siendo evaluada puede cambiar espontáneamente o se sabe que varía en forma predecible o impredecible.

De gran importancia para estudios clínicos no controlados es el fenómeno conocido como regresión al promedio, por lo que las observaciones extremas, cuando se repiten, por lo general se vuelven menos extremas. Regresión al promedio es un componente importante del efecto placebo, probablemente el principal componente. Los efectos placebo son importantes en neonatología como en otras áreas de la medicina. Sólo los controles randomizados de alta calidad pueden atribuir correctamente los cambios después de una intervención a aquella intervención.

Otro ejemplo en neonatología es un estudio de la utilización de un aroma penetrante para tratar la apnea del prematuro [3], que mostró un efecto aparente. Aunque la posibilidad de que esto sea eficaz es intrigante, el estudio no tenía controles. La apnea del prematuro es una enfermedad muy variable, con importantes variaciones en el número de apneas que experimentan los recién nacidos prematuros. Los neonatos probablemente son enrolados en los estudios clínicos de apnea cuando están teniendo más apneas que el promedio. En otras palabras, los recién nacidos control sin ninguna intervención también tienen probabilidad de mostrar una disminución de la apnea, simplemente con la observación prolongada. Controles randomizados habrían demostrado si los efectos de la intervención fueron debido a un impacto real sobre la apnea ó era un efecto placebo.

7. - Cuidado con los artículos de revisión

Todos los artículos de revisión ó reviews deben basarse en review sistemática y síntesis de la literatura. Muchos artículos de revisión y capítulos de libros son selectivos y poco confiables, reflejando las preocupaciones propias del autor y una interpretación sesgada de la literatura publicada. Por tanto, un artículo de revisión debe indicar claramente cómo se reunió la lista de referencias, cuales referencias son RCT y reviews sistemáticas y que intentos se hicieron para asegurarse de que la review es equilibrada y completa.

8.- La jerarquía de la evidencia

La idea de una jerarquía de evidencia confiable se produjo como resultado del movimiento de la medicina basada en la evidencia. La necesidad de evaluar y resumir la evidencia publicada fue reconocida y varias pirámides se han elaborado y publicado. En la parte superior de dichas pirámides está la review sistemática, un método para analizar y resumir toda la evidencia confiable de los RCTs (estudios clínicos randomizados y controlados).

9.- Revisiones sistemáticas

Varias salvedades deben tenerse en cuenta al determinar si una revisión sistemática individual debe ser considerada para dar una respuesta confiable sobre la pregunta clínica que se hace. La más importante de ellas son el tamaño y la calidad de RCTs componentes y la posibilidad de sesgo de publicación. Numerosos RCTs pequeños pueden inflar el beneficio aparente (ó daño) de una intervención. Este es particularmente el caso cuando estudios negativos pueden no ser publicados, ya sea desde la falta de presentación ó envío ó rechazo de un artículo por un journal porque un estudio clínico negativo se percibe como menos interesante.

Como ejemplo, un RCT único, grande, de alta calidad fue suficiente para revertir los resultados de la revisión Cochrane previa de la eficacia de gammaglobulina intravenosa en el tratamiento de recién nacidos con sospecha de sepsis. Ocho RCTs pequeños previos al International Neonatal Immunotherapy Study (INIS) habían mostrado un beneficio de sobrevida; la calidad y especialmente

el tamaño de estos estudios clínicos anteriores se sabía que eran inadecuadas [4].

Un estudio clínico, único, muy grande (n = 3.800) fue claramente negativo; ningún beneficio de cualquier tipo se demostró [5]. Uno podría estar cómodo de que los estudios clínicos iniciales no habían mostrado evidencia de daño, lo cual también fue confirmado por el INIS. El autor cree que es improbable que otro estudio clínico de ese tamaño ó calidad se llevará a cabo para abordar esta cuestión. En su opinión el RCT es una mejor fuente de información confiable que la revisión sistemática Cochrane actualizada que ahora incluye sus resultados [6].

10. - Revisiones sistemáticas son solamente confiables si ellas se hacen sobre datos confiables

Hay muchas revisiones sistemáticas, incluso en las mejores fuentes, tales como la Base de Datos Cochrane, que se basa en uno ó pocos estudios clínicos pequeños de calidad de investigación limitada. Una revisión sistemática basada en unos pocos estudios clínicos pequeños de baja calidad puede tener resultados engañosos y puede ser anulada por un único estudio clínico de alta calidad. Las revisiones sistemáticas también están en riesgo de sesgo; para ser confiables ellas deben llevarse a cabo de acuerdo a un protocolo predefinido y cualquier desviación de ese protocolo debe explicarse con claridad. Una serie de preguntas, adaptadas de Crowther y Cook [7] pueden ayudar a evaluar la validez (y aplicabilidad) de una revisión sistemática (Cuadro 2).

