

Morfina, hipotensión y resultados adversos de los neonatos pretermínico: ¿a quién hay que culpar?

Resultados secundarios del ensayo NEOPAIN

Richard W. Hall, MD^a, Shari S. Kronsberg, MS^b, Bruce A. Barton, PhD^c, Jeffrey R. Kaiser, MD, MA^a, y K.J.S. Anand, MBBS, DPhil^d, en nombre del grupo de investigadores del ensayo NEOPAIN (Neurologic Outcomes & Pre-emptive Analgesia in Neonates)

OBJETIVO: En los recién nacidos pretermínico, es habitual la observación de la presencia de hipotensión, pero su causa y consecuencias siguen siendo desconocidas. El análisis secundario de los datos del estudio clínico NEOPAIN identificó los factores clínicos asociados con la hipotensión y examinó las contribuciones del tratamiento con morfina o la hipotensión a la hemorragia intraventricular (HIV) grave (grados 3 y 4), cualquier tipo de HIV (grados 1-4) o la muerte.

MÉTODOS: En el estudio NEOPAIN, se incluyeron 898 recién nacidos ventilados de entre 23 y 32 semanas de gestación, con un número igual de recién nacidos distribuidos al azar para recibir morfina enmascarada o perfusiones de placebo. Los médicos de plantilla administraron, si lo consideraron necesario, dosis adicionales abiertas de morfina. La HIV se diagnosticó con lecturas centralizadas de ecografías craneales precoces y tardías. La hipotensión se valoró antes de la perfusión del fármaco del estudio, durante la dosis de sobrecarga y a las 24 y 72 horas del curso de la perfusión del fármaco del estudio. Los análisis de regresión logística con eliminación reductora identificaron los factores predictivos asociados con la hipotensión, la HIV grave, cualquier tipo de HIV o la muerte en cada punto del tiempo.

RESULTADOS: La hipotensión se halló asociada a una gestación de 23 a 26 semanas, a las perfusiones de morfina, a la gravedad de la enfermedad, a las dosis adicionales de morfina y a la hipotensión previa. La HIV grave se halló asociada a una gestación más corta, a unas puntuaciones más elevadas del Clinical Risk Index for Babies, a la ausencia de corticoides prenatales, a la hemorragia pulmonar, a la hipotensión antes de la dosis de sobrecarga y a las dosis de morfina antes de la intubación y entre las 25 a 72 horas. Las muertes neonatales se hallaron asocia-

das a una gestación de 23 a 26 semanas, a unas puntuaciones más elevadas del Clinical Risk Index for Babies, a la hemorragia pulmonar, a la persistencia del conducto arterioso, a la trombocitopenia y a la hipotensión antes de la dosis de sobrecarga. Las perfusiones de morfina no fueron un factor significativo en los modelos logísticos para la HIV grave, cualquier tipo de HIV o la muerte.

CONCLUSIÓN: Las perfusiones prioritarias de morfina, la morfina adicional y una edad de gestación más baja, se hallaron asociadas a hipotensión en los recién nacidos pretermínico. La HIV grave, cualquier tipo de HIV y la muerte se hallaron asociadas a la hipotensión preexistente, pero el tratamiento con morfina no contribuyó a estas evoluciones. Las perfusiones de morfina, aunque causan hipotensión, pueden ser utilizadas de forma segura en la mayor parte de los recién nacidos pretermínico, pero deben utilizarse de forma cuidadosa en los recién nacidos de 23 a 26 semanas de gestación y en los que presentan una hipotensión previamente presente.

La hipotensión durante los primeros 3 días de vida en los neonatos pretermínico se ha asociado con mala evolución, como el aumento de la mortalidad¹, la hemorragia intraventricular (HIV)^{2,3} y la leucomalacia periventricular (LPV)^{4,5}. Aunque datos recientes indican que la fisiopatología de la LPV está relacionada con la inflamación fetal y la lesión oxidativa^{6,7} y no con la hipotensión neonatal^{8,9}, el papel de la hipotensión en la fisiopatología de la HIV sigue siendo oscuro^{4,5}. Además, se desconoce si la hipotensión temprana es causa o sólo un marcador de los malos resultados neurológicos.

La definición operativa de hipotensión sigue siendo tema de controversia pese al empleo de los nomogramas publicados de la presión arterial (PA)¹⁰ y los criterios basados en la edad gestacional¹¹. La hipotensión se observa con frecuencia en los neonatos pretermínico ventilados a causa de la restricción hídrica iatrogénica, la limitada contractilidad miocárdica, las menores respuestas corticales suprarrenales, y comorbilidades como la sepsis y la hemorragia pulmonar. Así, pese a la frecuente monitorización en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), los valores absolutos de la PA que deben ser tratados y los efectos de la hipotensión son tema de debate⁵. Sin embargo, los neonató-

^aAssociate Professor of Pediatrics. University of Arkansas for Medical Sciences. Little Rock. AR. ^bProject Officer. Maryland Medical Research Institute. Baltimore, MD. Lead Statistician & Señor Vice-President, Maryland Medical Research Institute. Baltimore. MD. ^cProfessor of Pediatrics, Anesthesiology, Neuropediatrics and Pharmacology. University of Arkansas for Medical Sciences. Little Rock. AR.

Este estudio fue financiado por el National Institute for Child Health and Human Development (HD36484 a K.J.S. Anand, HD36270 a B.A. Barton).

logos siguen preocupados porque la hipotensión sistémica pueda desembocar en una mala evolución de los neonatos pretérmino y la tratan enérgicamente con inotropos¹², emboladas de líquidos intravenosos^{13,14} o corticoides¹⁵.

Los resultados primarios del ensayo multicéntrico NEOPAIN (Neurologic Outcomes & Pre-Emptive Analgesia in Neonates)¹⁶ indicaron que la analgesia con morfina puede aumentar la incidencia de HIV grave, especialmente en los neonatos nacidos a las 23-26 o 27-29 semanas de gestación. La mayor incidencia de hipotensión en los neonatos asignados aleatoriamente al grupo de morfina durante la dosis de ataque y durante 1-24 h de infusión del fármaco de estudio (FE)¹⁶ indica que los resultados neurológicos adversos pueden estar mediados, al menos en parte, por los efectos hemodinámicos del tratamiento con morfina^{17,18}. Tras la publicación de ensayos recientes^{16,19} nos preocupó que los clínicos pudieran ser reacios a tratar a los neonatos pretérmino ventilados con morfina u otros analgésicos por temor a favorecer la hipotensión o aumentar el riesgo de resultados neurológicos adversos. Por tanto, realizamos un análisis secundario detallado para identificar los factores clínicos asociados con la hipotensión en los neonatos pretérmino ventilados en distintos momentos del ensayo NEOPAIN. Además, evaluamos la asociación de hipotensión y analgesia con morfina con la HIV grave (grados 3 y 4), la de cualquier tipo (grados 1-4) y la muerte en estos neonatos.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Los neonatos pretérmino fueron elegibles para el ensayo NEOPAIN si tenían de 23 a 32 semanas de gestación y necesitaban intubación con ≤ 72 h de edad. Además, la infusión del FE tuvo que comenzar antes de transcurridas 8 h desde la intubación. Se excluyó a los neonatos con anomalías congénitas mayores, asfixia al nacer (Apgar a los 5 min ≤ 3 o pH de cordón ≤ 7,0), retraso de crecimiento intrauterino (≤ percentil 5²⁰) o adicción materna a opiáceos, y a los participantes en otros ensayos clínicos. Se obtuvo el consentimiento escrito de los padres de los 898 neonatos incluidos en 16 UCIN. Los comités de ética locales de cada centro participante, un comité de ética externo en el centro coordinador y un consejo de monitorización de datos y seguridad independiente aprobaron el protocolo NEOPAIN y los impresos de consentimiento.

