

Factores perinatales en el pronóstico del prematuro extremo

DR. EDUARDO BANCALARI¹

He tenido la suerte de trabajar durante muchos años en el Hospital Jackson Memorial, una institución pública afiliada con la Universidad de Miami. Este hospital se parece a muchos hospitales de nuestros países en Latinoamérica porque sirve a una población de muy alto riesgo y nivel socio-económico modesto. El Jackson Memorial atiende alrededor de 6 a 7 mil partos al año y por el hecho de ser un centro de referencia de población de muy alto riesgo, recibe un número elevado de niños de extremo bajo peso. Los niños de menos de 1.000 gramos son los que ocupan la mayor parte de nuestras cunas de cuidado intensivo, y éstos son los niños que demandan la mayor parte del esfuerzo de médicos, enfermeras y terapeutas respiratorios.

La figura 1 muestra lo que ha sucedido con la sobrevivida en nuestra unidad desde el año 1977 hasta el año 2001 con los niños de menos de 1.500 gramos. Durante los últimos 10 a 15 años la sobrevivida de los niños de menos de 1.000 gramos ha aumentado desde alrededor del 20 al 40 por ciento, a cerca del 80 al 90 por ciento. Los niños entre 750 y 1.000 gramos tienen hoy una sobrevivida de más del 90 por ciento, mientras que los niños de 500 a 750 gramos han alcanzado una sobrevivida que fluctúa alrededor del 60% al 80%. Este aumento, que se puede considerar un hecho positivo, ha también aumentado el número de niños que sobreviven con las secuelas propias de la prematuridad extrema.

La figura 2 muestra que entre 1999 y 2001 hubo cerca de 19.000 partos en nuestra institución. De éstos, 294 partos fueron niños de menos de 1.000 gramos, solamente un 1,5%. De las 115 muertes neonatales que tuvimos en estos tres años, 63 fueron niños menores de 1.000 gramos, es decir, más del 50 por ciento de todos los fallecimientos en nuestra institución son niños de menos de 1.000 gramos.

De manera que si se quiere tener un impacto en la mortalidad neonatal debemos concentrarnos en esta población. Más importante aún es que si analizamos cuáles

son las causas de muerte en los niños de mayor peso, más del 90 por ciento son malformaciones congénitas incompatibles con la vida, las cuales por el momento no se pueden evitar. Por esto, el grupo de niños más pequeños es muy importante en cuanto a mortalidad. Además, este grupo contribuye mucho a la morbilidad, ya que éstos son los niños más susceptibles a tener hemorragias intracraneales con las secuelas neurológicas consecuentes, y desarrollar displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro, complicaciones que hoy son poco frecuentes en los niños más grandes (figura 3).

Esto tiene impacto desde el punto de vista administrativo y de recursos. El promedio de estadía en el hospital del niño menor de 1.000 gramos en nuestra institución es más de 100 días, mientras que en el niño entre 1.000 y 1.500 gramos es poco más de 20 días. Esto se traduce en costos que son cuatro o cinco veces más altos para el niño de menos de 1.000 gramos, con cifras que sobrepasan al medio millón de dólares por cada uno de estos niños que sobrevive.

Obviamente, la sobrevivida y la incidencia de complicaciones están íntimamente relacionadas con la edad gestacional y el peso de nacimiento. En cuanto a sobrevivida por edad gestacional, el quiebre está actualmente en las 24 semanas. Sobre 24 semanas de edad gestacional, la sobrevivida es más del 70%, y sobre 26 semanas se acerca al 90 por ciento. Por debajo de las 23 semanas la sobrevivida es mucho menor (figura 4).

Actualmente hay datos que sugieren que la sobrevivida ya no debe dividirse por semanas, sino por días de gestación. En niveles de prematuridad extrema, uno o dos días adicionales de gestación pueden determinar una diferencia importante en cuanto a sobrevivida y también a la incidencia de complicaciones. Por esto es cada vez más importante precisar en la forma más exacta posible la edad gestacional de estos niños.

Aunque la mayoría de los neonatólogos mostramos con orgullo cifras de mayor sobrevivida y las atribuimos a

1. Profesor de Pediatría. Director, División de Neonatología. Universidad de Miami, EE.UU. Conferencia dictada en las Jornadas de Perinatología. Montevideo, 30 de setiembre de 2002.