Tabla 2.- Preguntas usadas para evaluar la utilidad de una review sistemática

- ¿Responde la revisión sistemática a una pregunta clínica enfocada?
- ¿Fueron los criterios utilizados para seleccionar los artículos a incluir definidos y adecuados?
- ¿Parece probable que se hayan perdido (no considerados) estudios relevantes?
- ¿Se evaluó la calidad de los estudios incluidos?
- ¿Fueron reproducibles las evaluaciones?
- ¿Fueron consistentes los resultados estudio a estudio?
- ¿Cuán precisos fueron los resultados de la revisión?
- ¿Se evaluaron todos los resultados (outcomes) clínicamente importantes?
- Al evaluar el valor de la revisión, es importante tener en cuenta las siguientes preguntas:

o ¿Pueden los resultados ser aplicados a mis pacientes y los resultados me ayudarán a cuidar mis pacientes?

o ¿Son los beneficios mayores que los daños y costos ?

11.- Estudios Randomizados Controlados (RCTs)

Los estudios randomizados controlados son claramente el fundamento de la evidencia clínica y numerosas tablas han sido construidas para evaluar la calidad de cada estudio . Un checklist ó lista de verificación que puede utilizarse para evaluar la confiabilidad de las intervenciones de cuidado de la salud randomizadas y no randomizadas ha sido publicado y validado [8]. El checklist de 27 ítems es fácil de llenar y da una buena visión general de la calidad metodológica de un estudio.

Un checklist más corto está libremente disponible y descargable desde la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (una versión revisada de éste se incluye aquí en el Cuadro 3 : se puede marcar para cada ítem una indicación de “sí”, “no” ó “incierto” (ó para el último punto ítem “no aplica”) . Esa red también tiene otros checklist disponibles para otros tipos de estudio (www.sign.ac.uk/metodología/checklists.html).

La declaración CONSORT incluye un checklist de ítems que deben ser incluidos en cualquier reporte con el fin de poder evaluar cómo se realizó el estudio [9]. A pesar de que muchos journals han suscrito los estándares CONSORT, los reportes RCT en esos journals a menudo fallan en estos ítems críticos. La declaración CONSORT pretende ser un checklist ó lista de verificación para los ítems que los autores deben incluir en sus reportes ó informes de los estudios, no como una forma de evaluar la calidad del estudio.



Tabla 3.- Características de un estudio randomizado controlado bien realizado.

- El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.
- La asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento es randomizada.
- Se utiliza un método de ocultamiento adecuado para enmascarar la asignación a los grupos.
- Los pacientes y los investigadores se mantienen “a ciegas” sobre la asignación al tratamiento.
- Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio.
- La única diferencia entre los grupos es el tratamiento bajo investigación.
- Todos los outcomes relevantes se miden de una manera estándar, válida y confiable.
- Un bajo porcentaje de los individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento del estudio se retiran antes de que se complete el estudio.
- Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron asignados randomizadamente (al azar) (a menudo referido como análisis por intención de tratar).
- Cuando el estudio se realiza en más de un sitio, los resultados son comparables para todos los sitios.

11.1.- Características importantes a evaluar

11.1.1.- Método de enrolamiento y las proporciones enroladas

Con el fin de saber si los resultados de un RCT ó ECA (estudio controlado aleatorizado ó randomizado) son aplicables a nuestra práctica, es imprescindible conocer las características de la población que

fue examinada y la muestra que fué enrolada. A veces no hay datos suficientes para saber si una muestra es representativa de los tipos de neonatos que se ven en su práctica.

11.1.2.- Enmascaramiento de la asignación a los grupos

Cuando se introduce un paciente en el estudio, el grupo al cual el paciente será asignado no debe ser conocido. Estudios pseudo - randomizados (asignación de grupo basada en la fecha o número de historia clínica, por ejemplo) son demasiado fácilmente “gamed” ó “arreglados” y deben ser tratados con sospecha. Aunque enmascarar una intervención no siempre es posible, el enmascaramiento de la asignación siempre es posible; de no hacerlo, debe causar sospecha. La descripción de las prácticas de enrolamiento ó inscripción es a veces inadecuada para poder evaluar si la asignación fué enmascarada.

