

Ambos extremos de la presión arterial de dióxido de carbono y la magnitud de las fluctuaciones de la presión arterial de dióxido de carbono se asocian con hemorragia intraventricular grave en los neonatos pretérmino

Jorge Fabres, MD, MSPH^a, Waldemar A. Carlo, MD^a, Vivien Phillips, RN^a, George Howard, DrPH^b, y Namasivayam Ambalavanan, MD^a

GENERALIDADES: Los valores de la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) regulan el flujo sanguíneo cerebral y pueden intervenir en la patogénesis de la hemorragia intraventricular (HIV) en los neonatos de muy bajo peso al nacimiento (MBPN).

OBJETIVO: Comprobar la hipótesis de que los extremos de la PaCO_2 durante los cuatro primeros días posnatales se asocian con una HIV grave (grados III y IV).

MÉTODOS: Revisión retrospectiva monocéntrica de los datos clínicos y gasométricos de los 4 primeros días de vida de 849 neonatos de 401-1.250 g de peso al nacer. Se evaluó la relación uni y multivariada entre la HIV y la PaCO_2 máxima y mínima, la media de PaCO_2 durante el tiempo (PaCO_2 ponderada en el tiempo) y las mediciones de la fluctuación de la PaCO_2 (desviación estándar o DE PaCO_2 y ΔPaCO_2 máxima-mínima).

RESULTADOS: El peso al nacimiento (media \pm DE) fue de 848 ± 212 g y la mediana de la edad gestacional fue de 26 semanas. Los neonatos con HIV grave tuvieron mayores valores máximos de PaCO_2 (mediana [25-75 percentiles] 72 [61-89] frente a 59 [50-70] mm Hg, $p < 0,001$) y de PaCO_2 ponderada en el tiempo (media 49 frente a 47 mm Hg, $p < 0,01$), pero menores valores mínimos de PaCO_2 (32 [27-37] frente a 37 [31-42], $p < 0,001$). La PaCO_2 elevada (AUC de la ROC = 0,70), la PaCO_2 baja (0,66), la DE PaCO_2

(0,71) y la ΔPaCO_2 (0,74) predijeron la HIV grave, pero la media ponderada en el tiempo de PaCO_2 no tuvo tanto poder de predicción (0,58 [$p < 0,01$ frente a las demás variables de la PaCO_2]).

CONCLUSIONES: Ambos extremos y las fluctuaciones de la PaCO_2 se asocian con una HIV grave. Podría ser prudente evitar la hipocapnia y la hipercapnia extremas durante el período de riesgo de HIV.

La hemorragia intraventricular (HIV) es un importante factor de riesgo de mal resultado del desarrollo neurológico en los neonatos prematuros extremos^{1,2}. Se considera que la regulación anormal del flujo sanguíneo cerebral (FSC) predispone a la HIV³⁻⁶. Muchos estudios en animales y en personas han establecido que la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) es uno de los principales reguladores del FSC⁷⁻¹², y varios investigadores han demostrado que los valores sumamente bajos o altos de la PaCO_2 pueden estar asociados con aumentos de la morbilidad neurológica¹³⁻¹⁸. Los mayores valores de PaCO_2 pueden estar asociados con un aumento del riesgo de HIV en los neonatos de MBPN, posiblemente a causa del aumento del FSC secundario a la hipercapnia¹⁹. Los bajos valores de PaCO_2 se asocian con el desarrollo de leucomalacia periventricular (LPV) en los neonatos prematuros sometidos a ventilación, quizás a causa de una disminución del FSC y la consiguiente isquemia^{12,16}. Por lo tanto, es necesario determinar los límites superior e inferior de seguridad de la PaCO_2 en los neonatos de MBPN, del mismo modo que fijar los objetivos de PaCO_2 en las estrategias de ventilación mecánica.

La hipercapnia permisiva o “ventilación mínima”, en la que se toleran valores mayores de PaCO_2 , se utiliza a menudo en el tratamiento ventilatorio de los neonatos prematuros extremos para intentar disminuir la lesión pulmonar inducida por el respirador y reducir así la displasia broncopulmonar (DBP). Según la nueva definición fisiológica desarrollada por la NICHD Neonatal Research Network, la DBP afecta al 25% de los neona-

Departamentos de ^aPediatrics y ^bBiostatistics, University of Alabama, Birmingham, Alabama, Estados Unidos.

Presentado parcialmente en la Pediatric Academic Societies' Meeting, Washington, DC, mayo de 2005.

La dirección actual del Dr. Fabres es: Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile, Lira 85, Piso 5, Santiago, Chile 8330074.

