

Revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre intervenciones terapéuticas en neonatología.

Actualización 2009

Héctor A. Baptista González*

ESTIMADOS AMIGOS:

Tal y como platicamos en ocasiones anteriores, para la adquisición del conocimiento científico en las intervenciones efectivas, se recurre a ciertas herramientas metodológicas, que recolectan los artículos científicos, con diseño metodológico, población y resultados de interés comparables, para que en conjunto el análisis pudiera aportar más luz sobre el impacto de las intervenciones, disminuyendo sus sesgos.

El meta-análisis (MA) es una herramienta útil para estos fines. Desde esta perspectiva, les envío algunos resúmenes evaluados críticamente sobre revisiones sistemáticas (RS) y meta-análisis de temas neonatales.

Para identificar los artículos de meta-análisis reportados en PubMed, se efectuó una búsqueda electrónica con las siguientes palabras clave:

("2009/01/01"[PDAT]: "2009/12/31"[PDAT]) AND (((("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields]) OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields])) AND Therapy/Narrow[filter]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND Meta-Analysis[ptyp] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

Los niveles de evidencia y fuerza de la recomendación para cada RS y MA presentado, se ajustó a las recomendaciones de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexb.html>), que se resumen así:

Niveles de evidencia (NE)

1 + + Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados y aleatorizados (ECA) o ECA con riesgo de sesgos muy bajo.

- 1 +** Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos bajo.
- 1 -** Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos alto.
- 2 + +** Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos-controles. Estudios de cohortes o casos-controles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal.
- 2 +** Estudios de cohortes y casos-controles bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal.
- 2 -** Estudios de cohortes y casos-controles con riesgo de sesgos alto y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
- 3** Estudios no analíticos (Ej. Serie de casos).
- 4** Opinión de expertos.

Fuerza de las recomendaciones (FR)

- A:** Al menos un meta-análisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1 + +, directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1 +, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
- B:** Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 + +, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1 + + o 1 +.
- C:** Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 +, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 + +.
- D** Evidencia de nivel 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 +.

* Hematología-Perinatal. Instituto Nacional de Perinatología. Medicina Transfusional y Banco de Sangre, Médica Sur.

A las RS y MA seleccionados se organizaron aplicando el esquema de pregunta clínica estructurada, en su formato PICO (población, intervención, comparación y resultado) y presentarse a manera de notas breves. Los comentarios son responsabilidad de un servidor.

I. PREGUNTA

¿En las gestantes con embarazo único y antecedente previo de embarazo pretérmino, el empleo de la progesterona disminuye el riesgo de parto pretérmino (PPT)?

Referencia

Rode L, Langhoff-Roos J, Andersson C, Dinesen J, Hammerum MS, Mohapeloa H, et al. A. Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 1180-9.

Resultados

Los resultados de los dos recientes ECAs, agregados a cuatro previos, nuevamente demuestran el efecto benéfico del empleo de suplementos de progesterona para la reducción del riesgo de PPT antes de la semana 32 de gestación. Otro estudio señala el efecto benéfico en mujeres con cérvix corto a la semana 23 y otro más describe la reducción del riesgo de parto pretérmino en mujeres con trabajo de parto antes de término.

Recomendación: NE: 1-. FR: B.

El empleo de suplementos de progesterona es una intervención favorable para reducir el riesgo de PPT en mujeres con embarazo de producto único.

Comentarios de los autores

Si bien se reduce el riesgo de PPT, dificultad respiratoria y enterocolitis. Para el caso de mujeres con cérvix corto se requiere más evidencia para sostener esta recomendación. Así como el seguimiento madre-hijo, sobre posibles complicaciones metabólicas.

Comentarios

En este reporte se agregan dos estudios clínicos controlados aleatorizados a los cuatro ya incluidos en el 2006. Para el caso de productos gemelares, un ECA reciente

(Norman JE, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 2034-40), señala la no utilidad en el empleo de la progesterona por vía vaginal para la prevención del PPT (OR 1.36, IC 95% 0.89-2.09).

II. PREGUNTA

En recién nacidos con peso bajo (< 1,500 g o < 32 semanas) y nutrición parenteral, la hiperglicemia es una causa directa de resultados clínicos adversos? Estos resultados se pueden evitar por las intervenciones preventivas de la hiperglicemia?

Referencia

Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight Infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD007615.