11.1.3.- Enmascaramiento de la intervención

Aunque a veces se presenta como el componente esencial de un estudio randomizado , el “doble ciego” a veces no es posible ó puede ser impracticable. Por ejemplo, estudios que comparan estrategias de ventilación durante varios días o semanas, pueden requerir que el personal clínico esté en antecedentes del modo de ventilación



para que el estudio sea seguro. Algunos fármacos como por ejemplo relajantes musculares pueden tener efectos que son clínicamente evidentes. Se realizaron muchos estudios de surfactante sin enmascarar la intervención, debido a los gastos que implica tener un equipo independiente de personas disponibles para administrar el surfactante (ó placebo) detrás de una pantalla. Sin embargo, los beneficios del surfactante fueron evidentes y la magnitud del beneficio fue similar entre los estudios enmascarados y no enmascarados.

Aunque los estudios meta-epidemiológicos han demostrado que no cegar adecuadamente una intervención afecta a las estimaciones del efecto del tratamiento, el impacto parece ser mucho mayor para los outcomes subjetivos que para los resultados objetivos, especialmente cuando el resultado subjetivo se mide en una escala continua [10]. Por lo tanto, la muerte, los hemocultivos positivos y otros resultados objetivos tienen mucha menos probabilidad de ser influenciados por el conocimiento del grupo asignado.

Los outcomes ó resultados que pueden ser más subjetivos, tales como la necesidad de oxígeno a las 36 semanas, se pueden volver más objetivos, por ejemplo, mediante el uso de pruebas del retiro de oxígeno con criterios estrictos para la interpretación [11]. Sin embargo, otras co-intervenciones pueden verse afectada en los estudios no enmascarados y sigue habiendo una posibilidad de que incluso los resultados objetivos pueden verse afectados, aunque hay poca evidencia directa de ésto [12].

11.1.4.- Equilibrio de los grupos

La mejor manera de garantizar que una diferencia en los outcomes ó resultados después de una intervención se debe a la intervención es comparar grupos que son idénticos en todos los demás aspectos. En la vida real esto no puede ser logrado, pero la similitud de los grupos mejorará con la asignación randomizada verdaderamente enmascarada y tamaños muestrales grandes. Algunas mejoras en el pareo de los grupos se logrará con el uso de asignación de grupos estratificada ó por otras técnicas tales como la minimización.

11.1.5.- Evaluación confiable de los outcomes (resultados)

Los resultados importantes de los RCTs se deben evaluar de forma confiable. La mayoría de los outcomes neonatales de interés se pueden evaluar de forma confiable, pero hay limitaciones importantes en algunos de los outcomes más importantes de los que dependemos. Enterocolitis necrotizante etapa 2, por ejemplo, se diagnostica en base a los signos clínicos y la presencia de neumatosis intestinal en la radiografía abdominal. Sin embargo, existe una gran variabilidad entre observadores en la interpretación de este tipo de radiografías. Alteraciones en ecografías cerebrales clasificadas utilizando el sistema Papile también están abiertas a la interpretación y sujetas a las limitaciones del sistema, que agrupa juntos hallazgos con diferentes implicaciones a largo plazo.

11.1.6.- Evaluación completa de pacientes para los outcomes

Los resultados a corto plazo en neonatología suelen estar marcados por evaluación casi completa de los grupos, con poca ó ninguna pérdida durante el seguimiento. Una vez que los neonatos son dados de alta, la pérdida durante el seguimiento y los riesgos concomitantes para estudiar la validez aumentan progresivamente. No existe un umbral específico más allá del cual los estudios pueden ser clasificados como no confiables pero los análisis de sensibilidad de cómo la pérdida durante el seguimiento podría afectar las conclusiones de un estudio deberían ser realizados, especialmente si más del 10% no son evaluados para los outcomes a más largo plazo que sean importantes en la determinación de la importancia clínica de una intervención.

11.1.7.- Análisis de intención para tratar

Con el fin de determinar la efectividad real de una intervención, todos los pacientes asignados a cada grupo deben ser evaluados de acuerdo a los grupos a los ellos fueron asignados. Existe el riesgo de inflar el impacto de una intervención eliminando pacientes del análisis a pesar de que completaron el estudio ó mediante la reasignación de ellos al grupo "tratamiento realmente recibido".

Es importante no tener pretensiones de análisis por intención de tratar (ITT) en su valor nominal: los estudios pueden ser reportados por los así llamados análisis "por intención de tratar" los cuales excluyen un número considerable de niños randomizados.