Correspondencia: Namasivayam Ambalavanan, MD, 525 New Hillman Building, 619 19th St South, University of Alabama, Birmingham, Alabama 35249. Estados Unidos.

Correo electrónico: ambal@uab.edu

tos de 501-1.249 g de peso al nacimiento²⁰. La nueva definición fisiológica, que utiliza una provocación pautada con aire ambiente en determinados recién nacidos, ha normalizado la definición de DBP y disminuido la variación entre los centros, aunque persiste una significativa variación de la DBP entre los centros²⁰. Los ensayos clínicos de hipercapnia permisiva en los adultos han mostrado una disminución de la mortalidad y del número de días de ventilación²¹. Se han realizado tres ensayos aleatorizados de control de una estrategia de hipercapnia permisiva en neonatos de MBPN²²⁻²⁴. Uno de ellos²³ informó de una disminución de la EPC o la muerte en el subgrupo de neonatos de 501 a 750 gramos. No obstante, un metaanálisis que combinó dos de los ensayos no pudo demostrar un beneficio global significativo de la estrategia de hipercapnia permisiva/ventilación mínima que perseguía la hipercapnia frente a la estrategia rutinaria de ventilación dirigida a la normocapnia, aunque tampoco mostró efectos adversos de la estrategia de ventilación mínima²⁵. Sin embargo, dado el pequeño tamaño de la muestra y la evitación de una PaCO₂ alta o baja en estos ensayos, no está claro si este metaanálisis realizó una evaluación con la suficiente potencia de si los extremos de la PaCO₂ pueden desembocar en una mayor incidencia de HIV en los neonatos prematuros extremos.

Realizamos este estudio retrospectivo para comprobar la hipótesis de que los valores altos y bajos de la PaCO₂, la media de PaCO₂ en el tiempo (PaCO₂ ponderada en el tiempo) y las mediciones de la fluctuación de la PaCO₂ (desviación estándar de la PaCO₂ y Δ PaCO₂ máxima-mínima) en los cuatro primeros días de vida se asocian con un aumento del riesgo de HIV grave.

MÉTODOS

Estudiamos a todos los neonatos de 401 a 1.250 g de peso al nacimiento ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III de la University of Alabama at Birmingham entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2003. El comité de ética aprobó el protocolo. Se incluyeron los neonatos que sobrevivieron al menos hasta las 96 horas de vida y se sometieron al menos a una ecografía craneal durante la estancia hospitalaria después de las 96 horas. La exploración ecográfica inicial se realizó, por lo general, entre los 5 y 7 días de vida, y las exploraciones realizadas antes de las 96 horas no se incluyeron en el análisis. Un técnico diplomado en radiología realizó las ecografías, tomando varias imágenes en los planos coronal, sagital y parasagital. Luego, un radiólogo pediatrónico, que pudo tener acceso a los datos clínicos esenciales (peso al nacer, edad gestacional, edad posnatal y problemas clínicos mayores como el síndrome de *distres* respiratorio), interpretó las imágenes. Las imágenes no volvieron a ser revisadas para este estudio.

Los datos se tomaron de un archivo electrónico de datos de laboratorio del hospital y de la base de datos de la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Todos los datos de la base de datos de la UCIN fueron recogidos por un especialista entrenado en bases de datos inmediatamente después del alta del recién nacido, y utilizando definiciones estándar. Los datos analizados incluyeron las principales variables perinatales y neonatales que habían demostrado con anterioridad su asociación con la HIV grave^{1,2}, como el peso al nacimiento, la edad gestacional, la hipertensión inducida por el embarazo, la rotura prematura prolongada de las membranas, el empleo de corticoides prenatales, la puntuación de Apgar a los 5 minutos, el empleo de presión positiva continua nasal en las vías respiratorias y el empleo de ventilación mecánica intermitente. Además, se tomaron datos sobre la HIV grave²⁶ (grados III y IV de la clasifi-

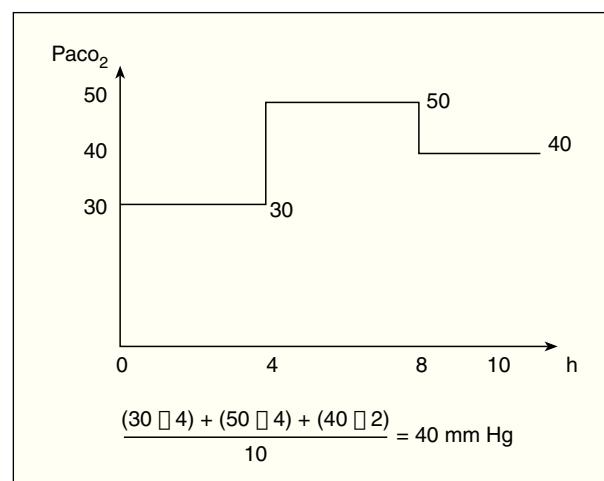


Fig. 1. Cálculo de la PaCO₂ ponderada en el tiempo. En este ejemplo, un neonato tiene tres valores de PaCO₂ durante un período de 10 horas. La ecuación muestra cómo se calcula el valor de la PaCO₂ ponderada en el tiempo.

