

Conferencias simultáneas

CPAP EN SALA DE PARTOS

M. Thió, M. Iriondo, A. Martín Ancel y X. Krauel

Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Agrupación Sanitaria HSJD - HC. Barcelona.

La mayoría de los RNMBP requieren algún tipo de soporte respiratorio durante la reanimación. Su inmadurez pulmonar y déficit de surfactante provocan un colapso de los alveolos, la presencia de shunt intrapulmonar y una pobre distensibilidad (compliance) pulmonar. A todo esto se añade el escaso desarrollo de la musculatura que interviene en la respiración y el débil esfuerzo respiratorio que presentan, lo que dificulta el inicio y mantenimiento de la respiración. Por lo tanto el manejo respiratorio debe ser precoz.

Actualmente se debaten fundamentalmente dos opciones para la estabilización respiratoria en la reanimación del prematuro:

- Administración precoz de presión positiva continua (CPAP), con o sin insuflaciones iniciales de presión positiva.

- Intubación electiva de los prematuros más pequeños y administración de surfactante profiláctico.

El debate se fundamenta en los dos mecanismos que pueden dañar el pulmón inmaduro:

- El atelectotrauma (colapso alveolar): disminución de la PEEP y de la CRF (capacidad residual funcional).

- El baro-volutrauma (sobredistensión alveolar): PEEP excesiva, atrapamiento aéreo, volumen corriente o tidal excesivo.

La intubación electiva tiene ventajas y desventajas: ayuda a establecer la CRF y prevenir el colapso alveolar, favorece la reabsorción de líquido pulmonar y la liberación de surfactante y se percibe una situación más controlada de la vía aérea, pero al mismo tiempo puede dañar la vía aérea superior en el procedimiento, producir baro-volutrauma e hiperventilación inadvertida, y muchos prematuros realmente no necesitan ventilación mecánica. Por este motivo es recomendable un manejo más conservador de la vía respiratoria pero que evite el atelectotrauma, reservando la intubación para aquellos prematuros que realmente lo necesiten. Este es el objetivo fundamental de la administración de CPAP precoz en sala de partos. Existe controversia sobre el beneficio real de esta intervención a corto y largo plazo, pero por otro lado no hay evidencia de que sea dañino si se aplica adecuadamente.

En esta ponencia se presenta el algoritmo del manejo respiratorio del prematuro en sala de partos elaborado por el Grupo de Reanimación Neonatal de la SEN (Sociedad Española de Neonatología). Incide en la administración de CPAP precoz en sala de partos, sobre todo en los prematuros más inmaduros ($\neq < 28$ semanas de edad postconcepcional). La administración de gas con mascarilla a diferentes concentraciones de

oxígeno se realiza manteniendo una PEEP residual. El nivel de PEEP/CPAP es orientativo pero no inferior a 4-5 cmH₂O (presión de apertura alveolar), ni superior a 8 cm H₂O (sobredistensión alveolar).

BIBLIOGRAFÍA

- Aly H, Massaro AN et al. It is safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatr*. 2005;115:1660-5.
- Halamek, LP, Morley, C. Continuous positive airway pressure during neonatal resuscitation. *Clin Perinatol*. 2006;33:83.
- Hand I, Noble L. Delivery Room Continuous Positive Airway Pressure: Practice and Feasibility. *Pediatrics*. 2005;115:197-8.
- Morley C. New Australian Neonatal Resuscitation guidelines. *J Paediatrics Child Health*. 2007;43:6-8.
- Stenson, BJ, Boyle, DW, Szyld, EG. Initial Ventilation Strategies During Newborn Resuscitation. *Clin Perinatol*. 2006;33:65.
- Thió Lluch M, Iriondo Sanz M. El recién nacido de muy bajo peso. En *Manual de Reanimación Neonatal SEN*. Madrid; Ergon: 2005.