Un RCT que compara dos fortificadores en polvo de leche materna, por ejemplo [13] eliminó aproximadamente 20% de los pacientes enrolados (que ya habían comenzado la intervención del estudio) del conjunto de datos antes de realizar un análisis "por intención de tratar". Los análisis por intervención actualmente recibida ó después de la eliminación de algunos pacientes, pueden ser de algún interés para determinar los posibles efectos fisiológicos de un tratamiento, pero este tipo de análisis sólo pueden ser considerados como exploratorios.

12.- Outcomes ó resultados clínicamente importantes

Los outcomes que son importantes para los niños y sus familias deben ser los outcomes primarios de interés para los estudios clínicos.

13.- Outcomes secundarios y análisis de subgrupo

La cuestión de la confiabilidad y la importancia de los outcomes ó resultados secundarios es difícil pero importante. Es ampliamente difundido que los outcomes secundarios sólo pueden ser generadores de hipótesis, no confirmadores de la hipótesis. En un sentido estricto, esto es cierto, dado que un estudio es generalmente diseñado para responder una pregunta con suficiente poder y con todos los procedimientos con el objetivo de dar respuesta a esa pregunta. Cualquier datos de los dos grupos de pacientes tendrán algunas diferencias significativas entre los grupos si usted busca lo suficiente y durante

el tiempo suficiente. Los outcomes secundarios examinados después de la inspección de los datos son particularmente sospechosos. Sólo a aquellos que son preespecificados se les debe dar crédito y con precaución. Las diferencias secundarias pueden ser altamente “significativas” pero deben ser tratadas con mucho cuidado, incluso si el valor de P es muy pequeño.

El corolario de estas consideraciones es que también tenemos que ser sensibles a las diferencias inesperadas entre los grupos, especialmente en donde la toxicidad esté involucrada. Un estudio diseñado para examinar un outcome particular, el cual encontró una importante y significativa diferencia de mortalidad, por ejemplo, no puede ser sólo ignorada debido a que fue un outcome secundario. Interpretar estos hallazgos requiere un análisis de si la diferencia es biológicamente factible, si el estudio es de buena calidad y si es improbable que se haya introducido sesgo y si existen datos consistentes procedentes de otras fuentes. Muchos resultados son examinados por lo general en las revisiones sistemáticas, incluyendo outcomes que bien podrían haber sido outcomes secundarios en los estudios originales. Uno de los beneficios de una revisión sistemática de varios RCTs es que un cambio consistente en un outcome ó resultado secundario entre varios estudios es mucho menos probable que se deba a la casualidad.

14.- Estudios de pronóstico

Siempre que se evalúe un estudio de pronóstico en neonatología es importante considerar cuan importante es el outcome y por qué la predicción de ese resultado puede ser útil. Las características de un test ó prueba de pronóstico que lo hacen

útil dependen de la razón para la realización del test. Así que una prueba diseñada para determinar vigilancia futura puede requerir una alta sensibilidad si la vigilancia es asequible e inocua y / o una alta especificidad si el daño es posible ó el costo es sustancial. La evaluación pronóstica en neonatología ha sido a menudo utilizada en el pasado para determinar en cuales niños deben considerarse el retiro ó suspensión de intervenciones de soporte vital. Para que tal test pronóstico valga la pena debe tener una muy alta especificidad y un valor predictivo positivo muy alto para los outcomes ó resultados que son muy importantes para los niños y sus familias.

15.- Estudios de diagnóstico

Para estudios que informan de una prueba de diagnóstico, la comparación con un estándar de oro es la característica más importante a evaluar. Para algunos diagnósticos, sin embargo, un “gold standard” puede no existir. Por ejemplo, el estándar de oro para el diagnóstico de ductus arterioso persistente (DAP) es la demostración de flujo ductal en la ecocardiografía. Sin embargo, la definición de un “DAP hemodinámicamente significativo” sigue siendo cuestionable y no existe actualmente gold standard para hacer este diagnóstico.

Como otro ejemplo, un diagnóstico de vital importancia en la neonatología es el de sepsis. Sepsis con cultivo positivo se define como presencia de un cultivo positivo, de un sitio normalmente estéril, pero la eliminación de contaminantes es una cuestión difícil. Los contaminantes más frecuentes son también los organismos infecciosos más frecuentes, es decir, los estafilococos coagulasa-negativos.

La diferenciación entre las dos situaciones, infección y contaminación, requiere además de un cultivo positivo, signos clínicos compatibles con sepsis sin otra explicación o bien, 2 hemocultivos positivos con el mismo organismo y tomados dentro de un intervalo de tiempo limitado. Ambos métodos para eliminación de la contaminación están claramente plagados de dificultades, por lo que no existe un método estándar de oro para diagnóstico de sepsis por estafilococo coagulasa-negativo.