Resultados

Se obtuvieron cuatro ECAs elegibles. Dos de ellos comparando una tasa alta vs. baja de infusión de glucosa. Los estudios son demasiado pequeños como para evaluar la morbilidad o mortalidad asociada. En el estudio multicéntrico NIRTURE, comparan la infusión de insulina vs. cuidado habitual, se demostró reducción de la frecuencia de hiperglicemia, pero aumento de la mortalidad a los 28 días e hipoglicemia. La reducción de la hiperglicemia no se acompañó de la reducción significativa de eventos clínicos adversos. No hay información acerca de la evaluación del desarrollo neuromotor.

Recomendación NE: 1-. FR: B

La evidencia obtenida no apoya el uso rutinario de la infusión de insulina para prevenir la hiperglicemia en neonatos de peso muy bajo al nacer

Comentarios de los autores

En la infusión endovenosa de glucosa, la evidencia es aún insuficiente al compara un esquema de tasa alta vs. tasa baja de glucosa. Se requieren estudios clínicos controlados con mayor tamaño muestral, que evalúen los resultados de muerte, complicaciones mayores y alteraciones en el neurodesarrollo

Comentarios

Entre los neonatos con peso bajo al nacer, la hiperglicemia es un evento frecuente y se asocia (sin establecer aún su causalidad) con aumento de la morbilidad y mortalidad. Se desconoce si la prevención de la hiperglicemia puede ser suficiente para evitar los eventos adversos observados.

El anterior documento fue sobre prevención de la hiperglicemia, el siguiente es sobre tratamiento.

III. PREGUNTA

En recién nacidos con peso bajo ($< 1,500$ g o < 32 semanas) y nutrición parenteral, las intervenciones terapéuticas de la hiperglicemia neonatal evita los eventos adversos relacionados?

Referencia

Bottino M, Cowett RM, Sinclair JC. Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2009; (1): CD007453.

Resultados

Se identificaron únicamente dos estudios aleatorios elegibles (Collins 1991; Meetze 1998), pero con pequeño tamaño muestral (24 y 23 neonatos). Ninguno comparó la reducción vs. la no reducción de la glucosa. Collins 1991, comparó la infusión de insulina con el cuidado estándar, sin efecto alguno sobre muerte o sepsis bacteriana, sin evaluar otros resultados. La infusión de insulina resultó en mayor ingesta de calorías no proteica, ingesta de glucosa y ganancia de peso a corto plazo. Meetze 1998, comparó la infusión de insulina con la reducción en el aporte de glucosa, sin efecto alguno de la insulina en la mortalidad, en la hemorragia periventricular severa, en la retinopatía del prematuro, sepsis (hongos o bacterias) o enterocolitis, sin evaluar otras morbilidades. Los casos con infusión de insulina tuvieron mayor ingesta de glucosa e ingreso calórico total.

Recomendación NE: 1-. FR: B

Es insuficiente la evidencia para determinar si el tratamiento de la hiperglicemia modifica la mortalidad o la morbilidad mayor.

Comentarios de los autores

Permanece incierto si la hiperglicemia *per se* es causante de eventos clínicos adversos y qué tanto debiera ser tratada. Se requieren más estudios controlados para determinarlo.

Comentarios

El manejo de la hiperglicemia, especialmente en neonatos de peso bajo, es una situación común y que requiere el manejo con la infusión de insulina. Esto puede ser el inicio de iatrogenia, pues la diabetes mellitus neonatal es un evento muy raro.

IV. PREGUNTA

¿En neonatos con infección por el virus herpes simples (VHS), el tratamiento con la terapia antiviral reduce la mortalidad o las secuelas neuromotoras hacia el año de edad?

Referencia

Jones CA, Walker KS, Badawi N. Antiviral agents for treatment of herpes simplex virus infection in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2009; (3): CD004206.

Resultados

Se identificaron dos ECAs elegibles. El primero con 273 casos, compara viradabina contra placebo, en recién nacidos con VHS diseminada y localizada. La reducción de riesgo de mortalidad únicamente se vio en los grupos combinados de infección diseminada y de SNC. Sin diferencia en alteraciones neurológicas al año de edad. El segundo estudio reportó 210 neonatos tratados con aciclovir o viradabina, sin diferencia en mortalidad, prevención de progresión de la enfermedad, incidencia de anomalías neurológicas al año de edad, incidencia de toxicidad renal o hematológica relacionada al fármaco.

Recomendación NE: 1-. FR: B

No existe evidencia suficiente que apoye el empleo de viradabina o aciclovir en el tratamiento de infección por VHS. Ambas drogas son bien toleradas.