TERAPIA CON SURFACTANTE (SF). PASADO, PRESENTE Y FUTURO

A. Valls i Soler

Hospital de Cruces, Universidad del País Vasco/E.H.U., Barakaldo, Bizkaia.

A pesar de los avances de la Perinatología, las tasas de prematuridad han aumentado y con ello el nacimiento de recién nacidos muy inmaduros (RNMI), que pueden y presentar inmadurez pulmonar (SDR) y precisan asistencia respiratoria. El tratamiento del SDR está encaminado a asegurar un adecuado intercambio gaseoso, evitando las complicaciones. Se basa en el trípode formado por oxigenoterapia, ventilación asistida y administración de SF exógeno.

Pasado. La historia del éxito del SF se inició hace 27 años al publicar Fujiwara et al. de los primeros casos de SDR tratados con SF. Desde entonces, este tratamiento se ha generalizado dada su demostrada eficacia en numerosos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas. Así, ya en la encuesta que realizamos en 2002, todas las UCIN españolas lo empleaban. La terapia de rescate con SF una vez establecido el SDR, ha aumentado la supervivencia sin DBP, pero no las tasas de enfermedad pulmonar crónica (EPC).

Presente. El estado actual de la mejor evidencia disponible en el manejo del SDR ha sido resumido en una guía de consenso, recientemente publicada. Sin embargo, la generalización de la terapia con SF no ha disminuido las tasas de EPC, a pesar de que reduce la gravedad del SDR, acorta la duración y las presiones de la ventilación mecánica y evita los neumotórax. En el RNMI, esta estrategia es superior al tratamiento tardío, disminuyendo las tasas de mortalidad en un 40% así como las de

EPC. Sin embargo, tiene como principal inconveniente la necesidad de intubación. La edad gestacional límite en al que puede recomendarse la aflicción precoz ha sido cifrada entre 28 y 30 sem, si bien debe ser individualizarla de acuerdo a la exposición prenatal a corticoides y a los resultados de cada centro.

En cuanto al método de administración del SF, el Grupo Colaborativo publicó un procedimiento de administración simplificado (un bolo en 1-min. a través de un tubo traqueal de doble luz sin interrumpir la ventilación mecánica ni movilizar al RNMI), que es tan efectivo como el clásico, pero disminuía la tasa combinada de hipoxia y bradicardia durante la instilación.

Futuro. Los nuevos SF sintéticos de segunda generación, además de fosfolípidos tenso-activos contienen polipéptidos de síntesis que emulen la acción de las proteínas asociadas al SF. Estos productos pueden ser tan eficaces como los naturales y evitar las posibles consecuencias inmunológicas y teóricos riesgos infecciosos de los SF de origen animal. En esta línea, nosotros combamos en corderos pretérmino que lucinactant (Surfaxin[®]) era de efectos similares a poractant-alfa (Curosurf[®]). Por otra parte, un estudio clínico comparó los efectos de la profilaxis con lucinactant con el SF de origen porcino poractant-alfa, mostrando que ambos tienen una eficacia similar. En otro estudio clínico, lucinactant se mostró más efectivo que el palmitato de colfosceril (Exosurf[®]), y producía una mayor disminución de la mortalidad a los 14 días de vida que el beractant (Survanta[®]).

En resumen, la terapia con SF mejora la función pulmonar del RNMI con SDR, aumenta la supervivencia sin DBP, así como la calidad de vida sana. Es uno de los tratamientos no sólo más efectivos sino también más eficientes, con una excelente relación coste-beneficio, al disminuir el coste de la hospitalización, más aun si estimamos su coste en relación a los años de vida sana ganados.

Sin embargo, quedan problemas por resolver, siendo a mi modo de ver los dos principales retos, lograr un método eficaz para que pueda ser aplicado por nebulización y la comercialización de SF sintéticos eficaces.