cación de Papile), la leucomalacia periventricular quística (LPV) y los datos gasométricos de los 4 primeros días de vida. La PaCO₂ máxima y mínima se identificó a partir de las gasometrías obtenidas durante las primeras 96 horas de vida. Se calcularon las medidas de la dispersión de la PaCO₂ de cada paciente, incluidos la desviación estándar (DE PaCO₂) y el rango máximo-mínimo (Δ PaCO₂). También se calculó la PaCO₂ ponderada en el tiempo (fig. 1). Como se puede observar en la figura, el período de tiempo entre dos gasometrías está representado por la PaCO₂ de la segunda, en vez de por la media de la PaCO₂ en las dos gasometrías, ya que solieron tomarse a intervalos de pocas horas y las condiciones del respirador se cambiaron poco después de la toma de una gasometría. Por lo tanto, como la PaCO₂ suele cambiar con rapidez, la mayor parte del período entre dos gasometrías suele corresponder a la asociada con la siguiente gasometría y no a la media matemática de los dos valores de PaCO₂.

Las relaciones entre la máxima mediana, la mínima, la media ponderada en el tiempo, la DE y la Δ PaCO₂ y la HIV grave se analizaron mediante el test de rank sum de Mann-Whitney y por el área bajo la curva (AUC) de la curva ROC. Las curvas ROC presentan la sensibilidad frente a 1-especificidad: cuanto más se aproxime a 1, mayor será el valor de predicción. También se utilizaron diagramas de puntos para mostrar la distribución y el solapamiento de la PaCO₂ en los neonatos con y sin HIV grave para cada una de las variables de la PaCO₂. Se realizaron análisis similares en el subgrupo de neonatos que recibió IMV/CPAP (ya que en los neonatos no sometidos a soporte respiratorio no se pudo controlar la PaCO₂). También se evaluaron las relaciones entre la máxima mediana, la mínima, la media de PaCO₂ ponderada en el tiempo y la HIV leve (grados I y II) para determinar la existencia o no de una dependencia de la dosis en la relación entre la PaCO₂ y el grado de HIV. Se realizó un análisis de regresión logística múltiple, en el que la variable dependiente fue la HIV grave, de las variables independientes, incluyendo las principales variables pre y posnatales y la PaCO₂ máxima, la mínima y la media ponderada en el tiempo. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con SigmaStat para Windows, versión 2.03 (Jandel Scientific, San Rafael, CC) y MedCalc versión 7.6 (MedCalc, Bélgica).

RESULTADOS

Los 849 neonatos incluidos en el estudio tuvieron una media (\pm DE) de peso al nacimiento de 848 ± 212 g, y

TABLA 1. Demografía de los pacientes

Peso al nacimiento (media ± DE)	848 ± 212 g
Edad gestacional (media ± DE)	26 ± 2 sem
Corticoides prenatales (%)	73
Ventilación mecánica (%)	71
Ventilación mecánica o CPAP (%)	79
HIV (cualquier grado) (%)	36
HIV grave (III y IV) (%)	21
LPV (%)	5

TABLA 2. Análisis univariado de la PaCO₂ máxima, mínima, ponderada en el tiempo, Δ (máxima-mínima) y desviación estándar (DE) (en mm Hg) en relación con la HIV grave (grados II a IV de Papile)

	HIV grave (n = 179)	Sin HIV grave (n = 670)	P
PaCO ₂ máxima (mediana, p25-75)	72 (61-89)	59 (50-70)	< 0,001
PaCO ₂ mínima (mediana, p25-75)	32 (27-37)	37 (31-42)	< 0,001
PaCO ₂ ponderada en el tiempo (mediana, p25-75)	49 (44-54)	47 (41-52)	< 0,01
Δ PaCO ₂ (máxima-mínima) (mediana, p25-75)	39 (26-55)	21 (11-35)	< 0,001
Desviación estándar (DE) PaCO ₂ (mediana, p25-75)	11 (8-15)	7 (4-11)	< 0,001

una edad gestacional de 26 ± 2 semanas (tabla 1). El 21% fue diagnosticado de HIV grave y el 5% de LPV. El 71% necesitó ventilación mecánica y el 79% recibió CPAP, ventilación mecánica, o ambas técnicas. Los neonatos que no necesitaron CPAP o ventilación mecánica mostraron menor incidencia de HIV grave que los que recibieron CPAP/ventilación mecánica (6,3% frente a 24,9%, p < 0,01).