Del mismo modo, para el fenómeno conocido como Sepsis con cultivo negativo, no existe un estándar de oro para el diagnóstico ó incluso una definición clara. Existen recién nacidos con signos clínicos idénticos a aquellos con sepsis claramente - algunos incluso desarrollan shock y pueden morir - pero el diagnóstico (y tratamiento) de estos neonatos seguirán siendo poco claros hasta que se desarrolle una definición adecuada.

Cada vez que se evalúa una prueba de diagnóstico, el propósito para tratar de hacer el diagnóstico debe ser considerado. Las características de la prueba que son importantes variarán dependiendo del propósito clínico. Por ejemplo, cuando se evalúa un nuevo test diagnóstico para sepsis, hay dos beneficios posibles: o bien tratamiento con mayor rapidez en los casos en que la decisión puede ser incierta ó para disminuir el tratamiento de neonatos no infectados, lo cual puede significar cursos más cortos de tratamiento si la verdadera infección puede ser eliminada más rápidamente ó ni siquiera iniciar antibióticos si la prueba se puede aplicar con un resultado muy rápido.

Para que una prueba sea usada para evitar tratamiento en sospecha de sepsis, la principal característica requerida debe ser un valor predictivo negativo muy alto. Es decir, si la prueba es negativa es segura para evitar tratamiento. Un ejemplo de test diagnóstico ampliamente utilizado que no cumple este criterio es la proteína C-reactiva (PCR).

Debido a los retrasos en la producción de los mediadores inflamatorios que causan concentraciones elevadas de PCR, la PCR puede ser bastante baja en el momento de presentación de signos clínicos de sepsis. La sepsis por lo general causará elevación de la PCR después de unas pocas horas, por lo que el uso de una prueba negativa para suspender el tratamiento después de varias horas es más razonable. Por el contrario, la baja especificidad implica que usar una PCR elevada como indicación para continuar el tratamiento a menudo causará exceso de tratamiento [14].

Una prueba que puede ayudar a tratar con mayor rapidez debe tener una alta sensibilidad y ser positiva antes de que otros signos clínicos estén definidos ó simultáneamente con ellos. Índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca han demostrado ser altamente sensibles para el diagnóstico de sepsis; de hecho un RCT demostró que utilizar el índice causó disminución de la mortalidad debido a un diagnóstico más precoz de sepsis [15]. Una alta especificidad evitará el exceso de tratamiento de pacientes no infectados. Por lo tanto las características de una prueba útil pueden depender del uso que debe hacerse de esa prueba ó test.

16.- Estudios de fisiología

Muchos estudios interesantes de fisiología han causado mejoras en el manejo. Es importante, sin embargo, evitar hacer recomendaciones claras basadas únicamente en estudios fisiológicos. Las intervenciones que parecen fisiológicamente justificadas pueden no causar mejores resultados. Para volver al ejemplo de la sepsis, la rápida producción de mediadores inflamatorios, los cuales están asociados con signos clínicos y con mortalidad, ha llevado a una serie de estudios de de agentes diseñados para interrumpir su producción. La reciente sucesión de artículos que analizan estos agentes ha sido universalmente decepcionante en adultos mayores, al igual que el INIS no mostró beneficios en el recién nacido de la inmunoglobulina intravenosa [5]. En efecto, artículos recientes han sugerido que por el contrario, debemos buscar mejorar las respuestas inflamatorias más bien que inhibirlas.

Del mismo modo fármacos inotrópicos/vasopresores en el shock séptico en adultos tienen diferentes respuestas hemodinámicas, con noradrenalina, por ejemplo, causando mayores incrementos en el gasto cardíaco y perfusión renal que dopamina. Estudios clínicos comparativos, sin embargo, no han mostrado ninguna diferencia en los resultados. Previo a estos estudios clínicos una débil guía de práctica clínica de recomendación de uso de norepinefrina en vez de dopamina habría sido comprensible. Ahora, no puede hacerse tal recomendación.

Un ejemplo neonatal específico es el tratamiento de la hipotensión en el extremadamente prematuro. La dopamina aumenta la presión arterial, y algunas guías promueven su uso para este propósito (por ejemplo, NANN.org). Sin embargo, aumentar la presión arterial sin ninguna evidencia de mejora de outcomes clínicos es inadecuado para tales recomendaciones. Estudios fisiológicos adicionales que detallan las respuestas hemodinámicas a dopamina son preliminarmente importantes, pero en el análisis final no son suficientes para determinar si se justifica el tratamiento de rutina con este fármaco.