BIBLIOGRAFÍA

- Gastiasoro-Cuesta E, Alvarez-Díaz FJ, Rey-Santano C, Valls i Soler A y cols. Acute and sustained Effects of Lucinactant versus Poractant-a on pulmonary gas exchange and mechanics in premature lambs with Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics*. 2006;117:295-303.
- Moya F, Gradzinowski J, Bancalari E, y cols. Multicenter, randomized, masked, comparison trila of Lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of Respiratory Distress Syndrome among very preterm infants. *Pediatrics*. 2005;115:1018-29.
- Sinha SK, Lacaze-Masmonteil T, Valls i Soler A et al. Surfaxin therapy against respiratory distress syndrome collaborative group: a multicenter, randomized controlled trial of lucinactant vs. poractant alfa among very premature infants at high risk for RDS. *Pediatrics*. 2005;115:1030-8.
- Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Valls-i-Soler A, Halliday HL. European consensus guidelines on the management of neonatal Respiratory Distress Syndrome. *J Perinat Med*. 2007;35:175-86.
- Valls i Soler A, Páramo Andrés S, Fernández-Ruanova B y cols. por el Grupo Colaborativo Español EURAIL. Proyecto EURAIL. Estrategias de prevención y tratamiento contra la inmadurez pulmonar en España. *An Pediatr*. 2003;58:45-55.

ERITROPOYETINA (EPO) EN LA ANEMIA DEL RNPT

N.E. Vain y H. Donato
Argentina.

Los recién nacidos (RN) de pretérmino (Pret) presentan anemia en los primeros meses de vida cuya prevención y manejo están relacionados con los aspectos etiológicos.

Al nacer, la concentración de hemoglobina en un RN de término (RNT), es en promedio 16.8 g/dl, pero es más baja en el RNPre. Una forma de compensar parcialmente por esta menor concentración puede obtenerse con la ligadura tardía del cordón. En RNPre, la ligadura tardía resulta en un hematocrito mayor a las 4 Hs, un menor requerimiento de transfusiones por anemia y baja tensión arterial, y un menor riesgo de hemorragias intraventriculares. Existe con esta práctica un riesgo potencial de policitemia e hiperbilirubinemia, que es mayor en los que presentan retardo de crecimiento intrauterino.

Otra causa de anemia es el gran número y volumen de extracciones de sangre. El uso de micrométodos, de tubos marcados para sacar justo lo indispensable, el aprovechamiento inteligente del monitoreo no invasivo, y la reflexión acerca de los análisis estrictamente necesarios ayudan a minimizar su impacto.

El tiempo de vida media del eritrocito es más corto y las intercurencias como sepsis, hipoxia, acidosis, generan hemólisis. Además el crecimiento rápido de muchos de estos niños produce un efecto dilucional que profundiza la anemia.

Eritropoyesis insuficiente: Al nacer, en RNPre, los niveles de EPO circulante son similares a los de RNT, pero a partir de ese momento y por varias semanas se produce una supresión casi completa de la eritropoyesis. La caída de hemoglobina es más precoz y severa que en RNT. Llegan a desarrollar sintomatología de anemia sin poder reiniciar una producción adecuada de EPO. La no respuesta a anemia y/o hipoxia tisular podría deberse a eritropoyesis predominantemente hepática y no renal, y es agravada por el efecto inhibitorio de las transfusiones.

Administración de EPO recombinante humana (rhuEPO)

La administración de rhuEPO en RNPre produce una respuesta eritropoyética adecuada.

Factores nutricionales como una adecuada y precoz administración de hierro y ácido fólico parecen indispensables para la respuesta a la EPO endógena y a la eventual administración de EPO recombinante humana (rhuEPO).

Los estudios con dosis bajas de rhuEPO (< 500 UI/sem) mostraron una respuesta reticulocitaria, pero no un efecto sobre el número de transfusiones.