Los neonatos con HIV grave mostraron una PaCO₂ máxima y una media de PaCO₂ ponderada en el tiempo significativamente mayores, mientras que la PaCO₂ mínima fue significativamente menor (tabla 2). El análisis del AUC de las curvas ROC (tabla 3) indicó que ambos extremos de la PaCO₂ fueron buenos factores de predicción de la HIV grave. El AUC de las curvas ROC de la DE PaCO₂ y la Δ PaCO₂ fue similar, indicando que la magnitud de la fluctuación de la PaCO₂ también fue un buen factor de predicción de la HIV grave. Pese a ser estadísticamente significativa, la PaCO₂ ponderada en el tiempo no predijo la HIV grave tan bien como las demás variables de la PaCO₂. La PaCO₂ máxima y la Δ PaCO₂ se asociaron significativamente con la HIV grave incluso en los neonatos que no recibieron IMV o CPAP, aunque el tamaño de la muestra de neonatos sin INV/CPAP fue limitado y su incidencia de HIV grave fue menor (n = 174, 11 con HIV grave) (tabla 3). Los neonatos que recibieron soporte respiratorio (IMV o CPAP) mostraron oscilaciones más amplias de su PaCO₂ que quienes no recibieron soporte (PaCO₂ máxima 65 mm Hg [54-77] en IMV/CPAP frente a 50 mm Hg [45-57] sin IMV/CPAP, PaCO₂ mínima 34 mm Hg [29-40] frente a 41 mm Hg [35-45], PaCO₂ media ponderada en el tiempo 48 mm Hg [40-49] frente a 45 [43-53], Δ PaCO₂ 30 mm Hg [18-44] frente a 8 mm Hg [0-17], y DE PaCO₂ 9 mm Hg [6-12] frente a 4 mm Hg [0-6]; todas las p < 0,001).

TABLA 3. Área bajo la curva (AUC) de la curva ROC de las variables de PaCO₂ en relación con la HIV grave en todos los neonatos, y en el subgrupo de neonatos que recibió CPAP/IMV (n = 675) o que no recibió tal apoyo respiratorio (n = 174)

	AUC	IC 95%	p
PaCO ₂ máxima			
Todos los neonatos	0,70	0,67-0,73	< 0,0001
Sin CPAP/IMV	0,74	0,67-0,80	< 0,01
CPAP/IMV	0,66	0,65-0,70	< 0,0001
PaCO ₂ mínima			
Todos los neonatos	0,66	0,62-0,69	< 0,0001
Sin CPAP/IMV	0,57	0,50-0,65	0,40
CPAP/IMV	0,63	0,60-0,67	< 0,0001
PaCO ₂ ponderada en el tiempo			
Todos los neonatos	0,58	0,54-0,61	< 0,005
Sin CPAP/IMV	0,61	0,54-0,69	0,20
CPAP/IMV	0,55	0,51-0,59	< 0,05
Δ PaCO ₂ (máxima-mínima)			
Todos los neonatos	0,74	0,71-0,77	< 0,0001
Sin CPAP/IMV	0,73	0,66-0,79	< 0,01
CPAP/IMV	0,70	0,66-0,73	< 0,0001
Desviación estándar (DE) PaCO ₂			
Todos los neonatos	0,71	0,68-0,74	< 0,0001
Sin CPAP/IMV	0,68	0,60-0,74	0,06
CPAP/IMV	0,68	0,64-0,71	< 0,0001

El AUC de la PaCO₂ ponderada en el tiempo es significativamente menor que las de la PaCO₂ máxima, mínima, Δ y DE en todos los neonatos, p < 0,05.

