

Los límites de la viabilidad y la incertidumbre de la neuroprotección: reto en la optimización de los resultados en la prematuridad extrema

Del medio millón de niños nacidos prematuramente en 2003 en Estados Unidos, 79.000 habían sido muy prematuros¹⁻³. Estos neonatos, definidos por nacer antes de las 32 semanas completas de gestación, se han beneficiado de los esfuerzos colaborativos y regionales de la Obstetricia y la Neonatología. En particular, en los neonatos con prematuridad extrema (definida como menos de 28 semanas completas de gestación), la optimización del ambiente intrauterino en los embarazos de alto riesgo y el empleo concomitante del conocimiento de la biología del desarrollo y de los ensayos multicéntricos transnacionales ha desembocado en un tratamiento más enérgico de las complicaciones respiratorias, cardíacas, nutricionales, metabólicas e infecciosas. Esta estrategia ha conseguido significativos avances en la supervivencia, pero a costa de la creciente preocupación de que el actual tratamiento sea incapaz de reducir significativamente las grandes tasas de discapacidad, tanto neurosensorial (parálisis cerebral, ceguera y sordera) como del desarrollo cognitivo (índice de desarrollo mental de Bayley < 70), en los neonatos pretérmino extremos, especialmente los nacidos entre 22 y 26 semanas de gestación^{4,6}. Schmidt et al consiguieron disminuir las tasas de hemorragia intraventricular (HIV) mediante el empleo profiláctico de indometacina en los neonatos de extremo bajo peso al nacimiento⁷ (EBPN). Sin embargo, pese a esta neuroprotección, las tasas de muerte y de discapacidad neurológica no fueron significativamente distintas entre los supervivientes. En un análisis secundario, tres complicaciones neonatales (enfermedad pulmonar crónica, retinopatía de la prematuridad [RP] grave y lesión parenquimatosa cerebral en la ecografía) predijeron significativamente la discapacidad neurosensorial y del desarrollo neurológico⁸. Entre los niños con lesión parenquimatosa cerebral (HIV III-IV, ventriculomegalia o leucomalacia quística periventricular), más de la tercera parte (36%) presentó uno de los síndromes de parálisis cerebral. Entre los afectos de retinopatía grave, casi la cuarta parte (24%) tuvo parálisis cerebral. Entre los que sufrieron una enfermedad pulmonar crónica, definida por el empleo de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual, más de la sexta parte (17%) mostró parálisis cerebral. La máxima preocupación fue que casi 9 de cada 10 recién nacidos (88%) con las tres alteraciones tuvo un resultado de muerte o discapacidad neurológica reconocida en la primera infancia.

En el marco de esta preocupación por las crecientes tasas de discapacidad neurológica infantil entre los que se encuentran en el límite de la viabilidad, el trabajo de

Tommiska et al⁹ (en este número de *Pediatrics*) consigue una sustancial contribución. Este estudio examina los resultados de 1.040 neonatos de EBPN, nacidos en Finlandia en la segunda mitad de la década anterior. Este estudio incluyó a todos los recién nacidos de peso al nacimiento inferior a 1.000 gramos (EBPN), y un registro nacional de EBPN recogió de manera uniforme tanto los datos perinatales como los de seguimiento. Además, se dispuso de los resultados del desarrollo neurológico a los 3 años de edad mediante los registros de niños con parálisis cerebral y discapacidad visual. Así pues, el estudio tiene la máxima calidad de las investigaciones epidemiológicas. Su potencia consiste en contar con una cohorte muy grande de embarazos de EBPN, de las que el 75% tenían una determinación exacta de la edad gestacional antes de finalizar las 20 semanas de gestación, la meticulosa monitorización del crecimiento intrauterino con el empleo concomitante de patrones nacionales actualizados, unos datos exhaustivos del tratamiento obstétrico y neonatal, las iniciativas de mejora de la calidad para disminuir la variación regional y los datos de seguimiento en un país que cuenta con seguro sanitario universal y amplios apoyos para el desarrollo infantil temprano y a la discapacidad. En resumen, esta investigación fue realizada en las mejores circunstancias posibles, y refleja los mejores resultados aplicando las tecnologías actuales.

¿Cuáles fueron los principales hallazgos?

1. Prenatalmente, entre 1 de cada 7 y 1 de cada 10 mortinatos mostró malformaciones mayores y 1 de cada 4 pertenecía a embarazos múltiples. Así pues, el ambiente en el primer trimestre está lejos del óptimo en esta población.

2. Más de la tercera parte (35%) experimentó retraso del crecimiento intrauterino (−2 DE). Además, casi las dos terceras partes de los neonatos de EBPN y EG > 27 semanas mostraron evidencia de RCIU.

3. La cesárea a las 22-26 semanas de gestación aumentó del 33% al 43% entre los años 1996-1997 (época 1) y 1999-2000 (época 2).

4. El éxito de la regionalización se mantuvo, con un 84% de los neonatos nacidos intramuros.

5. El empleo prenatal de corticoides aumentó del 58% al 70%.

6. La tasa de supervivencia de los nacidos vivos a la edad equivalente al término (40 semanas de EG) aumentó del 60% al 65%. En particular, la supervivencia global a las 22-25 semanas de gestación aumentó del 38% al 48%. La media de edad al fallecimiento fue de unos

6 días (mediana 0,5 días) en la época 1 y de 5 días (mediana 1 día) en la época 2.

7. La morbilidad neonatal mostró un aumento del síndrome de *distrés* respiratorio del 75% al 83%, un aumento de la sepsis del 23% al 31% y la estabilidad de la HIV grave en el 16-17%. Sin embargo, del 62% al 64% de los supervivientes presentó una de las morbilidades de la tríada de Schmidt.