Un análisis publicado en la biblioteca Cochrane sobre administración de rhuEPO después de la primera semana (tardía) concluye que esta reduce el número de niños que reciben una o más transfusiones y el volumen total transfundido, pero que el impacto es marginal (< a 1 transfusión y a 7 ml/Kg de GR desplasmatizados). No disminuye la exposición a donantes (la mayoría de los RNPre ya había sido transfundida). Con la administración tardía, no se observó aumento en ninguna de las posibles complicaciones. Un estudio nuestro sugiere que la dosis apropiada de rhuEPO tardía es de 250 U/Kg/ 3 veces por semana.

También la biblioteca Cochrane comunica un análisis del uso precoz de rhuEPO en RNPre. Sus conclusiones son que dis-

minuye el número de niños que reciben una o más transfusiones, el volumen transfundido, y el número potencial de donantes. Sin embargo el efecto es clínicamente marginal. Se usan dosis iniciales de rhuEPO algo más altas. Según este análisis hay un significativo aumento de la incidencia de ROP de grado > 3.

Un último análisis por los mismos autores compara el efecto de la administración precoz vs tardía de rhuEPO y sugiere que no hay diferencias en la efectividad y que la administración precoz podría aumentar la incidencia de ROP.

Varios estudios incluido otro ensayo clínico nuestro sugieren que la población que podría beneficiarse más es la de pacientes más graves y más pequeños. Sin embargo esta es también más susceptible a la ROP.

Aunque los niveles bajos de hemoglobina que pueden ser tolerados por RN Pret con seguridad, son controvertidos, es importante agregar que el uso de guías estrictas para decidir que pacientes tienen verdaderos requerimientos transfusionales tienen un gran impacto en disminuir el número de transfusiones que reciben los RN Pret. Además la preparación de unidades de sangre con bolsas satélite, es altamente efectiva en disminuir la exposición a donantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Aher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006.
- Aher S, Ohlsson A. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006.
- Aher S, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006.
- Donato H, Vain N, Rendo P, et al. Effect of Early Versus Late Administration of Human Recombinant Erythropoietin on Transfusion Requirements in Premature Infants: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Pediatrics*. 2000.
- Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004.

NEUROPROTECTION

D.M. Ferriero

University of California. San Francisco. USA.

Brain injury evolves over time, often taking days or even weeks to fully develop. It is a dynamic process that involves immediate oxidative stress and excitotoxicity followed by inflammation and preprogrammed cell death. This talk will present a brief overview of mechanisms of neuroprotection in the developing brain. Although the focus is on ischemic injury, the conclusions drawn apply to any type of brain insult -epileptic seizures, trauma, or ischemia.

Strategies of neuroprotection include salvaging neurons through the use of targeted pharmacotherapies, protecting neurons through preconditioning, and repairing neurons by enhancing neurogenesis. Drug therapies and interventions like hypothermia that dampen the impact of immediate and downstream postinjury events are only modestly effective in protecting the brain from ischemic injury. In experimental models, complete or true protection can be achieved only through preconditioning, a process during which an animal de-

velops tolerance to an otherwise lethal stressor. Although of no clinical use, preconditioning models have provided valuable insight into how repair systems work in the brain. Cumulative evidence indicates that the same genes that are upregulated during preconditioning, those mediating true protection, are also upregulated during injury and repair. Specifically, hypoxic preconditioning and hypoxic-ischemic insult have been shown to induce hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) and its target survival genes, vascular endothelial growth factor (VEGF), and erythropoietin (Epo) in rodents. Of particular interest is the upregulation of Epo, a growth factor that may have therapeutic potential in the treatment of ischemic stroke. At this time, however, the postinjury enhancement of neurogenesis and angiogenesis appears to offer the best hope for long-lasting functional recovery following brain injury.

BIBLIOGRAPHY

- Ferriero DM. Protecting Neurons. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl.7):45-51.
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Roberston CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ on behalf of the CoolCap study group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia to improve neurodevelopmental outcome following neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2005;365:663-70.
- Gonzalez FF, Mu D, Chang Y, McQuillen P, Wendland M, Vexler Z, Ferriero DM. Erythropoietin Enhances Long-Term Neuroprotection and Neurogenesis in Neonatal Stroke. *Dev Neurosci*. 2007; in press.
- Sola W, Wen TC, Hamrick S, Ferriero DM. Potential for Protection and Repair following Injury to the Developing Brain: A Role for Erythropoietin? *Pediatric Research*. 2005;57:110-7.