La aleatorización se realizó mediante un sistema automático de respuesta telefónica y se estratificó por UCIN participante y por edad gestacional (23-26, 27-29 y 30-32 semanas) para garantizar una representación igualitaria en los grupos de morfina y placebo. Para eliminar sesgos, todo el personal clínico desconocía el código del FE.

Actuación terapéutica

Los neonatos asignados aleatoriamente al grupo morfina recibieron una dosis de ataque de morfina (100 µg/kg infundidos durante 1 h), seguida de infusions continuas de 10, 20 o 30 µg/kg/h a los neonatos de 23-26, 27-29 o 30-32 semanas de gestación, respectivamente. Estas dosis se basaron en los datos farmacocinéticos de morfina disponibles en el momento del desarrollo del protocolo^{21,22}. Los neonatos asignados aleatoriamente a placebo recibieron un volumen similar a la dosis de ataque, el mismo ritmo de infusión y protocolo de retirada. Por razones éticas²³, ambos grupos aleatorizados recibieron dosis adicionales declaradas de morfina en embolada, según el juicio clínico y criterios específicos del protocolo.

Recogida de datos

La toma de datos incluyó características clínicas y demográficas iniciales, resultados primarios como la muerte (definida como muerte antes del alta hospitalaria), HIV grave (definida como grado 3 o 4) y LPV, y resultados clínicos secundarios como la hipotensión. Se realizaron 2 ecografías craneales para evaluar la HIV: una a los 4-7 días de edad a todos los neonatos y la segunda a los 28-35 días de edad para los neonatos nacidos a las 23-29 semanas de gestación, y otra a los 14-28 días para los neonatos nacidos con ≥ 30 semanas de gestación²⁴⁻²⁶. Dos radiólogos pediátricos, que desconocían el grupo de tratamiento, ofrecieron la interpretación independiente de todas las ecografías. Las discrepancias entre ellos se adjudicaron mediante criterios normalizados. Este análisis utilizó la interpretación consensuada^{24,25,27}.

Los factores clínicos definidos en la tabla 1 fueron seleccionados *a priori*, según las asociaciones notificadas con los resultados de hipotensión, HIV grave, HIV de cualquier tipo (grados 1-4) o muerte. La hipotensión se definió únicamente como la necesidad de tratamiento, es decir, la necesidad de apoyo vasopresor intravenoso o emboladas de líquido intravenoso iguales o superiores a 20 ml/kg, y se evaluó antes del FE, durante la dosis de ataque del FE, a las 1-24 h durante la infusión del FE, y a las 25-72 h durante la infusión del FE. Los médicos asistenciales valoraron la PA mediante catéteres arteriales umbilicales (723/885; 82%), catéteres arteriales periféricos (53/885; 6%) o PA incruenta en el resto (109/885; 12%), además de determinar la necesidad de tratamiento según criterios clínicos específicos en cada UCIN.

Análisis estadístico

En cada momento (antes del FE, durante la dosis de ataque, las primeras 24 h y las 25-72 h de infusión del FE) se comparó la hipotensión entre los neonatos que sólo recibieron infusión de placebo, los que recibieron infusión de placebo con analgesia adicional con morfina declarada, los que sólo recibieron infusión de morfina y los que recibieron infusión de morfina con analgesia adicional con morfina (fig. 1), y entre los grupos estratificados por edad gestacional (fig. 2).

Los cálculos *post hoc* del tamaño de la muestra para la hipotensión se realizaron para un error tipo I = 0,05 con una potencia del 80% para los grupos de morfina frente a placebo durante cada período con los siguientes resultados: 517 durante el ataque con FE; 297 a las 1-24 h, y 27,596 a las 25-72 h.

Los análisis de regresión logística examinaron, en primer lugar, los efectos de la edad gestacional, el tratamiento y la analgesia adicional (antes del FE, primeras 24 h y 25-72 h) sobre la hipotensión. Luego se añadieron los factores clínicos listados en la tabla 1 y, de forma gradual, se eliminaron las covariantes no significativas (tabla 2). Finalmente, los modelos de regresión logística analizaron los efectos de la edad gestacional, el tratamiento asignado aleatoriamente, la morfina dada como analgesia adicional y los factores clínicos sobre los resultados de HIV grave, HIV de cualquier tipo o muerte (tablas 3-5). Se añadieron los factores clínicos aplicables a cada momento a los sucesivos modelos logísticos para la predicción de los resultados de HIV grave, HIV de cualquier tipo o muerte. El ajuste de cada modelo se evaluó con el test de bondad del ajuste de Hosmer-Lemeshow, y que todos los parámetros de regresión eran igual a cero se comprobó mediante el estadístico de probabilidad -2 log. Inicialmente, todas las variables se incluyeron en el modelo, y las no significativas se eliminaron de forma gradual. Todos los factores de predicción se incluyeron en el modelo en forma de variable binaria (0, 1), siendo 1 presencia y 0 ausencia del factor. En los factores de niveles múltiples, como la edad gestacional, se incluyó una serie de variables binarias (0, 1) en el modelo. Cada variable representa el contraste de un nivel comparado con el de referencia. El Clinical Risk Index for Babies (CRIB), una variable que oscila entre 0 y 20, se incluyó en los modelos como variable continua, siendo 10 la puntuación de referencia. Los resultados de los análisis de regresión logística se presentan como odds ratio (OR), con intervalos de confianza (IC) bilaterales del 95% para mostrar el efecto de las variables de predicción estadísticamente significativas sobre el resultado indicado. Todos los análisis fueron realizados con el programa informático SAS (Cary, NC) y el valor crítico de p se fijó en 0,05.

TABLA 1. Factores clínicos incluidos en los modelos de regresión logística

| Factores clínicos | Definiciones |
|----------------------------------|--|
| Edad gestacional | Medida por ecografía temprana o fechas + exploración física |
| Grupo de tratamiento | Analgesia previa al procedimiento con morfina frente a placebo |
| Trombocitopenia | Recuento plaquetario < 100.000/ml |
| Neutropenia | Recuento absoluto de neutrófilos < 1.000/ml |
| Hipotermia | Temperatura interna < 35 °C |
| Hemorragia pulmonar | Deterioro de la función pulmonar con sangrado traqueal |
| Empleo prenatal de corticoides | Tanda parcial o completa |
| Analgesia adicional | Empleo evidente de dosis intravenosas de morfina |
| Analgesia antes de la intubación | Empleo de premedicación opiácea (fentanilo o morfina) |
| Intubación difícil | Necesidad de 3 intentos o más |
| Sepsis precoz | Hemocultivo positivo en las primeras 72 h con signos clínicos de sepsis o fuerte evidencia clínica de sepsis con valores hematológicos anormales pero sin cultivo positivo |
| Persistencia del ductus arterial | Signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva de alto gasto o evidencia ecocardiográfica de conducto arterial abierto |
| Magnesio prenatal | Tratamiento materno con magnesio para tocolisis o por hipertensión inducida por el embarazo |
| Puntuación CRIB | Puntuación total del CRIB |
| Raza | Raza/etnia indicada en los registros maternos |
| Sexo | Genitales masculinos o femeninos en la exploración física |
| Corioamnionitis | Temperatura > 37,8 °C, taquicardia fetal, dolor uterino, con apoyo de datos de laboratorio como leucocitosis materna, proteína C reactiva elevada, IL-6, cultivos positivos o evidencia histológica de infección |
| Pequeño para la edad gestacional | Peso entre los percentiles 5 y 10 (se excluyó a los recién nacidos de peso < percentil 5) |

CRIB: clinical risk index for babies.