17.- Conclusión

Mantenerse al día con la literatura neonatal es importante y difícil, pero no un desafío insuperable. La vigilancia continua de los journals ó revistas importantes, búsquedas regulares repetidas utilizando herramientas de libre disposición y búsquedas centradas para responder a preguntas específicas son enfoques complementarios.

La evaluación de si la evidencia publicada causaría ó no cambios en la práctica clínica depende de la naturaleza y la calidad de las publicaciones. Los estudios sin controles no son confiables y los estudios sin controles randomizados concurrentes son siempre sospechosos, pero pueden añadir ó apoyar los resultados de los RCT (estudios randomizados controlados) primarios.

Sólo por permanecer al tanto de la literatura e interpretarla razonablemente podemos proporcionar el mejor tratamiento basado en la evidencia para nuestros pacientes.

18.- Referencias

1. Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1989; 320(23):1505e10.
2. Seri I, Abbasi S, Wood DC, Gerdes JS. Regional hemodynamic effects of dopamine in the sick preterm neonate. *J Pediatr* 1998; 133(6):728e34.
3. Marlier L, Gaugler C, Messer J. Olfactory stimulation prevents apnea in premature newborns. *Pediatrics* 2005; 115(1):83e8.
4. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):Cd001239.
5. Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszcak E, Darlow B, Haque K, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *New Engl J Med* 2011;365(13):1201e11.
6. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:Cd001239.
7. Crowther MA, Cook DJ. Trials and tribulations of systematic reviews and metaanalyses. *Hematology* 2007; 2007(1):493e7.
8. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Commun Health* 1998;52(6): 377e84.
9. Calvert M, Blazeby J, Altman DG, Revicki DA, Moher D, Brundage MD, et al. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. *JAMA* 2013;309(8) 814e22.
10. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008;336(7644):601e5.
11. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004;114(5):1305e11.
12. Savovic J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Jüni P, Pildal J, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2012;157(6):429e38.
13. Reis BB, Hall RT, Schanler RJ, Berseth CL, Chan G, Ernst JA, et al. Enhanced growth of preterm infants fed a new powdered human milk fortifier: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000;106(3):581e8.
14. Mukherjee A, Davidson L, Anguava L, Duffy DA, Kennea N. NICE neonatal early onset sepsis guidance: greater consistency, but more investigations, and greater length of stay. *Archs Dis Childh Fetal Neonatal Ed* 2014.
15. Moorman JR, Carlo WA, Kattwinkel J, Schelonka RL, Porcelli PJ, Navarrete CT, et al. Mortality reduction by heart rate characteristic monitoring in very low birth weight neonates: a randomized trial. *J Pediatr* 2011;159(6):900e6. e1.



La hora de oro: Cuidados del Recién Nacido Prematuro menor de 32 semanas de gestación durante la primera hora de vida. Segunda parte.

Miriam Faunes P.A1*, Paula Soto T. 2*, Aldana Avila A.3*, Anita Ulloa G.4*, Solange Rojas A.1*

1Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile

2Escuela de Enfermería, Pontificia Universidad Católica de Chile

3Universidad Austral Buenos Aires Argentina

4Hospital Cayetano Heredia Perú

*Grupo de Enfermería Red Neonatal Neocosur

Introducción

La primera hora de vida en el prematuro es un tiempo crucial en el que podemos pesquisar, prevenir y tratar algunas de los problemas más frecuentes que presenta este grupo.

En la primera parte se abordó los cuidados respiratorios y reanimación del prematuro en sala de parto, rangos de saturación y cuidados para favorecer la termorregulación.

En esta segunda parte, se revisarán los temas relacionados de cómo pesquisar y tratar precozmente la sepsis e hipoglicemia.

Sepsis neonatal precoz:

La sepsis neonatal es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad neonatal en el grupo de los recién nacidos prematuros. Según el tiempo de aparición de los signos, se clasifican en precoz y tardía. La sepsis precoz aparece antes de las 72 horas de vida y es causada por gérmenes de transmisión vertical (1). Los agentes bacterianos causantes de sepsis precoz son *Streptococcus agalactiae* b hemolítico Grupo D (SGB), *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus sp.*, *Streptococcus grupo A*, *Staphylococcus aureus* (2).