MICROBIOLOGÍA PARA EL NEONATÓLOGO

M. de la Rosa-Fraile

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

La infección sigue siendo hoy causa muy importante de morbilidad y mortalidad en el recién nacido (RN) en especial en prematuros de muy bajo peso. Aunque se dispone de antibióticos muy efectivos, muchas veces los signos de infección en el RN son sutiles, inespecíficos y difíciles de reconocer y aun no existe ningún test de laboratorio capaz de detectar inequívocamente si la sintomatología que presenta un RN es debida a infección. El manejo óptimo del RN con un "síndrome infeccioso" dependerá de conocer si realmente estamos ante una infección y en caso de existir esta, en la identificación del microorganismo causante.

Desde la realización, hace mas de 130 años, del primer hemocultivo en un RN esta técnica sigue siendo factor clave en el diagnóstico de infección neonatal y aun es considerada como el Gold Standard en el diagnóstico de bacteriemia en el neonato. A pesar de los nuevos sistemas de lectura automática y de la mejora en los medios de cultivo, el hemocultivo en el RN y en especial en prematuros de bajo peso es una técnica que se enfrenta problemas importantes.

Para que un hemocultivo sea positivo al menos ha de existir una bacteria viable en el volumen de sangre extraído y la probabilidad de que esto suceda depende de la concentración de bacterias y del volumen de sangre cultivado probabilidad que esta definida por la distribución de Poisson. Con frecuencia el RN presenta bacteriemia de bajo nivel y ello condiciona que un mínimo de 2 ml sean necesarios para obtener un adecuado índice de positividad.

Con frecuencia la extracción de sangre directamente de un vaso en el RN es difícil y se recurre a su la obtención a través de catéteres lo que aumenta la posibilidad de contaminación con bacterias de microbiota epitelial. La bacteria que con mas frecuencia causa infección en el RN es *Staphylococcus epidermidis* pero esta bacteria es también componente habitual y abundante de la microbiota epitelial y por ello contaminante muy frecuente en los hemocultivos. Cuando se detecta un hemocultivo positivo a *S. epidermidis* hemos de decidir si estamos ante un verdadero patógeno o un contaminante. Para contestar a esta pregunta se han propuesto diversos enfoques, basados bien en la detección del mismo clon en varios hemocultivos sucesivos u obtenidos de diversas localizaciones anatómicas o bien en la rapidez en que el cultivo se detecta como positivo. Sin embargo la distinción entre verdadero patógeno o contaminante en una bacteria aislada en un hemocultivo en el RN con signos de infección continua como problema no resuelto, incluso tras la aparición de técnicas fáciles y precisas de tipado molecular.

La detección de microorganismos en sangre del RN es hoy posible con el desarrollo de las técnicas de amplificación genómica, en especial PCR. Un gran avance en la utilización de estas en clínica se ha producido con la popularización de las llamadas técnicas en tiempo real. Se han desarrollado distintos enfoques de este tipo para detección de bacterias en sangre. Todos ellos utilizan amplificación de regiones compartidas entre las bacterias (e.g. el gen 16S rRNA) y hongos que mas frecuentemente causan bacteriemia. Actualmente esta disponible comercialmente, para ser usado con el LightCycler, un sistema de kits (SeptyFast) que permite la identificación directa de las principales bacterias Gram +, Gram - y hongos causantes de bacteriemia. Aunque la información disponible no es muy extensa, sobre todo con referencia a neonatos, nuestro grupo ha evaluado el sistema en nuestro hospital con relación al hemocultivo pediátrico en la UCI neonatal encontrando resultados prometedores en la detección muy precoz de bacteriemia neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

- Brozanski BS, Jones JG, Krohn MJ, Jordan JA. Use of polymerase chain reaction as a diagnostic tool for neonatal sepsis can result in a decrease in use of antibiotics and total neonatal intensive care unit length of stay. *J Perinatol.* 2006;26:688-92.
- Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:638-80.