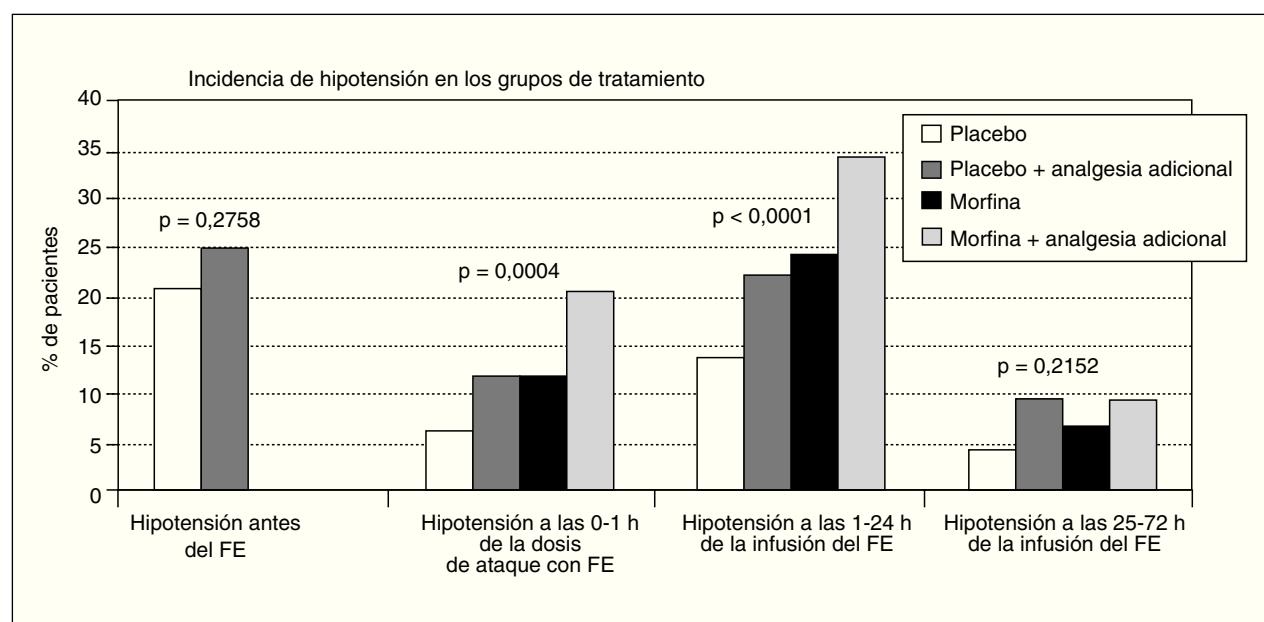


Fig. 1. Se comparó la incidencia de hipotensión entre los recién nacidos que recibieron o no analgesia adicional antes del tratamiento (hipotensión antes del fármaco de estudio [FE]) y entre los grupos de tratamiento que recibieron sólo infusión de placebo, infusión de placebo con analgesia adicional, sólo infusión de morfina o infusión de morfina con analgesia adicional en cada momento de observación mediante los tests χ^2 de independencia. Hubo diferencias de hipotensión durante la dosis de ataque (0-1 h del FE) entre el grupo placebo y todos los demás. Las diferencias en la hipotensión 1-24 h durante la infusión del FE fueron significativamente distintas entre todos los grupos, excepto entre el grupo placebo + analgesia adicional y el grupo de morfina (véanse los detalles en Resultados).

RESULTADOS

En total, 898 neonatos fueron asignados aleatoriamente a recibir analgesia previa con morfina o placebo, 449 pacientes a cada grupo, que fueron subdivididos en grupos que recibieron o no analgesia adicional. La tabla 6 muestra las características iniciales de estos grupos de pacientes y el intervalo entre el nacimiento y la intubación, el inicio del FE y la duración de la infusión del FE

en cada grupo. Antes de la exposición al FE no hubo diferencia en la incidencia de hipotensión entre los neonatos que recibieron analgesia adicional y los que no la recibieron (fig. 1). La hipotensión se produjo con mayor frecuencia al aumentar la exposición a morfina, durante la dosis de ataque ($p = 0,0004$) y en las primeras 24 h de infusión de morfina ($p < 0,0001$) (fig. 1). La incidencia de exposición fue máxima en los neonatos pretérmino de 23-26 semanas ($p < 0,005$) pese al progresivo aumento

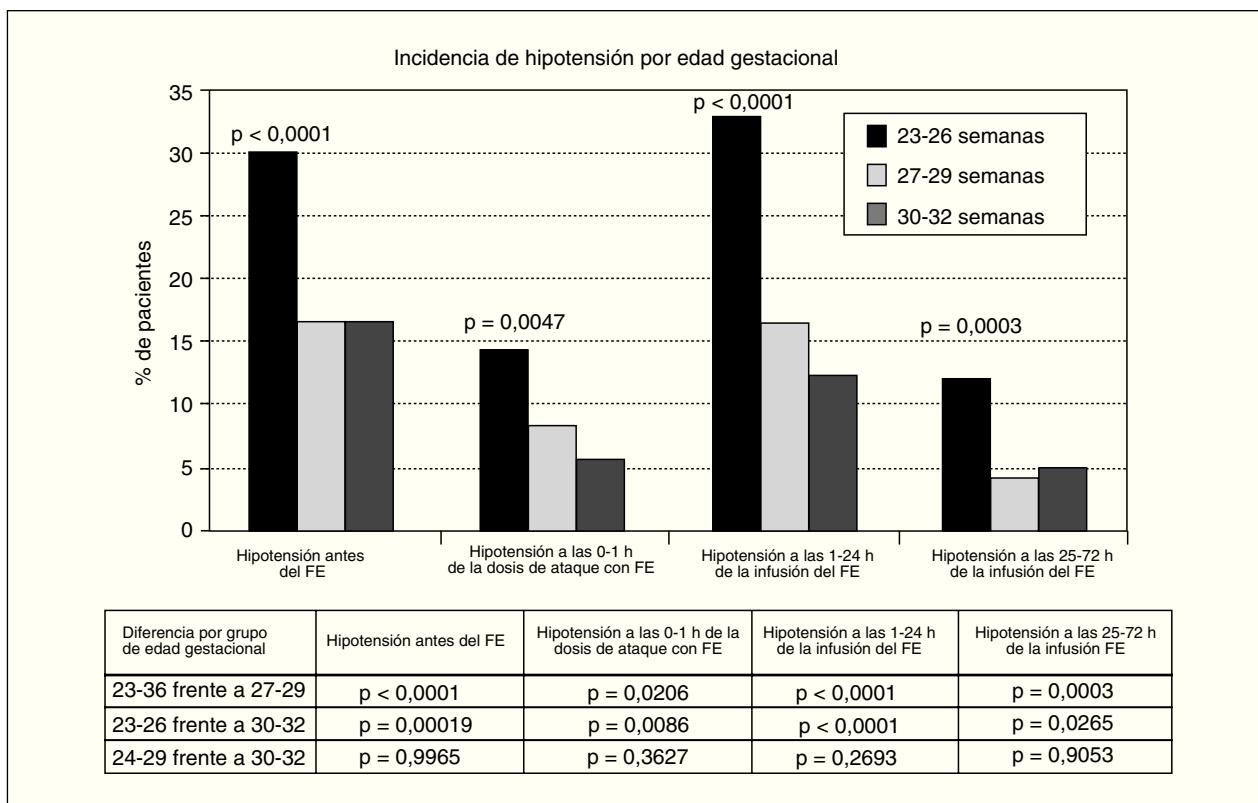


Fig. 2. Se comparó la incidencia de hipotensión entre los grupos de edad gestacional que recibieron infusions de placebo o de morfina mediante los tests de la χ^2 para los 3 grupos (valores de p en la figura) y los tests de la χ^2 con corrección de Yates para las diferencias entre los grupos. * $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. M: infusions de morfina.

to del ritmo de infusión de morfina utilizado en los neonatos de 27-29 semanas y de 30-32 semanas (fig. 2).