El SGB, es el principal agente etiológico de sepsis neonatal precoz y como medidas preventivas el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG), la Academia Americana de Pediatría

(AAP) y el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) han aconsejado el uso de profilaxis antibiótica durante el trabajo de parto, en las siguientes situaciones:(3)(4)(5)

1. Embarazadas en trabajo de parto, con SGB desconocido con uno o más de los factores de riesgo de infección: prematuridad, síndrome febril en el trabajo de parto, la rotura prematura de las membranas por más de 18 horas
2. Embarazadas con bacteriuria asintomática por SGB
3. Las portadoras de SGB pesquiasadas por cultivo en el tercer trimestre del embarazo (35-37 semanas)
4. Antecedentes de sepsis neonatal por SGB

Los principales factores de riesgo para la sepsis precoz son el parto prematuro, la colonización materna por SGB, profilaxis materna para SGB ausente o incompleta (administración de dosis menor a 4 horas previo al parto), ruptura de membranas →18 horas y signos o síntomas maternos de infección intraamniótica (IIA). Los criterios para diagnosticar IIA incluyen fiebre materna →38°C y al menos dos de los siguientes criterios: leucocitosis materna (→15.000 cel/mm³), taquicardia materna (→100 latidos/minuto), taquicardia fetal (→160 latidos/minuto), sensibilidad uterina y/o mal olor del líquido amniótico. (6)

En el neonato, la presentación clínica de sepsis puede ser sutil, en parte debido a su sistema inmune inmaduro. Pueden aparecer alteraciones

hemodinámicas, signos de dificultad respiratoria, hipoglicemia, inestabilidad en la temperatura (hipotermia o hipertemia) y/o cambios en la conducta(7)

Frente a la presencia de factores de riesgos anteriormente mencionados, el protocolo de la hora de oro recomienda la toma de exámenes y la administración de antibióticos antes de los 60 minutos de vida. La confirmación diagnóstica se realiza a través del hemocultivo. A pesar de esto, muchas veces el tratamiento antibiótico materno previo al nacimiento, la toma de muestra de sangre insuficiente al recién nacido y la administración de antibióticos previa a la toma de exámenes, dificultan su confirmación diagnóstica.

La cantidad mínima de sangre para el hemocultivo es de 1 a 2 ml ya que con menos cantidad disminuye la sensibilidad del examen. (6) Lo recomendado es mantener la relación 1:10 entre la muestra y el volumen medio de cultivo contenido y señalado en el frasco (8)

Los exámenes realizados inmediatamente después de nacer pueden requerir de la extracción de hasta el 10% del volumen de sangre circulante. Una manera de proteger la volemia en el prematuro es tomar la muestra desde el cordón umbilical durante el parto.(9)

Los pasos a seguir para la toma de muestra de hemocultivos a través del cordón umbilical consisten en solicitar, en el momento del parto, el doble pinzamiento del cordón, dejando idealmente un cordón de 30 cm de largo entre las pinzas, ya que aseguramos un volumen entre 8 a 28 cc.(9)

El cordón se debe manipular con técnica estéril (uso de gorro, mascarilla, lavado quirúrgico de manos y guantes) y proceder a realizar la preparación del sitio de punción, primero aplicando una solución jabonosa de clorhexidina, enjuagar con una gasa humedecida y aplicar la tintura de clorhexidina, dejándola actuar por 60 segundos. La punción se debe realizar con una aguja o mariposa de 23G. Se debe cambiar la aguja previo a la punción del frasco de hemocultivo.



La toma de hemocultivo a través de cordón umbilical es un buen método para el diagnóstico de la sepsis neonatal entre los recién nacidos de alto riesgo en comparación con el hemocultivo venoso, con una sensibilidad del 80% y especificidad del 91,43%. Los organismos cultivados son comparables a las muestras de cultivo de sangre.(10)

Otra manera de tomar la muestra para hemocultivo, es que recién insertado el catéter umbilical se proceda a obtener la muestra conservando la técnica estéril.

La confirmación diagnóstica está dada por la clínica de sepsis, hemograma alterado (número de leucocitos aumentado o disminuido, índice de neutrófilos inmaduros/maduros superior a 0,2 o de inmaduros/totales superior a 0,16 y trombocitopenia.), proteína C reactiva (PCR) superior a 1 mg/dl y hemocultivo positivo a germen patógeno.

En los casos de cultivos negativos a las 48/72 horas la recomendación es suspender antibióticos en forma inmediata.

Existe una excepción que deberá ser discutida y es cuando la clínica es contundente y el hemograma está alterado pero el hemocultivo a las 48 horas da negativo. En estos casos se podrá plantear la posibilidad de continuar con el tratamiento.