IS THERE A ROLE FOR INHALED NITRIC OXIDE THERAPY IN PREMATURE INFANTS?

S.H. Abman

University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Denver, Colorado USA.

Early reports of inhaled nitric oxide (iNO) therapy in near-term and term newborns with acute hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension described marked improvements in gas exchange, and subsequent multicenter, randomized trials have demonstrated that iNO decreases the need for extracorporeal life support in this population. iNO is uniquely suited for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) due to its ability to selectively dilate of

the pulmonary circulation and the absence of apparent short term toxicities when used at low doses.

Laboratory and clinical studies have also shown that in addition to its effects on reducing pulmonary artery pressure, other beneficial effects of iNO may include improvements in ventilation/perfusion matching, decreasing lung inflammation and oxidant stress, and favorably modulating angiogenesis and growth in the immature lung. As a result, in addition to considerable interest in the potential role of iNO in premature newborns to acutely improve cardiopulmonary function, iNO may also serve to modulating the severity of lung injury and reduce long-term respiratory morbidities. However, persistent concerns about potential toxicity have limited the use of iNO in premature newborns to controlled, clinical trials.

The results of recent clinical trials have helped to more clearly define the potential role of iNO in the premature newborn with respiratory failure, particularly as it relates to the prevention of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and its effects on brain injury. The effects of iNO in the premature newborn may be dependent on the timing, dose, and duration of therapy, and the nature of the underlying disease. The available evidence from clinical trials suggests that low-dose iNO may be safe and effective in reducing the risk of death/BPD for a subset of premature newborns, in particular infants with birth weights > 1000 g. A neuroprotective effect of iNO has been demonstrated in large multicenter, randomized controlled trials, but the relationship of disease severity and intracranial hemorrhage or PVL risk is uncertain. Treatment of premature newborns with respiratory failure between 7-14 days after birth appears to be safe and effective in reducing the incidence of BPD. Currently, an industry (iNO Therapeutics) sponsored trial of low dose iNO in premature newborns is underway in Europe (n = 428). The results of this trial will provide more information about the safety and efficacy of iNO in this population. Indeed, if neuroprotection and/or BPD reduction with early iNO treatment are confirmed in this study, and long term follow-up studies describe lasting neurodevelopmental benefit, then routine use of iNO in premature newborns should gain regulatory approval. Meta-analysis of these clinical trials will follow, but should be limited to studies that were properly masked and designed to effectively measure relevant outcomes. Finally, early concerns about the potential adverse effects of iNO on surfactant function and PDA risk have been effectively eliminated with the cumulative results of clinical trials, however, routine use of iNO in premature newborns should await the results of follow-up studies from the largest clinical trials, and the results of the ongoing European trial.

BIBLIOGRAPHY

- Kinsella JP, Abman SH. Inhaled NO in the premature newborn. *J Pediatr.* 2007;151:10-15.

SEPSIS NOSOCOMIAL. EXPERIENCIA DEL GRUPO DE HOSPITALES CASTRILLO

B. Fernández Colomer; G.D. Coto Cotallo y J. López Sastre
Hospital Universitario Central de Asturias

El Grupo de Hospitales Castrillo está trabajando en el estudio de las infecciones en el periodo neonatal desde hace más de una década. Está integrado por una red de 35 Servicios de

Neonatología repartidos a lo largo de la geografía española y coordinado desde el Hospital Universitario Central de Asturias. La principal línea de trabajo se centra en el estudio de la sepsis neonatal y en este sentido han sido publicados diversos trabajos.