Factores asociados con la hipotensión

La tabla 2 muestra los modelos de regresión logística que analizaron los efectos de los distintos factores clínicos (tabla 1) sobre la incidencia de hipotensión.

Respecto a la edad gestacional, no hubo diferencias entre los neonatos de 27-29 y los de 30-32 semanas, pero los de 23-26 semanas mostraron el doble de probabilidades de desarrollar hipotensión respecto a los neonatos de 30-32 semanas ($p < 0,025$). Este efecto sólo se produjo tras la dosis de ataque de morfina o en las primeras 24 h de infusión del FE, pero no antes del FE ni durante las 25-72 h de infusión del FE. La morfina administrada como analgesia adicional se asoció con hipotensión durante la dosis de ataque del FE, durante 1-24 y 25-72 h de infusión del FE. El subanálisis del grupo de 23-26 semanas de EG que comparó a los neonatos de 23-24 semanas, los de 25 semanas y los de 26 semanas no modificó nuestros hallazgos, excepto que antes de la infusión del FE, los recién nacidos de 23-24 semanas tenían más probabilidades de mostrar hipotensión ($p = 0,0218$).

Respecto a los factores clínicos, la hipotensión antes de la dosis de ataque estuvo relacionada principalmente con la gravedad de la enfermedad (medida por la puntuación de CRIB), con efectos protectores aso-

ciados con el tratamiento con magnesio. Este modelo estudió otras medicaciones hipotensoras maternas, pero no fueron significativas. La hipotensión durante la dosis de ataque se asoció con edad gestacional de 23-26 semanas, infusions de morfina, hipotensión previa y empleo de analgesia adicional antes de la dosis de ataque. La hipotensión durante 1-24 h de infusión del FE estuvo relacionada con la gestación corta (23-26 semanas), el tratamiento con morfina, la gravedad de la enfermedad, la existencia de hipotensión previa (antes o durante la dosis de ataque), la ausencia de tratamiento materno con corticoides, la ascendencia de raza blanca (frente a la afroestadounidense), la morfina como analgesia adicional y las complicaciones neonatales (intubación difícil, hipotermia, neutropenia). Es interesante que la hipotensión durante las 25-72 h no estuviera relacionada con la edad gestacional ni el tratamiento con morfina, sino con la hipotensión precedente (a las 1-24 h), la persistencia del conducto arterial, la gravedad de la enfermedad y la analgesia adicional a las 25-72 h durante la infusión del FE. Los recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional (BPEG) tuvieron menos probabilidades de mostrar hipotensión a las 1-24 h, pero más probabilidades de necesitar tratamiento a las 25-72 h.

Se aplicaron modelos de efectos aleatorios para comprobar si el efecto de la morfina sobre la hipotensión varía según el centro. No se encontró significación.

TABLA 2. Factores clínicos relacionados con hipotensión

| | Antes de la dosis de ataque, OR (IC del 95%) | Durante la dosis de ataque, OR (IC del 95%) | 1-24 h durante la infusión del FE, OR (IC del 95%) | 25-72 h durante la infusión del FE, OR (IC del 95%) |
|---|--|---|--|---|
| Edad gestacional: 23-26 frente a 30-32 semanas | NS | p = 0,0217; 2,61 (1,15-5,91) | p = 0,0202; 2,17 (1,13-4,19) | NS |
| Tratamiento con morfina | — | p = 0,0052; 2,05 (1,24-3,39) | p = 0,0006; 1,97 (1,34-2,90) | NS |
| Tanda prenatal de corticoides. No frente a completa | NS | NS | p = 0,0070; 1,97 (1,20-3,23) | NS |
| Magnesio prenatal | p = 0,0265; 0,65 (0,44-0,95) | NS | NS | NS |
| Hipotermia | — | — | p = 0,0286; 2,07 (1,08-3,97) | NS |
| Intubación difícil | — | — | p = 0,0247; 2,40 (1,12-5,16) | NS |
| Neutropenia | — | — | p = 0,0168; 2,01 (1,14-3,57) | NS |
| Persistencia del ductus arterial | — | — | NS | p < 0,0001; 5,72 (2,80-11,66) |
| Puntuación CRIB | p < 0,0001; 4,09 (2,54-6,59) | NS | p < 0,0001; 3,27 (1,90-5,63) | NS |
| Raza materna | | | | |
| Negra frente a blanca | NS | NS | p = 0,0174; 0,58 (0,37-0,91) | NS |
| Otras frente a blanca | NS | NS | p = 0,0400; 3,27 (0,10-0,91) | NS |
| Pequeño para la edad gestacional | NS | NS | p = 0,0304; 0,38 (0,16-0,91) | p < 0,001; 8,77 (3,37-22,8) |
| Hipotensión antes de la dosis de ataque | — | p < 0,0001; 4,85 (2,96-7,94) | p = 0,0413; 1,58 (1,02-2,46) | NS |
| Hipotensión durante la dosis de ataque | — | — | p = 0,0020; 2,40 (1,38-4,19) | NS |
| Hipotensión 24 h después de la dosis de ataque | — | — | — | p < 0,0001; 13,27 (6,37-27,64) |
| Morfina adicional antes de la dosis de ataque | NS | p = 0,0091 2,23 (1,22-4,07) | NS | NS |
| Morfina adicional 1-24 h después de la dosis de ataque | — | — | p = 0,0229; 1,64 (1,64-2,50) | NS |
| Morfina adicional 25-72 h después de la dosis de ataque | — | — | — | p = 0,042; 2,71 (1,37-5,36) |

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; CRIB: clinical risk index for babies.

Factores asociados con la hemorragia intraventricular

Se desarrollaron modelos de regresión logística para identificar los factores clínicos (tabla 1) asociados con HIV, grave (tabla 3) o de cualquier tipo (tabla 4).

Respecto al resultado de HIV grave (HIV grados 3 o 4, frente a HIV grados 1, 2 o ausente), los modelos de regresión logística indicaron que la edad gestacional (23-26 semanas, OR = 6,85-7,70, y 27-29 semanas, OR = 3,93-4,21), la gravedad de la enfermedad (OR = 2,23-2,58) y la ausencia de tratamiento materno con corticoides prenatales (tanda completa frente a ausencia, OR = 2,64-3,14) predijeron significativamente la hipotensión en todos los momentos (tabla 4). La hemorragia pulmonar fue significativa en todos los momentos (OR = 5,12-5,38), excepto durante las 25-72 h de infusión del FE. La hipotensión predijo significativamente la HIV grave sólo cuando se produjo antes de la dosis de ataque del FE (OR = 1,82), mientras que la hipotensión durante o después de la dosis de ataque de morfina o la asignación aleatoria a tratamiento con morfina no contribuyó a la aparición de una HIV grave. La decisión de utilizar analgesia adicional predijo significativamente la HIV grave sólo cuando ésta se administró durante las 25-72 h de la infusión del FE (OR = 1,86; p = 0,0161).

Respecto al resultado de la HIV de cualquier grado (1-4 frente a ausencia), los modelos de regresión logística indicaron que la edad gestacional (23-26 semanas; OR = 2,13-2,63; 27-29 semanas, OR = 1,72-2,00), la crioamniotitis (OR = 1,84-2,01), la ausencia de corticoides prenatales (OR = 1,91-2,13) y la hipotensión antes de la dosis de ataque del FE (OR = 1,70-1,87) fueron significativos factores de predicción, con OR notablemente similares en todos los momentos de evaluación de la hipotensión (tabla 4). Además, la HIV se asoció con la gravedad de la enfermedad antes (OR = 1,81) y durante (OR = 1,85) la dosis de ataque, así como con la hipotensión durante 1-24 h de infusión del FE (OR = 1,61). La asignación aleatoria al grupo de morfina o el empleo de analgesia adicional no mostraron efectos significativos sobre la incidencia de HIV de cualquier grado (grados 1-4).