Al utilizar la curva ROC y un diagrama de puntos (figura 2) de la PaCO₂ máxima, mínima, ponderada en el tiempo, Δ PaCO₂ y DE PaCO₂, se identificó un umbral óptimo con el que se obtuvo la máxima sensibilidad y la mínima pérdida de especificidad (al aumentar la sensibilidad, la especificidad es menor). El paquete informático MedCalc determinó automáticamente este umbral óptimo, que se confirmó mediante el ajuste manual del umbral al alza y a la baja y la evaluación de la sensibilidad y la especificidad tras estos ajustes. La PaCO₂ máxima > 60 mm Hg tuvo una sensibilidad del 76% y una especificidad del 54% para la HIV grave, y la PaCO₂ mínima < 39 mm Hg una sensibilidad del 81% y una especificidad del 42%. Una PaCO₂ media ponderada en el tiempo > 52 mm Hg tuvo una sensibilidad del 41% y una especificidad del 72% (figura 2). Los neonatos con una PaCO₂ máxima > 60 mm Hg (n = 442, 52%) tuvieron una incidencia del HIV grave del 31%, mientras que los neonatos con una PaCO₂ mínima < 39 mm Hg (n = 532, 63%) tuvieron una incidencia del 27%. Los neonatos con una PaCO₂ máxima > 60 mm Hg y una PaCO₂ mínima < 39 mm Hg (n = 282, 33%) mostraron una incidencia del 38%, mientras que los que tuvieron un rango “óptimo” de PaCO₂ de 39-60 mm Hg (n = 156, 18%) tuvieron una incidencia de HIV grave de sólo el 3%.

En el análisis de regresión logística múltiple, la PaCO₂ máxima, la PaCO₂ mínima y la PaCO₂ media ponderada en el tiempo (como variables continuas o como variables dicotómicas utilizando los umbrales anteriores expresados) se asociaron de forma independiente con la HIV grave, además de las variables clínicas de menor edad gestacional, ausencia de hipertensión inducida por el embarazo, ausencia de rotura prematura de las membranas, falta de exposición a corticoides prenatales, menor puntuación de Apgar a los 5 minu-