8. Las tasas de parálisis cerebral entre los supervivientes de menos de 27 semanas de gestación estuvieron entre 1 de cada 7 y 1 de cada 8. En la población a término, esta tasa es de 1 de cada 500.

9. Las tasas de discapacidad visual aumentaron del 1% al 3%. Entre los supervivientes con 22-26 semanas de edad gestacional hubo un aumento del 2% al 4%. En la población a término, esta tasa es del 0,5%.

10. Las tasas de supervivencia variaron según el nivel de la asistencia en la UCIN: nivel 3 del 67%, nivel 2 del 41% al 59%. No hubo diferencias significativas entre los centros de nivel 3 respecto a la morbilidad mayor y los resultados.

Pese al enérgico tratamiento, las tasas de mortalidad y de morbilidad neonatal siguen siendo elevadas antes de las 26 semanas de gestación. Mikkola et al¹⁰ examinaron anteriormente el resultado a los 5 años de estos 206 supervivientes finlandeses de < 1.000 gramos de la época 1 del estudio actual. A los 5 años de edad, el 14% mostró PC, el 9% tenía una discapacidad cognitiva, el 4% una discapacidad auditiva y el 2,6% una discapacidad visual. Marlow y otros investigadores han demostrado que las grandes tasas de discapacidad neurológica en la infancia temprana son los precursores de la discapacidad en la edad escolar¹¹. Además, incluso en los niños que eluden la discapacidad mayor del desarrollo neurológico en la infancia temprana, una gran proporción (> 50%) tiene dificultades en el rendimiento escolar y en la competitividad académica^{12,13}. Lo que es más importante, en Estados Unidos se reconoce cada vez más las crecientes tasas de discapacidad cognitiva en la infancia temprana que ocurren en una era de escasez de recursos de salud comunitaria, para la infancia temprana y educativos.

Con las actuales tecnologías, los profesionales de la salud pueden reconocer cada vez mejor tanto nuestro limitado conocimiento en la prevención de todos los grados de prematuridad como nuestra incapacidad para disminuir sustancialmente la discapacidad mayor neuromotora y neurosensorial. No obstante, esto es sólo la punta del iceberg de las preocupaciones de que la actual generación de supervivientes pueda no ser capaz de entrar en la escuela sana y lista para aprender. Por esta razón es necesario contar con estrategias exhaustivas explícitas de neuroprotección que aborden tanto la lesión de la sustancia blanca como la disfunción de la sustancia gris. La determinación de los complejos mecanismos implicados en estos marcadores estructurales es crucial para prevenir los trastornos del movimiento, la percepción, la atención y la cognición¹⁴⁻¹⁶. Otros dos temas para fomentar los resultados del desarrollo son la prevención de la RP grave y la mayor atención a los mecanismos subyacentes a la ototoxicidad¹⁷. Lo que es más importante, dada la fragmentación de la accesibilidad a experiencias infantiles de calidad para todos los niños, pero especialmente para los que vi-

ven en la pobreza, es esencial eliminar las oportunidades perdidas que impliquen experiencias críticas para el desarrollo posnatal. Así pues, nuestros esfuerzos necesitan el triple abordaje de disminuir la discapacidad del desarrollo neurológico a corto plazo, minimizar las oportunidades perdidas para optimizar el desarrollo funcional y amplios apoyos a las familias más vulnerables. Este abordaje garantizará que nuestras tecnologías no sólo aborden los límites de la viabilidad, sino que instauraremos sistemáticamente un abordaje múltiple de nuestros actuales límites de la neuroprotección en todos los grados de prematuridad. Cuando todos los niños dados de alta de las unidades de cuidados intensivos neonatales alcancen un éxito académico, vocacional y laboral sostenido habremos alcanzado el éxito.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue financiada por 1U01 HD37614 titulada "NICHD Family and Child Well Being Network: Child Disability". El trabajo de edición y asistencia técnica de Jen Park fue imparable.

MICHAEL E. MSALL, MD
Kennedy Center, Section of Developmental and Behavioral
Pediatrics, Institute of Molecular Pediatrics Sciences,
University of Chicago, Comer and LaRabida Children's
Hospitals, Chicago, Illinois, Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. March of Dimes. Data book for policy makers: Maternal, infant and child health in the United States. Atlanta, GA: March of Dimes; 2003.
2. March of Dimes. PeriStats [consultado 23/10/2006]. Disponible en: www.marchofdimes.com/peristats
3. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Vital Statistics System: birth data [consultado 23/10/2006]. Disponible en: www.cdc.gov/nchs/births.htm
4. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants < 32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics*. 2005;116:635-43.
5. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extreme preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:378-84.
6. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18-22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestation born in 1993-1999. *Pediatrics*. 2005;115:1645-51.
7. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344:1966-72.
8. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA*. 2003;289:1124-9.
9. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996-1997 and 1999-2000. *Pediatrics*. 2007;119:29-36.
10. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics*. 2005;116:1391-400.
11. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M; EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005;352:9-19.

12. Marlow N. Neurocognitive outcome after very preterm birth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89:F224-8.
13. Bhutta AT, Cleaves MA, Casey PH, et al. Cognitive and behavioural outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. JAMA. 2002;288:728-37.
14. Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, Okumura A, Wakai K, Mizutani S. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. Brain Dev. 2005;27:17-21.
15. Dammann O, Leviton A. Inflammatory brain damage in preterm newborns: dry numbers, wet lab, and causal inferences. Early Hum Dev. 2004;79:1-15.
16. Ment L, Vohr B, Allan W. Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. Pediatrics. 2000;105:485-91.
17. Msall M, Phelps DL, DiGaudio KM, et al. Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5.5 years. Behalf of the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Pediatrics. 2000;106:998-1005.