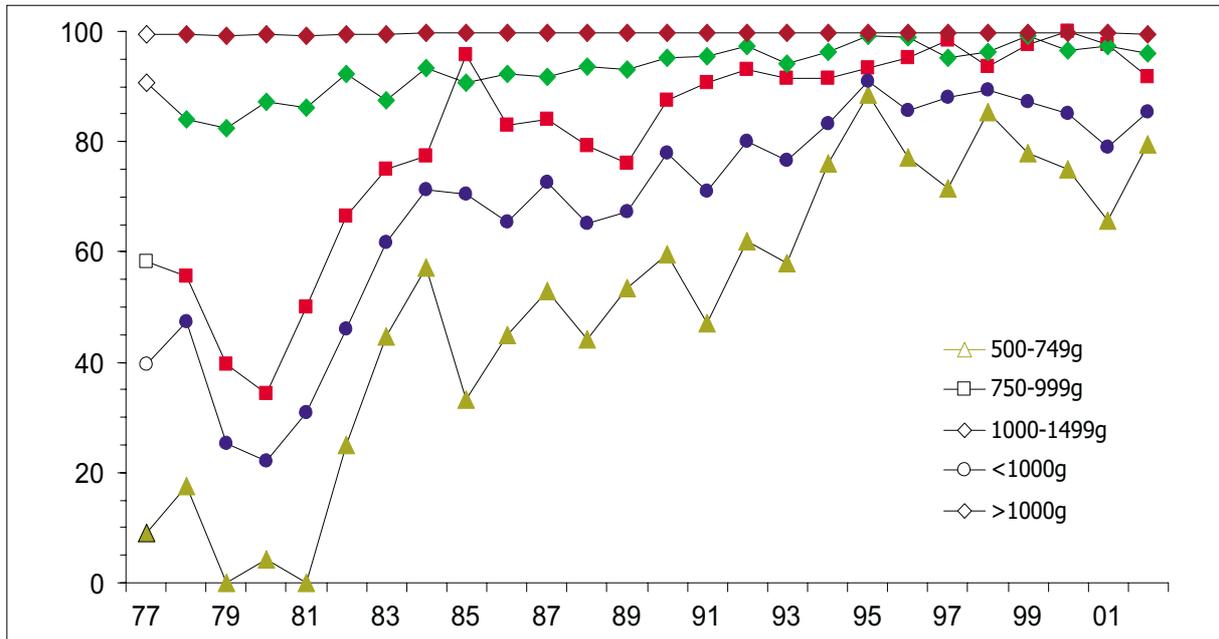


Figura 1. Supervivencia neonatal

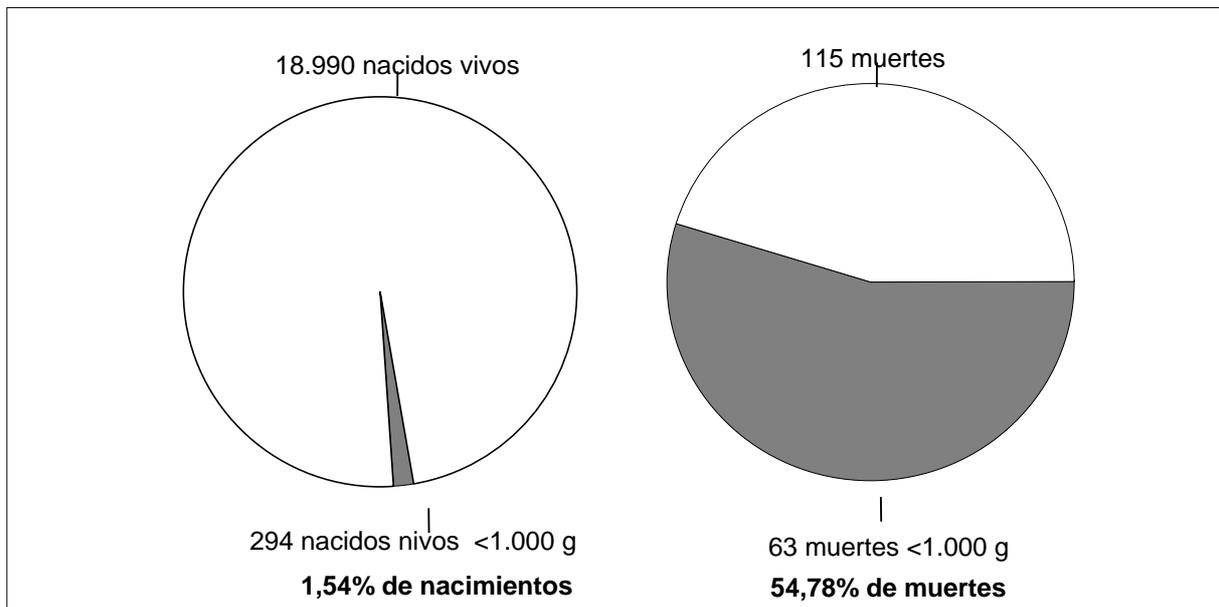


Figura 2. Recién nacidos <1.000 g

los avances de la neonatología, trataré de demostrar que esta mejoría en el pronóstico del niño prematuro no se debe sólo a los avances de la neonatología, sino que también a los cambios en el manejo obstétrico de las madres de estos niños.