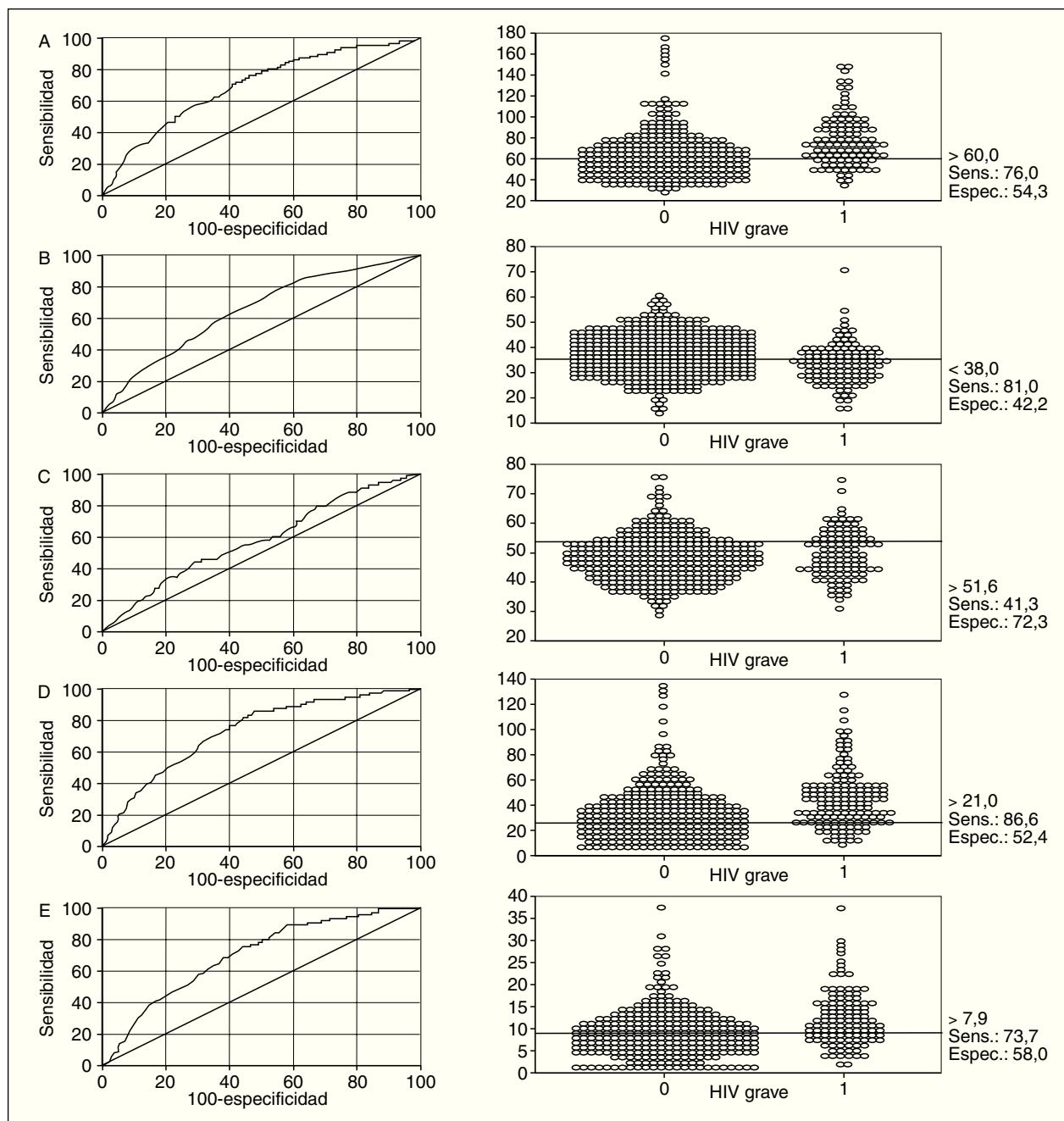


Fig. 2. Curvas ROC (cuadros de la izquierda) y diagramas de puntos (cuadros de la derecha) de la PaCO₂ máxima (A), mínima (B), ponderada en el tiempo (C), rango máxima-mínima (D) y desviación estándar (E) en relación con el resultado de la HIV grave (grados III y IV de Papile). Cada diagrama de puntos incluye el umbral óptimo con la sensibilidad y la especificidad para la HIV grave.

tos y necesidad de ventilación mecánica (tabla 4). Se realizaron otros análisis de regresión logística múltiple con DE PaCO₂ y Δ PaCO₂ como variables independientes, pero el ajuste global del modelo fue similar, y como la capacidad de predicción estaba dividida entre más variables, la DE PaCO₂ y la Δ PaCO₂ disminuyeron la significación estadística de la PaCO₂ máxima, mínima y media ponderada en el tiempo (datos no ofrecidos).

También se analizó la HIV de cualquier grado (I, II, III o IV) en relación con las variables de la PaCO₂. Los neonatos con HIV de cualquier grado mostraron una PaCO₂ máxima ([cualquier grado frente a sin HIV] 66 frente a 58 mm Hg, p < 0,001) y PaCO₂ media ponderada en el tiempo (48 frente a 47 mm Hg, p < 0,05) significativamente mayores que los neonatos sin HIV, mientras que la PaCO₂ mínima fue significativamente menor (34 frente a 37 mm Hg, p < 0,001). Sin embargo, estas

TABLA 4. Identificación de las variables asociadas con la HIV grave mediante el análisis de regresión logística multivariable

	OR	IC 95%	p
Edad gestacional (por semana)	0,82	0,74-0,91	< 0,001
Hipertensión inducida por el embarazo	0,51	0,31-0,83	< 0,01
Rotura prematura de membranas	0,60	0,36-1,00	< 0,05
Corticoides prenatales (cuálquiera)	0,51	0,34-0,76	< 0,01
Apgar a los 5 minutos (por unidad)	0,87	0,78-0,96	< 0,01
Ventilación mecánica	2,04	1,07-3,89	< 0,05
PaCO ₂ máxima > 60 mm Hg	1,97	1,23-3,15	< 0,01
PaCO ₂ mínima < 39 mm Hg	2,51	1,53-4,12	< 0,001
PaCO ₂ ponderada en el tiempo > 52 mm Hg	1,92	1,19-3,10	< 0,01

diferencias fueron debidas principalmente a la HIV grave, ya que no hubo diferencias significativas de PaCO₂ entre los neonatos con HIV leve (grados I o II) y los libres de HIV ([HIV leve frente a sin HIV] PaCO₂ máxima: 59 frente a 58 mm Hg, p = 0,16; AUC [0,54 (IC 0,50-0,58)]; PaCO₂ mínima: 36 frente a 37 mm Hg, p = 0,08; AUC [0,55 (IC 0,51-0,59)]; PaCO₂ media ponderada en el tiempo: 47 frente a 47 mm Hg, p = 0,71; AUC [0,50 (IC 0,46-0,54)]). Los lactantes con LPV mostraron valores de PaCO₂ significativamente menores (33 frente a 36 mm Hg, p < 0,05), pero la PaCO₂ máxima y media ponderada en el tiempo no fueron distintas (66 frente a 61 y 48 frente a 48, respectivamente).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio indica que los valores extremos de la PaCO₂, altos o bajos, y la mayor variación de la PaCO₂ en un neonato determinado, indicada por la mayor DE o Δ PaCO₂, se asocian con una HIV grave en los neonatos de muy bajo peso al nacimiento y que esta asociación persiste incluso tras el ajuste respecto a las mayores variables perinatales. Aunque no se pudo inferir la causalidad, sería prudente evitar los extremos de PaCO₂ durante el período de riesgo de HIV.