El tratamiento debe cubrir los agentes Gram (+) y Gram (-), por lo que se emplea una combinación de a lo menos dos antibióticos. Los antibióticos de elección son ampicilina y un aminoglicósido. El esquema antibiótico se deberá ajustar según tipo de germen y antibiograma obtenido en el hemocultivo.

Otro de los cuidados de enfermería importantes de realizar en los recién nacidos que presenten sepsis es valoración clínica continua, monitoreo hemodinámico estricto, realizando transducción de presión arterial invasiva, balance hídrico, monitoreo de la función respiratoria y oxígeno terapia.

Evitar Hipoglicemia e indicación de Nutrición Parenteral precoz:

La administración de fluidos y electrolitos es un cuidado esencial en el recién nacido prematuro. La administración incorrecta puede resultar en hiper / hipovolemia, alteraciones metabólicas, el compromiso cardiorrespiratorio y la insuficiencia renal. Durante las primeras horas y días de vida, los objetivos son el mantenimiento de líquidos, electrolitos y la homeostasis de la glucosa, y proporcionar suficientes calorías para satisfacer las demandas metabólicas. [11]

La mejor práctica es controlar la glicemia a través de métodos de reporte inmediato, como el dextrostix o hemoglucotest a los 30 minutos del nacimiento. Es necesario administrar una infusión de glucosa, idealmente a través de un catéter venoso umbilical, después de haber confirmado su posición radiológicamente. De no contar con acceso umbilical se debe instalar vía venosa periférica. Siempre que sea posible, los fluidos iniciales deben incluir proteínas y lípidos, y proporcionar una velocidad de infusión de glucosa de alrededor de 4-7 mg / kg / minuto.[1,11]

La administración temprana de la proteína parenteral previene el catabolismo proteico, una disminución en los factores reguladores del crecimiento, y tanto la hipoglucemia como la hipopotasemia. Lo ideal es contar con la nutrición parenteral (NPT) dentro de las primeras horas de vida, coordinando con el equipo de farmacia su preparación bajo flujo laminar.

La solución debe estar a temperatura ambiente para cumplir con las pautas de termorregulación establecidas en el protocolo. La solución de la NTP debe estar compuesta de una concentración de Glucosa al 10 %, con 4 % de aminoácidos, lo cual es apropiado para el acceso venoso central o periférico y proporcionaría aproximadamente 2 g / kg de proteína. [1]

Bibliografía:

1. Doyle KJ, Bradshaw WT. Sixty Golden Minutes. *Neonatal Netw J Neonatal Nurs*. 2012;31(5):289–94.
2. Tapia JL, González A. *Neonatología*. 3° ed. Santiago, Chile: Editorial Mediterráneo; 2008. 930 p.
3. Valdés R E, Pastene S C, Morales P A, Gutiérrez R B, Canales P A, Martínez O P, et al. Prevalencia de colonización por streptococcus agalactiae (grupo b) durante el embarazo pesquisado en medio de cultivo selectivo. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología; 2004 [cited 2016 Aug 9];69(2):132–5. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262004000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=en
4. Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn, Baker CJ, Byington CL, Polin RA. Policy statement—Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Sep [cited 2016 Aug 9];128(3):611–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807694>
5. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2010 Nov 19 [cited 2016 Aug 9];59(RR-10):1–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21088663>
6. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* [Internet]. 2012 May [cited 2016 Aug 8];129(5):1006–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547779>
7. Gomella T, Cunningham D, Eyal F. *Neonatología: tratamiento, procedimientos, problemas durante las guardias, enfermedades y fármacos*. 6a ed. McGraw Hill; 2011. 792 p.
8. García P, Pérez C. Hemocultivos [Internet]. *Boletín Escuela de Medicina*. 1997. p. 146–9. Available from: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/boletin/html/laboratorio/laboratorio04.html>
9. Carroll PD, Christensen RD. New and underutilized uses of umbilical cord blood in neonatal care. *Matern Heal Neonatol Perinatol* [Internet]. 2015 [cited 2016 Aug 8];1:16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27057333>
10. Kalathia MB, Shingala PA, Parmar PN, Parikh YN, Kalathia IM. Study of Umbilical Cord Blood Culture in Diagnosis of Early-onset Sepsis Among Newborns with High-risk Factors. *J Clin Neonatol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2016 Aug 8];2(4):169–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24404528>
11. Morris I, Adappa R. Early care of the preterm infant – current evidence. *Paediatr Child Health* (Oxford). 2016;26(4):157–61.