En este sentido es importante resaltar la relación entre el puntaje de Apgar y la supervivencia del prematuro extre-

mo. Algunos clínicos piensan que el test de Apgar fue descrito para el niño de término y por lo tanto no se debería aplicar al prematuro extremo. Más allá de esto, la condición del niño prematuro en el momento del nacimiento es fundamental en cuanto a su pronóstico. La figura 5 demuestra que en nuestro hospital, el niño entre 500 y 1.000 gramos que tiene un Apgar de menos de 4,

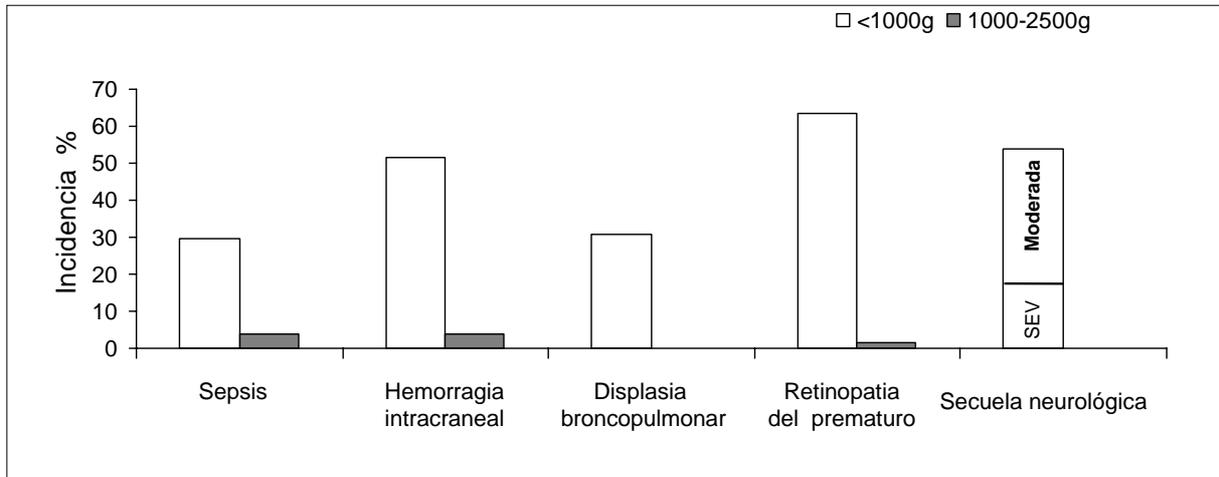


Figura 3. Morbilidad en recién nacidos < 2.500 g

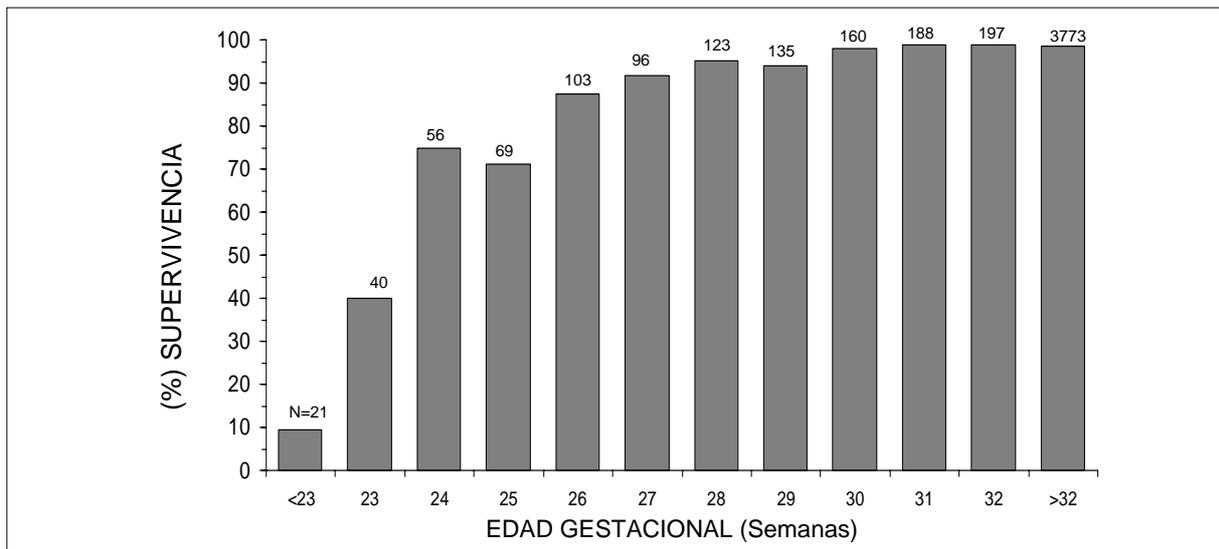


Figura 4. Supervivencia neonatal por edad gestacional

tiene una mortalidad que es prácticamente el doble que el niño que nace con un Apgar de más de 4 a los cinco minutos.

El análisis de regresión logística (figura 6), muestra los factores que están relacionados con mejor supervivencia en estos niños. El peso de nacimiento o edad gestacional obviamente mejora la supervivencia. Las niñas tienen una supervivencia mucho mayor que los niños, y esto es más evidente a medida que baja el peso de nacimiento. El uso de esteroides prenatales también está asociado con una mejor supervivencia, pero el factor más importante es la vitalidad del niño en el momento que nace, reflejado por el puntaje de Apgar. El niño que tiene un Apgar de más de 4 tiene una posibilidad cinco veces más alta de sobrevi-

vir con respecto al niño que tiene un Apgar igual o menor de 4 a los cinco minutos.