Este estudio retrospectivo tiene limitaciones debidas a los sesgos de confusión con los factores asociados con la disponibilidad de los datos y la imprecisión de las estimaciones debida a la ausencia de un protocolo clínico estándar y a los procedimientos de recogida de datos. Los neonatos más enfermos pueden tener determinaciones más frecuentes de la gasometría, por lo que la probabilidad de obtener valores extremos es mayor. El clínico no pudo controlar la PaCO₂ en el 21% de estos neonatos, que no recibió ventilación mecánica o CPAP. Sin embargo, el valor máximo y la DE PaCO₂ se asociaron con HIV grave incluso en los neonatos que no recibieron IMV/CPAP, aunque la incidencia de HIV grave en esta población fue menor. La gasometría arterial se tomó, por lo general, de catéteres arteriales permanentes, pero algunos neonatos, especialmente los que no necesitaron ventilación mecánica, o no tuvieron una vía arterial o se les había retirado al cabo de un día o dos del nacimiento. Por todo ello, algunas gasometrías correspondían a sangre capilar arterializada o a una punición arterial directa. La incidencia de HIV grave en este

estudio, del 21%, posiblemente sea superior a la esperada, por la práctica del centro de una enérgica reanimación y la muy escasa mortalidad inmediata (2% de los MBPN nacidos vivos en las primeras 24 horas de vida), que condujo a un aumento de la supervivencia inmediata y quizás también a un aumento del número de neonatos en riesgo de HIV.

Nuestro estudio tiene muchos puntos fuertes. El tamaño de la muestra para este estudio y el número de gasometrías analizadas es mayor que el de muchos estudios similares. Además, fueron incluidos los datos de todas las gasometrías de los cuatro primeros días, sin limitar el análisis a determinados momentos. Nuestro estudio no se basó únicamente en las mediciones de la PaCO₂ máxima, sino que incluyó las estimaciones tanto de la PaCO₂ baja y la PaCO₂ ponderada en el tiempo, e identificó umbrales óptimos tanto de la PaCO₂ alta como de la baja.

La PaCO₂ ponderada en el tiempo no predijo tan bien la HIV grave como el valor extremo de la PaCO₂. La PaCO₂ ponderada en el tiempo no cambiaría mucho si el mismo neonato tuviera períodos alternantes (fluctuaciones) de PaCO₂ alta y baja. La asociación de una mayor DE o Δ PaCO₂ con HIV grave indica que puede suceder así. Como la PaCO₂ media no aumentó en exceso, es probable que los neonatos con HIV no fueran más difíciles de ventilar y, por ello, no tuvieran unos pulmones mucho más enfermos (sugestivos de un mayor grado de inmadurez) que los libres de HIV. Los valores extremos y las fluctuaciones de la PaCO₂ se asociaron con HIV grave (grados III y IV), pero no con grados más leves de HIV (grados I y II). Por lo tanto, es posible que los valores anormales de PaCO₂ estén implicados en la extensión de una hemorragia previa en vez de en el inicio o el desarrollo de una hemorragia intraventricular. También es posible que la HIV grave pueda desembocar en fluctuaciones del esfuerzo respiratorio espontáneo, lo que provoca fluctuaciones y valores más extremos de la PaCO₂. Al contrario que la HIV, la LPV sólo se asoció con un menor valor mínimo de la PaCO₂ y no con la PaCO₂ elevada, la media ponderada en el tiempo o las fluctuaciones, lo que confirma observaciones anteriores^{12,13,16,17}. Esta diferencia puede deberse a discrepancias de la fisiopatología de la HIV y la LPV.

Nuestro estudio indica que la meticulosa y frecuente, o continua, monitorización de la PaCO₂ puede ser importante, y que se debe evitar los valores extremos, o muy fluctuantes, de la PaCO₂ en los neonatos de MBPN. En el marco habitual de la unidad de cuidados intensivos neonatales, la oxigenación se monitoriza fácilmente por la oximetría del pulso, pero la PaCO₂ sólo se controla de vez en cuando mediante la gasometría. Los métodos alternativos para indicar las tendencias de la PaCO₂ como las mediciones transcutáneas o final espiratoria de CO₂ no se utilizan habitualmente. Aunque la hipercapnia moderada parece ser segura²²⁻²⁵, los valores más extremos de la hipercapnia durante los períodos de riesgo de HIV no han demostrado su seguridad.