Respecto a la muerte neonatal, los modelos de regresión logística identificaron los factores clínicos asociados con la mortalidad, que fueron: edad gestacional de 23-26 semanas (OR = 10,69-11,69), gravedad de la enfermedad (OR = 5,65-7,11), hemorragia pulmonar (OR = 5,16-6,01), trombocitopenia (OR = 3,67-4,12) y persistencia del conducto arterial (OR = 2,06-2,42). La hipotensión antes de la dosis de ataque predijo significativamente la muerte (OR = 1,81-2,03), pero la observada en los momentos posteriores

TABLA 3. Factores clínicos relacionados con la hemorragia intraventricular (HIV) grave (grados 3 o 4)

| | Antes de la dosis de ataque, OR (IC del 95%) | Durante la dosis de ataque, OR (IC del 95%) | 1-24 h durante la infusión del FE, OR (IC del 95%) | 25-72 h durante la infusión del FE, IOR (IC del 95%) |
|---|--|---|--|--|
| Edad gestacional: 27-29 frente a 30-32 semanas | p = 0,0103; 4,21 (1,40-12,61) | p = 0,0132; 4,02 (1,34-12,07) | p = 0,0130; 4,08 (1,35-12,35) | p = 0,0173; 3,93 (1,27-12,14) |
| 23-26 frente a 30-32 semanas | p = 0,0004; 7,70 (2,52-23,59) | p = 0,0005; 7,28 (1,39-4,78) | p = 0,0005; 7,31 (2,37-22,57) | p = 0,0010; 6,85 (2,18-21,54) |
| Puntuación CRIB | p = 0,0024; 2,58 (1,40-4,77) | p = 0,0027; 2,58 (1,39-4,78) | p = 0,0078; 2,37 (1,25-4,46) | p = 0,0156; 2,23 (1,16-4,26) |
| Tanda prenatal de corticoides. No frente a completa | p < 0,0001; 3,14 (1,77-5,57) | p = 0,0003; 2,95 (1,65-5,26) | p = 0,0005; 2,83 (1,58-5,08) | p = 0,0013; 2,64 (1,46-4,77) |
| Hemorragia pulmonar | p = 0,0229; 5,12 (1,25-20,87) | p = 0,0184; 5,38 (1,33-21,75) | p = 0,0196; 5,37 (1,31-22,05) | NS |
| Analgesia antes de la intubación traqueal | p = 0,0364; 3,99 (1,09-14,61) | p = 0,0255; 4,42 (1,20-16,25) | p = 0,0285; 4,38 (1,17-16,44) | p = 0,0207; 5,12 (1,28-20,42) |
| Hipotensión antes de la dosis de ataque | p = 0,0195; 1,82 (1,10-3,01) | NS | NS | NS |
| Morfina adicional durante 25-72 h de la infusión del FE | — | — | — | p = 0,0161; 1,86 (1,12-3,08) |

En este modelo se incluyeron otros factores clínicos citados en la tabla 1, pero se eliminaron de forma gradual por no ser significativos. Los factores incluidos en el modelo pero sin efectos significativos sobre la HIV grave fueron: asignación aleatoria a tratamiento con morfina, hipotensión durante la dosis de ataque, hipotensión durante 1-24 o 25-72 h de la infusión del fármaco de estudio (FE) y empleo de morfina adicional antes de la dosis de ataque o durante 1-24 h de la infusión del FE.

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; CRIB: clinical risk index for babies.

TABLA 4. Factores clínicos relacionados con la hemorragia intraventricular (HIV) de cualquier grado (grados 1 a 4)

| | Antes de la dosis de ataque, OR (IC del 95%) | Durante la dosis de ataque, OR (IC del 95%) | 1-24 h durante la infusión del FE, OR (IC del 95%) | 25-72 h durante la infusión del FE, OR (IC del 95%) |
|---|--|---|--|---|
| Edad gestacional; 27-29 frente a 30-32 semanas | p = 0,0183; 1,97 (1,12-3,45) | p = 0,0323; 1,84 (1,05-3,21) | p = 0,0164; 2,00 (1,14-3,51) | p = 0,0671; 1,72 (0,96-3,07) |
| 23-26 frente a 30-32 semanas | p = 0,0062; 2,32 (1,27-4,23) | p = 0,0132; 2,13 (1,17-3,88) | p = 0,0008; 2,63 (1,49-4,63) | p = 0,0040; 2,35 (1,31-4,21) |
| Puntuación CRIB | p = 0,0175; 1,81 (1,11-2,95) | p = 0,0136; 1,85 (1,14-3,02) | NS | NS |
| Tanda prenatal de corticoides. No frente a completa | p = 0,0010; 2,13 (1,36-3,34) | p = 0,0015; 2,08 (1,32-3,27) | p = 0,0049; 1,94 (1,22-3,07) | p = 0,0074; 1,91 (1,19-3,08) |
| Corioamnionitis | p = 0,0112; 1,84 (1,15-2,94) | p = 0,0030; 2,08 (1,32-3,27) | p = 0,0090; 1,88 (1,17-3,01) | p = 0,0085; 1,94 (1,18-3,18) |
| Hipotensión antes de la dosis de ataque | p = 0,0020; 1,87 (1,26-2,79) | p = 0,0077; 1,75 (1,16-2,64) | p = 0,0076; 1,76 (1,16-2,66) | p = 0,0146; 1,70 (1,11-2,61) |
| Hipotensión durante 1-24 h de la infusión del FE | — | — | p = 0,0208; 1,76 (1,08-2,42) | NS |

En este modelo se incluyeron otros factores clínicos citados en la tabla 1, pero se eliminaron de forma gradual por no ser significativos. La morfina adicional antes de la dosis de ataque o durante la infusión del FE careció de efectos significativos sobre la HIV (grados 1-4). La asignación aleatoria a tratamiento con morfina y la hipotensión durante la dosis de ataque y durante 25-72 h de la infusión del fármaco de estudio (FE) no fueron significativas, pese a forzarlas en la ecuación logística en todos los momentos de observación.

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; CRIB: clinical risk index for babies.

TABLA 5. Factores clínicos relacionados con la muerte neonatal

| | Antes de la dosis de ataque, OR (IC del 95%) | Durante la dosis de ataque, OR (IC del 95%) | 1-24 h durante la infusión del FE, OR (IC del 95%) | 25-72 h durante la infusión del FE, OR (IC del 95%) |
|--|--|---|--|---|
| Edad gestacional: 23-26 frente a 30-32 semanas | p = 0,0026; 10,69 (2,28-50,06) | p = 0,0026; 10,87 (2,30-51,46) | p = 0,0027; 11,19 (2,32-54,04) | p = 0,0044; 10,89 (2,11-56,28) |
| Puntuación CRIB | p < 0,0001; 7,11 (3,68-13,75) | p < 0,0001; 6,91 (3,54-13,48) | p < 0,0001; 6,32 (3,17-12,60) | p < 0,0001; 5,65 (2,76-11,55) |
| Hemorragia pulmonar | p = 0,0059; 5,95 (1,67-21,17) | p = 0,0054; 6,01 (1,06-21,30) | p = 0,0054; 5,96 (1,69-20,96) | p = 0,0132; 5,16 (1,41-18,86) |
| PDA | p = 0,0329; 2,06 (1,06-4,02) | p = 0,0335; 2,06 (1,06-4,03) | p = 0,0217; 2,21 (1,47-11,56) | p = 0,0209; 3,74 (1,22-11,45) |
| Trombocitopenia | p = 0,0118; 3,67 (1,33-10,09) | p = 0,0077; 4,04 (1,45-11,27) | p = 0,0072; 4,12 (1,47-11,56) | p = 0,0209; 3,74 (1,22-11,45) |
| Hipotensión antes de la dosis de ataque | p = 0,0093; 2,03 (1,19-3,46) | p = 0,0172; 1,97 (1,13-3,46) | p = 0,0417; 1,81 (1,02-3,20) | p = 0,0477; 1,82 (1,01-3,29) |

En este modelo fueron incluidos otros factores clínicos citados en la tabla 1, pero se eliminaron de forma gradual por no ser significativos. La asignación aleatoria a tratamiento con morfina, la hipotensión durante la dosis de ataque o la infusión del fármaco de estudio (FE) y la morfina adicional antes o durante las infusiones del FE carecieron de efectos significativos sobre la muerte neonatal, pese a forzarlas en la ecuación logística en todos los momentos de observación.