El puntaje de Apgar no sólo está relacionado con la supervivencia, sino que también con una serie de enfermedades. Desde hace mucho tiempo se sabe que el niño prematuro que nace deprimido tiene una mayor incidencia de distrés respiratorio. Datos de nuestra unidad muestran que la incidencia de distrés respiratorio es el doble en aquellos niños que nacen con un Apgar bajo que en aquellos que nacen con un Apgar de más de 4. Más importante que el distrés respiratorio, que hoy se puede prevenir con surfactante, es la incidencia de hemorragia intracraneal. Datos de 760 niños de menos de 1.000 g nacidos en el Jackson Memorial en un período

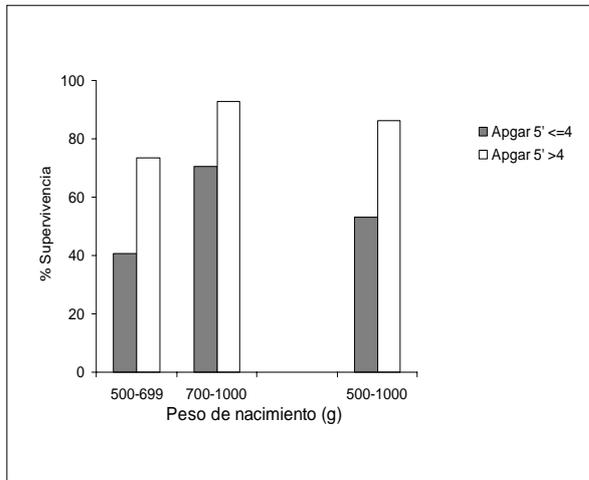


Figura 5. Puntaje de Apgar y supervivencia. n=850 recién nacidos, PN: 500-1.000 g

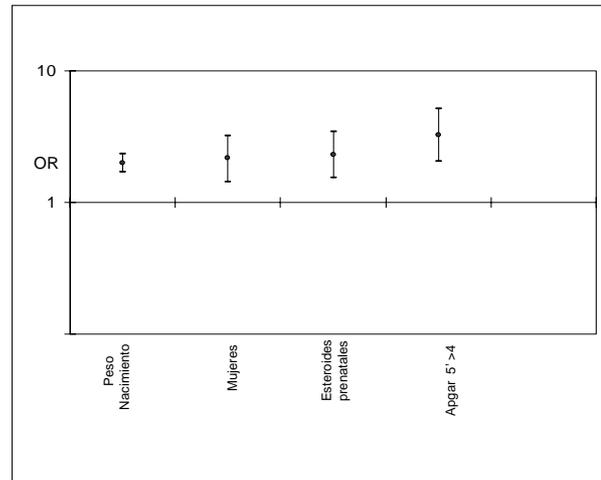


Figura 6. Supervivencia. n=844 recién nacidos, PN: 500-1.000 g

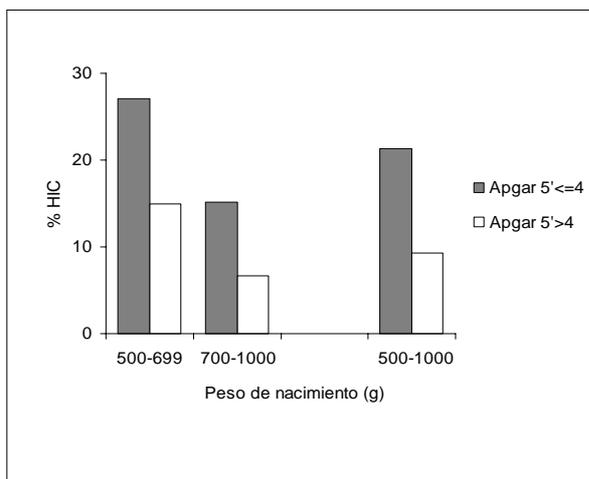


Figura 7. Puntaje de Apgar y hemorragia intracraneal (grados III-IV) n=792 nacidos, PN: 500-1.000 g, vivos 3 días o más

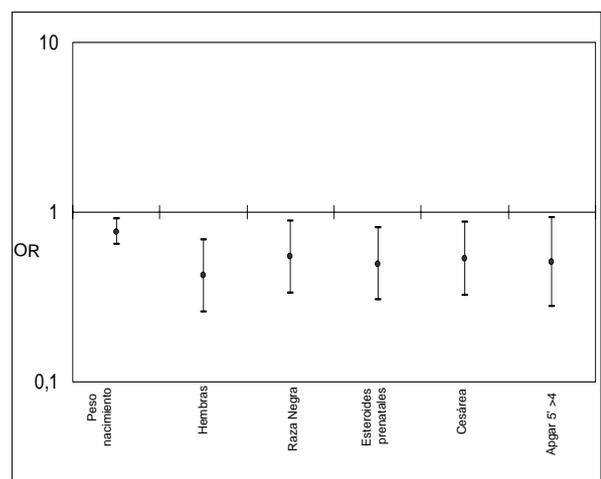


Figura 8. Hemorragia intracraneal (Grados III-IV). n=787 nacidos, PN: 500-1.000 g, vivos 3 días o más

de siete años muestran que la incidencia de hemorragia intracraneal grave (grados 3 o 4) es más del doble en aquellos niños que tienen un Apgar por debajo de 4 (figura 7).