El principal hallazgo de este estudio es que ambos extremos de la PaCO₂ se asocian con un aumento del riesgo de HIV grave en los neonatos de MBPN. La sensibilidad y especificidad de los valores extremos de la PaCO₂ respecto a la HIV grave no son suficientemente elevadas para su empleo en el marco clínico, pero estos

umbrales pueden ser útiles para caracterizar la patogénesis de la HIV grave. Es necesario realizar más estudios para determinar los mecanismos por los que los valores bajos y fluctuantes de la PaCO₂ pueden desembocar en una HIV grave. Los posibles mecanismos pueden incluir la isquemia durante el período de hipocapnia, seguida de la hemorragia o la extensión de una hemorragia existente durante el período de repercusión. También es necesario confirmar si las marcadas fluctuaciones de la PaCO₂ y, secundariamente, del flujo sanguíneo cerebral, se asocian con una HIV grave. Será necesario realizar ensayos clínicos para demostrar que la evitación de la hipocapnia y de las fluctuaciones extremas de la PaCO₂ provoca disminuciones de la HIV grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ambalavanan N, Nelson KG, Alexander G, Johnson SE, Biasini F, Carlo WA. Prediction of neurologic morbidity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2000;20:496-503.
2. Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Hum Dev*. 2005;81:909-16.
3. Calvert SA, Ohlsson A, Hosking MC, Erskine L, Fong K, Shennan AT. Serial measurements of cerebral blood flow velocity in preterm infants during the first 72 hours of life. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77:625-31.
4. Perlman JM, Volpe JJ. Fluctuating blood pressure and intraventricular hemorrhage. *Pediatrics*. 1990;85:620-2.
5. Bada HS, Korones SB, Perry EH, et al. Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *J Pediatr*. 1990;117:607-14.
6. Kissack CM, Garr R, Wardle SP, Weindling AM. Postnatal changes in cerebral oxygen extraction in the preterm infant are associated with intraventricular hemorrhage and hemorrhagic parenchymal infarction but not periventricular leukomalacia. *Pediatr Res*. 2004;56:111-6.
7. Leahy FA, Cates D, MacCallum M, Rigatto H. Effect of CO₂ and 100% O₂ on cerebral blood flow in preterm infants. *J Appl Physiol*. 1980;48:468-72.
8. Pryds O, Greisen G. Effect of PaCO₂ and haemoglobin concentration on day to day variation of CBF in preterm neonates. *Acta Paediatr Scand*. 1989;360:33-6.
9. Hansen NB, Brubakk A, Bratlid D, Oh W, Stonestreet BS. The effects of variations in PaCO₂ on brain blood flow and cardiac output in the newborn piglet. *Pediatr Res*. 1984;18:1132-6.
10. Wilson DF, Pastuszko A, DiGiacomo JE, Pawlowski M, Schneiderman R, Delivoria-Papadopoulos M. Effect of hyperventilation on oxygenation of the brain cortex of newborn piglets. *J Appl Physiol*. 1991;70:2691-6.
11. Wyatt JS, Edwards AD, Cope M, et al. Response of cerebral blood volume to changes in arterial carbon dioxide tension in preterm and term infants. *Pediatr Res*. 1991;29:553-7.
12. Ambalavanan N, Carlo WA. Hypocapnia and hypercapnia in respiratory management of newborn infants. *Clin Perinatol*. 2001;28:517-31.
13. Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, et al. Effects of hypocapnia on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics*. 1996;98:918-24.
14. Gannon CM, Wiswell TE, Spitzer AR. Volutrauma, PaCO₂ levels, and neurodevelopmental sequelae following assisted ventilation. *Clin Perinatol*. 1998;25:159-75.
15. Graziani LJ, Spitzer AR, Mitchell DG, et al. Mechanical ventilation in preterm infants: neurosonographic and developmental studies. *Pediatrics*. 1992;90:515-22.
16. Collins MP, Lorenz JM, Jetton JR, Paneth N. Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2001;50:712-9.
17. Dammann O, Allred EN, Kuban KCK, et al. Hypocapnia during the first 24 postnatal hours and white matter echolucencies in newborns ≤ 28 weeks gestation. *Pediatr Res*. 2001;49:388-93.
18. Bifano EM, Pfaffenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. *Pediatrics*. 1988;81:657-61.
19. Wallin LA, Rosenfeld CR, Laptook AR, et al. Neonatal intracranial hemorrhage, part II: risk factors in an inborn population. *Early Hum Dev*. 1990;23:129-37.
20. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114:1305-11.
21. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301-8.
22. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics*. 1999;104:1082-8.
23. Carlo WA, Stark AR, Wright LL, et al. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birthweight infants. *J Pediatr*. 2002;141:370-4.
24. Thome UH, Carroll W, Wu TJ, et al. Outcome of extremely preterm infants randomized at birth to different PaCO₂ targets during the first seven days of life. *Biol Neonate*. 2006;90:218-25.
25. Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants [revisión Cochrane]. En: The Cochrane Library. Issue 1. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons; 2004.
26. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92:529-34.