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; CRIB: clinical risk index for babies.

no fue significativa, pese a forzarla en el modelo de regresión logística en cada momento de observación. Es destacable que todos los factores de predicción de muerte neonatal tuvieran OR similares en cada uno de

los modelos logísticos (tabla 5). No hubo efectos significativos de la asignación aleatoria al grupo de morfina o del empleo de morfina como analgesia adicional sobre la muerte neonatal.

TABLA 6. Características de los neonatos que recibieron o no analgesia con morfina no enmascarada en los grupos placebo y morfina

| | Grupo morfina | | Grupo placebo | |
|---|-------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| | Morfina declarada | Sin morfina declarada | Morfina declarada | Sin morfina declarada |
| Edad gestacional | | | | |
| 23-26 semanas | 91 (45%) | 85 (34,8%) ^a | 120 (49,6%) | 54 (26,9%) ^b |
| 27-29 semanas | 83 (41,1%) | 105 (43,0%) | 87 (35,9%) | 100 (49,7%) |
| 30-32 semanas | 28 (13,9%) | 54 (22,1%) | 35 (14,5%) | 47 (23,4%) |
| Características neonatales | | | | |
| Pequeño para la EG (5-10%) | 8 (4,0%) | 17 (7%) | 15 (6,2%) | 13 (6,5%) |
| Nacido fuera del hospital | 48 (23,9%) | 31 (12,8%) ^c | 52 (21,5%) | 17 (8,5%) ^d |
| Parto por cesárea | 122 (61,0%) | 158 (65,3%) | 142 (58,7%) | 133 (66,5%) |
| Media (DE) peso al nacer (g) | 992 (328) | 1.072 (348) ^e | 983 (333) | 1.128 (356) ^f |
| Mediana de la puntuación de Apgar a los 5 min (RIQ) | 7 (6-8) | 8 (7-8) ^e | 7 (5-8) | 8 (7-9) ^g |
| Mediana de la puntuación CRIB (RIQ) | 6 (2-9) | 3 (1-6) ^e | 5 (2-8) | 2 (1-5) ^e |
| Sexo masculino | 113 (55,9%) | 121 (49,6%) | 126 (52,1%) | 104 (51,7%) |
| Características maternas | | | | |
| Raza blanca | 133 (66,2%) | 137 (56,6%) | 142 (58,7%) | 116 (58,0%) |
| Raza no blanca | 68 (33,8%) | 105 (43,4%) | 100 (41,3%) | 84 (42,0%) |
| Corioamnionitis | 21 (10,4%) | 41 (16,9%) [*] | 23 (9,5%) | 31 (15,5%) |
| Fiebre materna anteparto | 18 (9,0%) | 19 (7,9%) | 18 (17,4%) | 15 (7,5%) |
| Rotura prolongada de membranas (> 18 h) | 55 (28,4%) | 73 (30,3%) | 73 (30,5%) | 58 (29,2%) |
| Tratamiento prenatal | | | | |
| Ausencia de corticoides | 43 (21,6%) ^a | 37 (15,3%) | 47 (19,5%) | 34 (17,2%) |
| Tanda parcial de corticoides | 60 (30,2%) | 50 (24,8%) | 76 (31,5%) | 58 (29,3%) |
| Tanda completa de corticoides | 96 (48,2%) | 145 (59,9%) | 118 (49,0%) | 106 (53,5%) |
| Tocolíticos | 39 (19,4%) | 76 (31,4%) ^c | 56 (23,1%) | 60 (30,2%) |
| Antibióticos | 118 (58,7%) | 155 (64,0%) | 162 (66,9%) | 120 (60,3%) |
| Magnesio | 84 (42,2%) | 113 (47,7%) | 126 (52,9%) | 106 (53,8%) |
| Resultado | | | | |
| HIV grave | 36 (18,9%) | 19 (8,7%) ^c | 40 (17,0%) | 6 (3,2%) ^e |
| LPV | 14 (8,6%) | 13 (6,4%) | 26 (13,1%) | 8 (4,8%) ^b |
| Muerte | 32 (15,8%) | 26 (10,7%) | 33 (13,6%) | 14 (7,0%) ^a |
| Resultado compuesto (HIV grave, muerte o LPV) | 62 (32,1%) | 53 (23,6%) | 78 (34,2%) | 27 (15,1%) ^e |
| Intervalos medios (DE) | | | | |
| Nacimiento-intubación (horas) | 1,60 (6,10) | 1,89 (5,94) | 1,92 (7,15) | 2,65 (8,89) |
| Nacimiento-fármaco de estudio (h) | 7,04 (6,19) | 6,97 (6,61) | 6,81 (7,42) | 7,00 (8,42) |
| Tiempo con fármaco de estudio (días) | 7,86 (6,01) | 4,05 (4,91) ^e | 6,96 (5,81) | 3,35 (4,84) ^e |

CRIB: *clinical risk index for babies*; HIV: hemorragia intraventricular; LPV: leucomalacia periventricular; EG: edad gestacional.
Diferencias entre los subgrupos que recibieron o no morfina declarada: ^ap < 0,05; ^bp < 0,01; ^cp < 0,005; ^dp < 0,0005; ^ep < 0,0001.

DISCUSIÓN

La hipotensión es muy frecuente en los neonatos pretérmino durante los primeros 3 días tras el nacimiento^{1,28} y se asocia con resultados clínicos adversos^{29,30}. Se considera consecuencia de la isquemia y puede tener efectos nocivos sobre el cerebro inmaduro^{1,7}. Estudios anteriores han demostrado que la hipotensión durante las primeras 24 h está afectada por numerosos factores clínicos como los esteroides prenatales^{31,32}, la edad gestacional^{33,34}, la gravedad de la enfermedad^{15,30,35}, la edad posnatal en horas^{36,37} y el tratamiento con morfina^{38,39}. Sabemos que la hipotensión puede desembocar en una disminución de la perfusión cerebral en los neonatos con autorregulación cerebral alterada o intacta^{1,4}. En los neonatos con alteración de la autorregulación, la perfusión cerebral depende de la presión y la hipotensión reduce el flujo sanguíneo cerebral. También aparece un flujo sanguíneo cerebral dependiente de la presión cuando la PA disminuye por debajo del límite inferior de la capacidad de los neonatos para autorregular la perfusión cerebral. Así, ambas situaciones desembocarán en una isquemia de la matriz germinal que puede romperse durante la reperfusión y provocar una HIV⁴⁰. Pese a las pruebas clínicas y fisiológicas de los episodios adversos provocados por la hipotensión, su asociación con la HIV y la muerte sigue siendo tenue en los estudios clínicos⁵.

Al analizar los resultados principales del ensayo NEOPAIN observamos unos efectos significativos del tratamiento con morfina sobre la incidencia de hipotensión

en los neonatos pretérmino sometidos a ventilación mecánica¹⁶. Se produjo un aumento de la incidencia de HIV grave en los neonatos de 27-29 semanas asignados aleatoriamente al grupo de morfina, así como en los neonatos que habían recibido analgesia adicional. Tras la exclusión de los neonatos que recibieron analgesia adicional, también se observó un aumento de la HIV grave en los neonatos asignados aleatoriamente al grupo de morfina y en el subgrupo de 23-26 semanas en el ensayo NEOPAIN. Por ello realizamos análisis secundarios detallados para examinar la contribución de las infusiones de morfina y del empleo de morfina como analgesia adicional a la hipotensión observada en distintos momentos del estudio. También evaluamos el papel de la hipotensión o del tratamiento con morfina en la contribución a la HIV o a la muerte neonatal en el ensayo NEOPAIN.