El análisis de regresión logística (figura 8) demuestra que el peso de nacimiento, el sexo femenino y la raza negra disminuyen el riesgo de hemorragia intracraneal grave. También tienen una incidencia mucho menor aquellos niños que nacen de madres que recibieron esteroides prenatales, al igual que aquellos que nacen por cesárea. Nuevamente, aquellos niños que tienen un Apgar mayor de 4, tienen una disminución significativa en el riesgo de hemorragia intracraneal grave, aun después de corregir por el efecto de las otras variables.

Hay muchos factores que determinan porqué un niño

prematuro nace con un Apgar más bajo o más alto. Niños que nacen en presentación cefálica en general tienen una proporción menor de niños deprimidos que aquellos que nacen con otras presentaciones.

Es interesante señalar que aquellos niños que nacen en nuestra institución de madres que recibieron esteroides prenatales también tienen una menor proporción de Apgar bajos. Estos datos son retrospectivos, y por ello están sujetos a la influencia de múltiples factores. A pesar de esto, la diferencia es importante y puede reflejar el hecho de que los esteroides no solamente maduran la función respiratoria, sino también pueden tener efecto sobre la maduración del sistema nervioso si se administran con suficiente tiempo antes del parto. El efecto del tipo de parto no alcanzó una significación estadística,

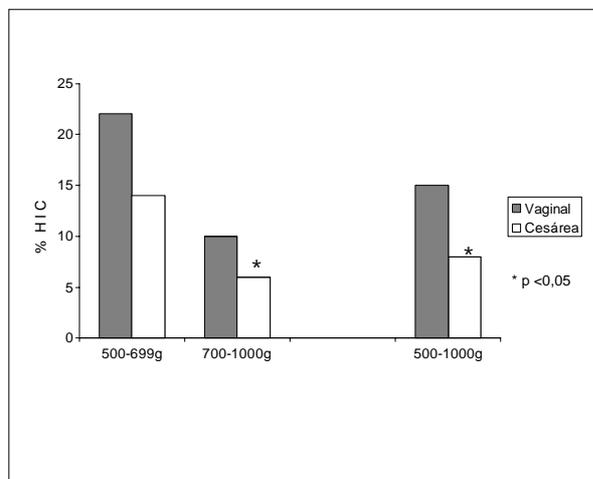


Figura 9. Tipo de parto y hemorragia intracraneal (grado III-IV)
n=703 recién nacidos con menos de 1.000 g, sobrevivientes 2 días o más

pero aquellos niños que nacieron por parto vaginal tuvieron una mayor proporción de niños con Apgar bajo a los cinco minutos que aquéllos que nacieron por cesárea. Nuevamente hay que mencionar que éste no es un estudio prospectivo randomizado, sino un estudio prospectivo de mortalidad y morbilidad en una población de alto riesgo. Es muy probable que la modalidad de parto en estos niños de extremo bajo peso tiene una influencia en cuanto a supervivencia y secuelas, y por lo tanto es algo que no se puede ignorar. Desgraciadamente no hay buenos estudios prospectivos en los que se haya analizado la relación entre el tipo de parto y la supervivencia e incidencia de secuelas en esta población de niños de extremo bajo peso.

Los pocos estudios publicados sobre este tema fueron resumidos en un meta-análisis. Este análisis no demostró diferencia en la incidencia de hemorragia intracraneal ni en el pronóstico neurológico de los pacientes nacidos por cesárea o parto vaginal. Como se podría esperar, sí se demostró cierto aumento en la morbilidad materna asociada con la cesárea. Los resultados de los pocos estudios prospectivos controlados, por lo tanto, no favorecen el uso de la cesárea electiva para el niño prematuro como manera de prevenir mortalidad o morbilidad neurológica. Sin embargo, los estudios más recientes con poblaciones más grandes, en los que se ha evaluado retrospectivamente el efecto de la cesárea en el pronóstico de estos niños, sugieren que la incidencia de hemorragia intracraneal es mayor en niños que nacieron por parto vaginal que por cesárea, independientemente de la presentación. El riesgo fue aún menor en los niños nacidos por cesárea, cuando sus madres recibieron este-