Comentarios de los autores

La evidencia disponible es insuficiente para concluir sobre el efecto de los antivirales. Al igual que para los

nuevos agentes antivirales (valaciclovir, ganciclovir), se requieren estudios clínicos controlados para evaluar su eficacia y seguridad en este contexto.

Comentarios

La infección por el virus herpes simples (VHS), aunque poco frecuente, muestra un impacto significativo al tener una forma clínica diseminada en 85% de los casos y 50% de mortalidad en el primer año de vida, con secuelas neurológicas graves en la mitad de los sobrevivientes. Se incluyeron estudios clínico aleatorios o semialeatorios sobre la terapia antiviral en niños menores de un mes con infección por VHS.

V. PREGUNTA

¿En las gestantes colonizadas con estreptococo del grupo B (EGB) la administración intraparto de antibióticos tiene un efecto favorable en el neonato sobre la mortalidad, morbilidad, infección temprana o tardía por EGB y eventos adversos asociados al empleo de antibióticos?

Referencia

Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. Cochrane Database Syst Rev 2009; (3): CD007467.

Resultados

Se incluyeron tres estudios (de 852 mujeres), comparando antibióticos vs. no tratamiento. Los diseños tienen alto riesgo de sesgo. El empleo de antibióticos intraparto no redujo significativamente la incidencia de todas las causas de mortalidad y mortalidad por EGB u otras bacterias. Se redujo la incidencia de infección neonatal temprana por EGB (RR 0.17, IC 95% 0.04-0.74, diferencia de riesgo -0.04, IC 95% -0.07 a -0.01; NNT 25, IC 95% 14-100, I(2) 0%). En un estudio compararon ampicilina vs. penicilina, sin diferencia en el resultado materno o neonatal.

Recomendación

NE: 1-. FR: B

El empleo de antibióticos intraparto ha demostrado cierta utilidad en reducir la incidencia de infección neonatal temprana por EGB.

Comentarios de los autores

El beneficio descrito de la profilaxia con antibióticos, puede estar sesgada por la metodología y ejecución de los estudios.

Comentarios

No hay estudios clínicos con adecuado diseño metodológico principalmente al obstáculo provocado por la adopción de recomendaciones clínicas basadas en estudios con pobre evidencia científica. En México, el apego a las guías clínicas de la CDC es menor al 29.9 % (Reyna FJ, et al. Quimioprofilaxis para evitar la colonización materna por estreptococo grupo B: consecuencias de no adoptar la recomendación internacional. Salud Pública Méx 2008; 50: 155-161). La Encuesta Nacional Serológica 1987-1988 demostró prevalencia de anticuerpos IgG contra el EGB en 90.2% de las mujeres en edad reproductiva (Palacios SG, et al. Exposure to group B Streptococcus among Mexican women in reproductive age. Salud Publica Mex 2002; 44: 50-6).

VI. PREGUNTA

¿En neonatos críticamente enfermos cuál es la utilidad del empleo de corticoides para prevenir el estridor postextubación?

Referencia

Khemani RG, Randolph A, Markovitz B. Corticosteroids for the prevention and treatment of post-extubation stridor in neonates, children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2009; (3): CD001000.

Resultados

En neonatos no se documentó diferencia estadística en la reducción del estridor postextubación (RR 0.42; IC 95% 0.07-2.32). En un estudio se emplearon múltiples dosis de esteroides con disminución del estridor. No se efectuó el seguimiento de eventos adversos

Recomendación NE: 1-. FR: B

El empleo de una dosis de corticoides, no reduce el riesgo de estridor postextubación. La seguridad en el empleo de múltiples dosis no se ha determinado aún.

Comentarios de los autores

El empleo de corticoides para prevenir o tratar el estridor postextubación no ha demostrado ser útil en neonatos. Se requieren más estudios clínicos que disminuyan la heterogeneidad de la condición preexistente.

Comentarios

El estridor postextubación es una causa frecuente de prolongar la estancia en la unidades de cuidados intensivos, principalmente si la obstrucción de la vía aérea obli-

ga a la re-intubación. Se requiere evaluar sin el tratamiento para reducir el estridor, también favorece la reducción del riesgo de reintubación.

Saludos.

Correspondencia:

Héctor A. Baptista González.
Hematología-Perinatal. Instituto Nacional de Perinatología. Medicina Transfusional y Banco de Sangre Médica Sur.
Correo electrónico: baptista@infosel.net.mx