Los análisis de regresión logística que utilizaron la hipotensión como resultado evaluaron el papel de distintos factores clínicos y del tratamiento con morfina (tabla 2). La hipotensión antes de la dosis de ataque del FE se asoció con la gravedad de la enfermedad, medida con las puntuaciones CRIB. Nos sorprendió encontrar menos hipotensión tras el empleo prenatal de magnesio. Aunque el magnesio prenatal puede producir hipotensión en la madre^{41,42}, hace poco se informó como neuroprotector en los neonatos prematuros⁴³. La prevención de la hipotensión neonatal puede explicar, al menos en parte, este efecto neuroprotector. Por otra parte, el empleo prenatal

de magnesio podría constituir un marcador de la hipertensión inducida por el embarazo, que se ha asociado con mayor tensión arterial en los neonatos pretérmino⁴³.

La hipotensión durante la dosis de ataque estuvo relacionada con la edad gestacional (23-26 semanas), la asignación aleatoria al grupo de tratamiento con morfina o al tratamiento con morfina administrada como analgesia adicional antes de la dosis de ataque, pero la máxima contribución provino de la hipotensión previa a la dosis de ataque ($OR = 4,85; p < 0,0001$). Estos hallazgos indican que el tratamiento con morfina debe ser utilizado con mucha precaución en los neonatos pretérmino inicialmente hipotensos, en especial los de menor edad gestacional (23-26 semanas)⁴⁴. En estos pacientes puede ser más oportuno el empleo de abordajes alternativos de la analgesia y la sedación (como la ventilación sincronizada o la ketamina intravenosa).

Factores de riesgo bien conocidos, como la gravedad de la enfermedad, la ascendencia de raza blanca, las dificultades de la intubación, la exposición anterior a hipotensión (antes o durante la dosis de ataque) y la neutropenia (un posible marcador de sepsis) predijeron la hipotensión durante 1-24 h de infusión del FE. El estado de BPEG protegió frente a la hipotensión durante este período, posiblemente por ser un marcador de la hipotensión inducida por el embarazo. Es importante recordar que las infusiones de morfina (FE) previas al procedimiento y la analgesia adicional antes de transcurridas 24 h contribuyeron de forma significativa a los episodios de hipotensión durante este período. Esto constituye otro apoyo a nuestra contraindicación del empleo de morfina en los neonatos con hipotensión, previa o actual.

Por orden de importancia clínica, la hipotensión en el período anterior, el estado de BPEG, la persistencia del conducto arterial, la creciente gravedad de la enfermedad y el empleo de analgesia adicional durante este período predijeron la hipotensión durante las 25-72 h, mientras que la edad gestacional y el tratamiento con morfina previo al procedimiento no lo hicieron. Así, los efectos de la edad gestacional y la morfina, intensamente asociados con la hipotensión poco después del nacimiento, habían desaparecido a las 25-72 h. El BPEG se había asociado con la hipotensión durante hasta 2 años en los experimentos animales y personas, posiblemente como consecuencia de la alteración del desarrollo vascular o cardíaco por el aumento de la resistencia vascular o de la restricción de nutrientes durante la vida fetal^{45,46}. Éste es el primer informe que describe la cronología de la hipotensión en relación con el estado del BPEG.

Aunque la analgesia con morfina se asoció con el aumento de incidencia de hipotensión temprana, los análisis más detenidos revelaron que el tratamiento con morfina carece de efectos significativos sobre la HIV o la muerte neonatal, excepto la asociación de analgesia adicional con HIV grave durante las 25-72 h. Creemos que la analgesia adicional se administró principalmente durante este período por los síntomas de irritabilidad neurológica asociada con la HIV temprana.

Estos resultados difieren de los resultados primarios del ensayo NEOPAIN porque ajustamos respecto a los distintos factores clínicos de riesgo y a la incidencia de hipotensión en distintos momentos. Por tanto, creemos que estos análisis reflejan con mayor exactitud la asociación entre hipotensión, morfina y secuelas adversas a

causa del más detallado análisis de la hipotensión y los factores clínicos de riesgo. Estos análisis demostraron que el empleo de analgesia previa al procedimiento perdió su significación en los modelos de regresión logística que estudiaron los resultados de HIV, grave o de cualquier tipo, o muerte (tablas 3, 4 y 5, respectivamente). El tratamiento con morfina puede acentuar la hipotensión previa, pero también amortigua las respuestas fisiológicas al dolor que desembocan en las fluctuaciones de la PA asociadas con la HIV^{44,47}. Así pues, las infusiones de morfina pueden utilizarse juiciosamente en los neonatos pretérmino normotensos.

La HIV grave estuvo relacionada con la puntuación CRIB⁴⁸, la menor edad gestacional⁴⁹, la hemorragia pulmonar⁵⁰, la ausencia de corticoides prenatales⁵¹, la analgesia anterior a la intubación traqueal y la hipotensión antes de la dosis de ataque. Por el contrario, la HIV de cualquier tipo estuvo relacionada con la hipotensión previa y la observada en las primeras 24 h, así como con otros factores de riesgo como la corioamnionitis y la sepsis neonatal⁵². Esta evaluación indica que la hipotensión sistémica puede ser parcialmente responsable de la HIV. La HIV se asigna clásicamente a una alteración venosa, pero estos datos apuntan al emergente concepto de que la HIV puede estar relacionada también con una disfunción arterial (hipotensión). Aunque el tratamiento con morfina no aumenta los efectos adversos a corto plazo en los neonatos pretérmino, es urgente contar con estudios a largo plazo que aborden esta importante preocupación⁵³.

Las limitaciones de este estudio consisten en la carencia de ecografía craneal antes de infusión del FE, el empleo de la decisión de tratar en vez de valores numéricos en la definición de hipotensión y el diseño casi retrospectivo. Por la ausencia de ecografía craneal inicial sólo podemos sospechar la asociación entre hipotensión y HIV. Además, sólo podemos suponer que alguno de los recién nacidos que recibieron analgesia adicional mostraban una irritabilidad creciente por hemorragia intracraneal, efecto bien descrito en la bibliografía³⁹. En la actualidad, no existe una definición de hipotensión por criterios numéricos universalmente aceptada. Así pues, la decisión de tratar también podría ser considerada una fortaleza de este estudio, ya que la mayoría de los neonatólogos utiliza criterios clínicos como la historia, la perfusión periférica, el color de la piel, las necesidades de oxígeno y la diuresis para determinar el tratamiento en la práctica. Este estudio fue un análisis retrospectivo, por lo que no estuvo diseñado para evaluar la hipotensión. No obstante, como la hipotensión es una complicación habitual del tratamiento con morfina, estuvo bien documentada en distintos momentos y desembocó en un meticuloso análisis de este resultado adverso.

Este diseño de estudio cuenta con varias fortalezas. En primer lugar, es el mayor de los estudios hasta ahora que examina la asociación entre hipotensión temprana y resultados adversos posteriores en los neonatos pretérmino. Además, estos datos se tomaron en 16 centros participantes, 4 de ellos fuera de Estados Unidos, lo que refuerza la generalización de estos resultados. En tercer lugar, una importante fortaleza fue la interpretación centralizada de las ecografías craneales, de forma que la HIV fue evaluada de manera uniforme en todos los participantes el estudio aplicando criterios estrictos. Finalmente, el empleo de análisis de regresión logística con

tan gran número de pacientes nos permitió eliminar otros "marcadores" de la hipotensión al evaluar los factores clínicos asociados con la hipotensión, la HIV o la muerte.