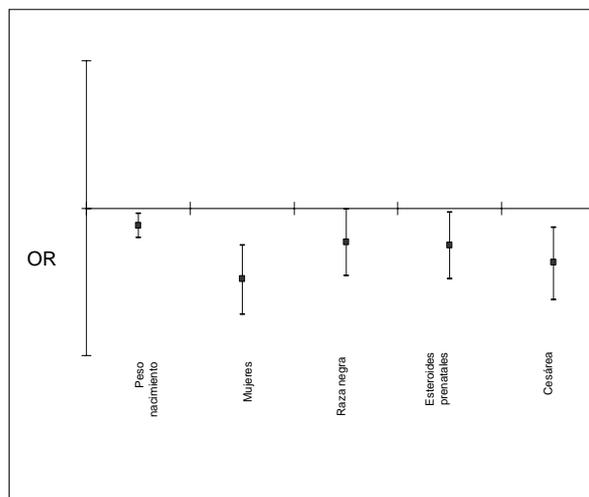


Figura 10. Hemorragia intracraneal (grado III-IV)
n=863 recién nacidos, PN: 500-1.000 g

roides prenatales. Datos de nuestra población, con más de 700 niños nacidos en un período de seis años, muestran claramente una incidencia menor de hemorragia intracraneal grave en aquellos niños que nacieron por cesárea comparado con aquellos que nacieron por parto vaginal (figura 9). El análisis de regresión logística muestra que el uso de esteroides prenatales está asociado con una disminución importante en el riesgo de hemorragia cerebral grave, y también que aquellos niños que nacieron por cesárea tuvieron una reducción significativa del riesgo de hemorragias graves (figura 10). Un hecho importante, que no se ha estudiado con suficiente detalle, es el efecto de la duración del trabajo de parto. El efecto protector de la cesárea puede deberse a la ausencia de trabajo de parto, o por lo menos a un trabajo de parto más breve en los casos nacidos por cesárea.

En nuestra experiencia, los niños de entre 700 y 1.000 gramos no tuvieron diferencia en la incidencia de hemorragia intracraneal grave de acuerdo con la duración del trabajo de parto. Sin embargo, en los niños menores de 700 gramos, que son aquéllos en los cuales hay un riesgo mucho mayor de patología intracraneana, la incidencia fue menor en aquellos niños que no estuvieron sometidos a trabajo de parto.

El efecto de los esteroides prenatales en los niños de extremo bajo peso no se ha estudiado suficientemente. La mayor parte de los estudios prospectivos con esteroides prenatales se realizaron en poblaciones que incluían niños de mayor edad gestacional que la que estamos enfrentando hoy en día. Waldermar Carlo, utilizando la población de la red del NIH, hizo un análisis retrospectivo epidemiológico de estos niños y demostró que incluso en aquellos niños con edad gestacional por debajo de

26 semanas el uso de esteroides prenatales tuvo efectos beneficiosos: mejor supervivencia y menor morbilidad neurológica y respiratoria. Por ello, no hay ninguna razón para suponer que los esteroides prenatales no sean tan efectivos en un niño de 24 semanas como lo son en uno de 28 semanas de edad gestacional. Los esteroides no solamente mejoran el pronóstico de estos niños, sino que reducen el uso de recursos, algo que hoy nos preocupa a todos. Estudios publicados hace algunos años demuestran que la menor morbilidad del niño que nace de una madre que recibe esteroides prenatales tiene un costo de hospitalización mucho más bajo, aproximadamente la mitad que aquellos niños que nacen de madres que no los recibieron.

Otro aspecto que es fundamental y que no se ha estudiado suficientemente es la influencia de la actitud del equipo obstétrico y neonatal frente al prematuro extremo.

Obviamente el resultado en estos niños está ligado íntimamente a la actitud del equipo médico y al enfoque que se tenga con respecto a esta población.

En un trabajo publicado en el *American Journal of Obstetrics and Gynecology* se analizaron los resultados en una población de niños de 24 semanas de edad gestacional en base a encuestas retrospectivas que evaluaron la actitud del equipo perinatal. Los niños se dividieron en dos grupos. Unos fueron atendidos por grupos perinatales obstétricos que no estaban dispuestos a hacer una cesárea por indicación fetal a las 24 semanas y otros que recibieron atención de grupos perinatales dispuestos a hacer una cesárea a las 24 semanas cuando existía una indicación fetal. La mortalidad neonatal fue muchísimo más alta en el primer grupo, pero el número de sobrevivientes con morbilidad fue mayor en el segundo grupo.

El otro aspecto que quiero discutir, en cuanto a factores perinatales que influyen en los resultados con estos niños, es el que se refiere a infecciones perinatales. Este es un aspecto que ha tomado mucha importancia y un enfoque distinto durante los últimos años. Hasta hace poco, los neonatólogos nos preocupábamos del niño que nacía de una madre con corioamnionitis por el mayor riesgo de sepsis. En los últimos años, este aspecto se ha ampliado y se ha hecho mucho más complejo. Hoy, el riesgo de sepsis es probablemente una preocupación menor para el neonatólogo y ahora prevalece la posibilidad de una serie de otras enfermedades que pueden estar asociadas con la infección prenatal. La primera posibilidad es que la infección materna, muchas veces subclínica, juega un rol en la iniciación del parto prematuro. Una serie de trabajos sugieren que la colonización del líquido amniótico está relacionada con el parto prematuro espontáneo por debajo de las 30 semanas de edad gestacional.

En niños con peso de nacimiento por debajo de 1.000 gramos, 83% de aquellos nacidos por parto prematuro espontáneo se asociaron con cultivos positivos en el líquido amniótico, versus 16% en partos por indicación obstétrica. Muchas de estas infecciones son producidas por micoplasmas, gérmenes que no son fáciles de cultivar y por lo tanto la detección de estas infecciones y su relación con el parto prematuro no es fácil. Hay muchas embarazadas que tienen infecciones con elevación de marcadores inflamatorios, pero sólo una pequeña proporción de ellas tienen cultivos positivos.

¿Cuáles son los efectos de estas infecciones subclínicas sobre el recién nacido prematuro? Datos de la literatura han demostrado que los niños que nacen de madres con corioamnionitis tienen una menor incidencia de distrés respiratorio.

Lo paradójico es que a pesar de que estos niños tienen una menor incidencia o severidad del distrés respiratorio, tienen una mayor incidencia de displasia broncopulmonar. Esto ha abierto una serie de preguntas que se están investigando en animales de experimentación y en estudios clínicos. En uno de ellos, fetos de corderos prematuros fueron inyectados con endotoxina y se estudió el efecto sobre el surfactante pulmonar. Los animales que recibieron endotoxina tuvieron un aumento importante de las proteínas asociadas con surfactante, SPA y SPB, lo que se tradujo en una mayor estabilidad pulmonar. Esto puede explicar porqué estos niños tienen menor incidencia de distrés respiratorio. Cuando están expuestos a infección se acelera la producción de surfactante y tienen mayor estabilidad pulmonar, con una mejor distensibilidad. El otro aspecto es el relacionado con la displasia broncopulmonar. Un metaanálisis, en el que se analizaron los estudios que han relacionado DBP con colonización con ureoplasma ureolítico en la vía aérea del recién nacido, mostró un aumento del riesgo de displasia broncopulmonar en aquellos niños que están colonizados con ureoplasma. Un problema es que la colonización con ureoplasma aumenta a medida que disminuye la edad gestacional, y por lo tanto es difícil establecer esta asociación independientemente del efecto de la edad gestacional. A pesar de esta posible asociación, hasta el momento los estudios en los que se ha intentado tratar esta colonización en los recién nacidos con eritromicina no han demostrado disminución en la incidencia de displasia broncopulmonar.

Datos de nuestra unidad también demuestran un discreto aumento en la incidencia de displasia broncopulmonar en aquellos niños que nacen de madres con corioamnionitis. Otros estudios que han relacionado infección prenatal con displasia broncopulmonar provienen del grupo del Dr. Roberto Romero y colaboradores. Los niveles de mediadores inflamatorios en el líquido am-

niótico, como interleuquinas y TNF fueron más altas en aquellas madres que dieron a luz niños que posteriormente desarrollaron displasia broncopulmonar.

Es difícil explicar cómo, a pesar de que las infecciones disminuyen la incidencia del distrés respiratorio, la incidencia de la displasia broncopulmonar aumenta. Una posibilidad es el hecho de que cuando el feto está expuesto a infecciones, aumenta la síntesis de surfactante y se produce una aceleración en la maduración del pulmón. Al mismo tiempo, la maduración acelerada puede detener el proceso de alveolización del pulmón en una etapa en la cual el pulmón normalmente está aumentando su superficie en forma muy rápida. Un estudio del grupo de Alan Jobe demostró que los pulmones tratados con endotoxina son mucho más maduros, tienen los tabiques alveolares más finos, pero el número de alvéolos es mucho menor que en el de los animales del grupo control. La infección acelera la maduración pulmonar, pero esto probablemente produce una disminución en el número final de alvéolos y es muy probable que esto lleve a una disminución permanente en la superficie alveolar capilar. De manera que cierta ventaja, en cuanto a una aceleración de la maduración pulmonar, conlleva el riesgo de menor superficie alveolar que puede persistir a largo plazo.

El otro hecho que es importante en cuanto a infecciones prenatales es su posible relación con ciertas enfermedades neurológicas del recién nacido prematuro.

Varios estudios han demostrado que lesiones neurológicas, como la hemorragia intracraneal grave, y leucomalacia periventricular son más frecuentes en niños que nacen de madres con infecciones prenatales. Otro estudio demostró que la incidencia de patología neurológica estaba fundamentalmente asociada con una evidencia histológica de inflamación en la placenta. Aunque la incidencia fue mayor en aquellos niños que nacieron de madres con evidencia clínica de corioamnionitis, la relación fue aún mucho más estrecha cuando hubo evidencia histológica de corioamnionitis. Datos del grupo de Roberto Romero también relacionaron la concentración de mediadores inflamatorios en el líquido amniótico con lesiones de leucomalacia periventricular diagnosticadas después del nacimiento en estos niños.