CONCLUSIONES

Aunque el tratamiento con morfina se asocia con hipotensión en los neonatos pretérmino ventilados, no parece aumentar el riesgo de HIV, grave o de cualquier tipo, o muerte. Sólo la hipotensión observada antes de la dosis de ataque se asoció, en este estudio, con resultados adversos en estos neonatos pretérmino. Como la morfina predispone a la hipotensión, recomendamos precaución en su empleo en los neonatos de 23-26 semanas y en los que presentan hipotensión ya existente.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen profundamente las contribuciones de todos los médicos, enfermeras y demás profesionales de las instituciones participantes, y a los padres que otorgaron el consentimiento para este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Cunningham S, Symon AG, Elton RA, Zhu C, McIntosh N. Intra-arterial blood pressure reference ranges, death and morbidity in very low birthweight infants during the first seven days of life. *Early Hum Dev.* 1999;56:151-65.
- Perlman JM, Goodman S, Kreusser KL, Volpe JJ. Reduction intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1985;312:1353-7.
- Boylan GB, Young K, Panerai RB, Rennie JM, Evans DH. Dynamic cerebral autoregulation in sick newborn infants. *Pediatr Res.* 2000;48:12-7.
- Tsuji M, Saul JP, Du Plessis A, et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics.* 2000;106:625-32.
- Al-Awell I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S, Richardson DK. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. *J Perinatol.* 2001;21:272-8.
- Dammann O, Kuban KC, Leviton A. Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8:46-50.
- Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res.* 2001;50:553-62.
- Perlman JM. White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Hum Dev.* 1998;53:99-120.
- Dammann O, Allred EN, Kuban KC, et al. Systemic hypotension and white-matter damage in preterm infants. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:82-90.
- Northern Neonatal Nursing Initiative. Systolic blood pressure in babies of less than 32 weeks gestation in the first year of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80:F38-42.
- Shortland DB, Evans DH, Levene MI. Blood pressure measurements in very low birth weight infants over the first week of life. *J Perinatal Med.* 1988;16:93-7.
- Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001242.
- So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;76:F43-6.
- Greenough A, Cheeseman P, Kavvadia V, Dimitriou G, Morton M. Colloid infusion in the perinatal period and abnormal neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr.* 2002;161:319-23.
- Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatric.* 2001;107:1070-4.
- Anand KJS, Hall RW, Desai NS, et al. Effects of pre-emptive morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN trial. *Lancet.* 2004;363:1673-82.
- Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, Van Etten AP, Kripke BJ. Histamine release by four narcotics: a double-blind study in humans. *Anesth Analg.* 1987;66:723-30.
- Fahmy NR. Hemodynamics, plasma histamine, and catecholamine concentrations during an anaphylactoid reaction to morphine. *Anesthesiology.* 1981;55:329-31.
- Simons SHP, Van Dijk M, Van Lingen RA, et al. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2419-27.
- Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87:163-8.
- Barrett DA, Barker DP, Rutter N, Pawula M, Shaw PN. Morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide pharmacokinetics in newborn infants receiving diamorphine infusions. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41:531-7.
- Scott CS, Riggs KW, Ling EW, et al. Morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns. *J Pediatr.* 1999;135:423-9.
- Cunningham N. Inclusion of the nonverbal patient: a matter of moral emergency. *Pain Forum.* 1999;8:110-2.
- Ment LR, Bada HS, Barnes P, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2002;58:1726-38.
- Perlman JM, Rollins N. Surveillance protocol for the detection of intracranial abnormalities in premature neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:822-6.
- Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics.* 2001;107:719-27.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffer H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 g. *J Pediatr.* 1978;92:529-34.
- Low JA, Froese AB, Smith JT, Galbraith RS, Sauerbrei EE, Karchmar EJ. Hypotension and hypoxemia in the preterm newborn during the four days following delivery identify infants at risk of echosonographically demonstrable cerebral lesions. *Clin Invest Med.* 1992;15:60-5.
- Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Dev.* 1989;19:103-10.
- Low LA, Froese AB, Galbraith RS, Smith JT, Sauerbrei EE, Derrick EJ. The association between preterm newborn hypotension and hypoxemia and outcome during the first year. *Acta Paediatr.* 1993;82:433-7.
- National Institut of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol.* 2001;98:144-50.
- NIH Consensus Development Panel on the Effects of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA.* 1995;273:413-8.
- Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol.* 1999;26:981-96.
- Lee J, Rajadurai VS, Tan KW. Blood pressure standards for very low birthweight infants during the first day of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81:F168-70.
- Goldstein RF, Thompson RJ Jr, Oehler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neuro-

- developmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1995;95:238-43.
- 36. Hegyi T, Anwar M, Carbone MT, et al. Blood pressure ranges in premature infants, II: the first week of life. *Pediatrics*. 1996;97:336-42.
 - 37. Hegyi T, Carbone MT, Anwar M, et al. Blood pressure ranges in premature infants, I: the first hours of life. *J Pediatr*. 1994;124:627-33.
 - 38. Barker DP, Simpson J, Pawula M, Barrett DA, Shaw PN, Rutter N. Randomised, double blind trial of two loading dose regimens of diamorphine in ventilated newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;73:F22-6.
 - 39. Sabatino G, Quartulli L, Di Fabio S, Famenghi LA. Hemodynamic effects of intravenous morphine infusion in ventilated preterm babies. *Early Hum Dev*. 1997;47:263-70.
 - 40. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention. *Clin Perinatol*. 1997;24:567-87.
 - 41. Bourgeois FJ, Thiagarajah S, Harbert GM Jr, DiFAzio C. Profound hypotension complicating magnesium therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154:919-20.
 - 42. Zwerling H. Hypermagnesemia-induced hypotension and hypoventilation. *JAMA*. 1991;266:2374-5.
 - 43. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2669-76.
 - 44. Goldsfein RF, Brazy JE. Narcotic sedation stabilizes arterial blood pressure fluctuations in sick premature infants. *J Perinatol*. 1991;11:365-71.
 - 45. Szymonowicz W, Yu VY. Severe pre-eclampsia and infants of very low birth weight. *Arch Dis Child*. 1987;62:712-6.
 - 46. Louey S, Cock ML, Harding R. Postnatal development of arterial pressure: influence of intrauterine environment. *Arch Physiol Biochem*. 2003;111:53-60.
 - 47. Anand KJS, McIntosh N, Lagercrantz H, Young TE, Vase RK, Barton BA. Analgesia and sedation in ventilated preterm neonates: results from the pilot NOPAIN trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153:331-8.
 - 48. De Courcy-Wheeler RH, Wolfe CD, Fitzgerald A, Spencer M, Goodman JD, Gamsu HR. Use of the CRIB (Clinical Risk Index for Babies) score in prediction of neonatal mortality and morbidity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;73:F32-6.
 - 49. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol*. 2000;53:3-16.
 - 50. Van Houten J, Long W, Mullett M, et al. Pulmonary hemorrhage in premature infants after treatment with synthetic surfactant: an autopsy evaluation: the American Exosurf Neonatal Study Group I and the Canadian Exosurf Neonatal Study Group. *J Pediatr*. 1992;120:S40-4. Erratum in: *J Pediatr*. 1992;120:762.
 - 51. Smith LM, Qureshi N, Chao CR. Effects of single and multiple courses, of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks' gestation. *J Matern Fetal Med*. 2000;9:131-5.
 - 52. Lindeer N, Haskin O, Levit O, et al. Risk factors for intra-ventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: retrospective case-control study. *Pediatr*. 2003;111(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/111/5/e590
 - 53. LeFlore JL, Salhab WA, Broyles RS, Engle WD. Association of antenatal and postnatal dexamethasone exposure with outcomes in extremely low birth weight neonates. *Pediatrics*. 2002;110:275-9.