Más relevante aún es el hecho de que esta relación entre al aumento de los mediadores inflamatorios y daño neurológico también existe en niños seguidos a largo plazo que desarrollan parálisis cerebral. Un estudio de Karen Nelson utilizó las muestras de sangre que se obtienen rutinariamente para *screening* metabólico en una población muy grande. Las muestras de sangre obtenidas en niños en los que posteriormente se hizo el diagnóstico de parálisis cerebral se compararon con un grupo control y los resultados fueron muy significativos.

Las concentraciones de mediadores inflamatorios en la sangre de los recién nacidos con parálisis cerebral fueron más altas que en los controles.

El mecanismo por el cual esta reacción inflamatoria produce daño neurológico no está claro. Algunos de los mecanismos por los cuales los mediadores inflamatorios pueden interferir con la estructura y función del cerebro han sido evaluados en estudios experimentales y clínicos. La inyección de interleuquinas en los ventrículos aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. También se ha demostrado que existe una mayor inmunorreactividad al factor necrotizante tumoral (TNF) en la sustancia blanca de niños con leucomalacia periventricular. Este aumento del TNF produce daño del endotelio capilar en el cerebro con un aumento de la adhesión de leucocitos, lo que puede desencadenar una cascada inflamatoria a nivel de la barrera hematoencefálica, ésta es una de las razones por las que aumenta su permeabilidad. El factor activador plaquetario (FAP) también aumenta en el líquido cefalorraquídeo y en el cerebro, y esto puede tener un efecto procoagulante y aumentar el riesgo de trombosis y alteración de la microcirculación. Además, el FAP tiene un efecto directo de daño neuronal en cultivos de células de tejido nervioso. Finalmente, también se sabe que muchas de las citoquinas son potentes vasoconstrictores y, por lo tanto, pueden aumentar la resistencia vascular cerebral y producir isquemia, lo que también puede aumentar el riesgo de leucomalacia periventricular.

En resumen, las infecciones perinatales pueden estar asociadas con un aumento en el riesgo de parto prematuro, pueden aumentar el riesgo de sepsis, aceleran la maduración pulmonar por lo que disminuye el distrés respiratorio. Sin embargo, pueden disminuir la alveolización y producir inflamación pulmonar, aumentar el riesgo de ductus arterioso y, a través de estos mecanismos, aumentan la incidencia de displasia broncopulmonar. También puede producir depresión hemodinámica con hipotensión y menor flujo sanguíneo cerebral que pueden contribuir a desarrollo de lesiones neurológicas graves.

En conclusión, los factores prenatales y perinatales tienen un efecto fundamental en el pronóstico del prematuro extremo. Obviamente la edad gestacional y el peso de nacimiento son los que priman en cuanto a supervivencia y complicaciones en estos niños. Como se mencionó, ya no se trata de semanas de gestación, sino que diferencias de unos días pueden tener un efecto muy importante en los niños al borde de la viabilidad. La raza y el sexo del niño también juegan un papel muy importante, y los esteroides prenatales tienen una influencia fundamental en la supervivencia y morbilidad de estos niños. Las infecciones prenatales no sólo aumentan el riesgo de infecciones en el recién nacido, también están

asociadas con mayor incidencia de secuelas neurológicas y pulmonares. La duración del trabajo de parto y la modalidad del parto también pueden ser muy importantes. Como se mencionó, la condición del prematuro extremo en el momento del nacimiento está relacionada estrechamente con el pronóstico de estos niños y también se debe considerar que la actitud del equipo perinatal y neonatal es determinante en los resultados en este grupo de niños. Desafortunadamente, muchas veces no

hay una interacción muy estrecha entre estos equipos. Sin embargo, esta reunión es un ejemplo de cómo deben integrarse estrechamente las actividades entre obstetras y neonatólogos. El pronóstico del recién nacido de extremo bajo peso depende fundamentalmente del trabajo en equipo ya que, como hemos mencionado, los resultados en estos niños están en gran parte determinados por intervenciones que se realizan antes, durante y después del nacimiento.



Fundación Médica Mauricio Gajer

La Fundación Médica Mauricio Gajer, estimulando la investigación en pediatría, otorgará un premio de \$ 10.000 (diez mil pesos uruguayos) al mejor trabajo de Pediatra Joven.

El jurado estará compuesto por un miembro de la Fundación Médica Mauricio Gajer, un miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Uruguaya de Pediatría y un miembro del Comité Editorial de la Revista "Archivos de Pediatría del Uruguay".

Se considerará como trabajos de "Pediatra Joven" a aquellos cuyos autores representen en 2/3 o más a residentes o postgrados de pediatría.

Entran en competencia los trabajos publicados desde el Volumen 73, número 3, año 2002; hasta el Volumen 74, número 3, año 2003.

Comité Editorial de "Archivos de Pediatría del Uruguay"