El concepto de sepsis neonatal está sometido a revisión en los últimos años sin que, hasta el momento, exista un consenso internacional para definir esta patología, si bien en la actualidad la mayoría de los estudios define la sepsis neonatal como el síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica junto con alteraciones biológicas y confirmado por uno o más hemocultivos positivos a bacterias, virus u hongos.

La mayoría de los autores clasifican la sepsis neonatal según la edad a la que se inicie la clínica en: "sepsis de comienzo precoz" cuando la clínica se inicia en los 3-6 primeros días de vida, y en "sepsis de comienzo tardío" cuando comienza después. Sin embargo el Grupo de Hospitales Castrillo ha elaborado una nueva clasificación de la sepsis neonatal basada en el mecanismo de transmisión, diferenciando las "sepsis de transmisión vertical" causadas por microorganismos procedentes del canal vaginal que contaminan al feto por vía ascendente o por contacto en el momento del parto; las "sepsis de transmisión nosocomial" producidas por patógenos procedentes del entorno hospitalario y que contaminan al niño por contacto del personal sanitario (manos contaminadas) o material de diagnóstico y tratamiento contaminado, y las "sepsis comunitarias" a partir de microorganismos procedentes del entorno domiciliario que son muy infrecuentes.

Está bien establecido que la incidencia de sepsis neonatal es inversamente proporcional al peso y a la edad gestacional, pero en la sepsis nosocomial influyen también una serie de factores de riesgo, que pueden ser controlados a través de estrategias que implementen "buenas prácticas de actuación médica" para disminuir la incidencia y mortalidad y el elevado consumo de recursos sanitarios provocado por esta patología. La sepsis nosocomial afecta al 15-20% de los RNMBP (recién nacidos de muy bajo peso) pudiendo alcanzar el 50% cuando se trata de recién nacidos con peso inferior a 1000 g. Además se considera responsable del 50% de los exitus que se producen después de la 1ª semana de vida en los RNMBP.

Entre los patógenos responsables de sepsis nosocomial destaca como más frecuente el estafilococo coagulasa negativo (CoNS) que por sí solo es responsable del 40-50% de las mismas. Entre los Gram-negativos destacan como más frecuentes las enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*) y *Pseudomonas*, que asocian mayor mortalidad. Las sepsis de origen fúngico son producidas en su mayoría por distintas especies de *Candida* y ocurren sobre todo en RNMBP sometidos a antibioterapia previa prolongada.

No existe un tratamiento empírico consensuado de la sepsis nosocomial neonatal y los regímenes de antibioterapia difieren mucho entre hospitales, aunque generalmente asocian un antibiótico frente a CoNS y otro frente a Gram-negativos, sin tener en cuenta, en ocasiones, el riesgo de generar resistencias bacterianas por el uso indiscriminado de determinados antibióticos. Existen además controversias en la interpretación del CoNS como causante de sepsis cierta o contaminante, en la necesidad de retirar el catéter central y en la duración de la antibioterapia. Para el tratamiento de la candidiasis se emplea

anfotericina B que sigue siendo el antifúngico de elección, con el creciente empleo actualmente de las nuevas formulaciones lipídicas con menor nefrotoxicidad.

En nuestra ponencia se presentan los resultados obtenidos por el Grupo de Hospitales Castrillo en dos estudios colaborativos multicéntricos. El primero de ellos se refiere a las sepsis nosocomiales observadas entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 1997, cuyos resultados ya han sido publicados, aunque aquí nos referiremos únicamente a los hallazgos observados en los RNMBP. El segundo estudio se inició en el año 2005 y se presentan los resultados preliminares de los dos años que lleva el estudio (2005-2006).

BIBLIOGRAFÍA

- Aly H, Herson V, Duncan A, et al. Is bloodstream infection preventable among premature infants? A tale of two cities. *Pediatrics*. 2005;115(6):1513-8.
- Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimen for suspected late onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;20:CD004501.
- López Sastre J, Pérez Solís D. Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:525-8.
- Saiman L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18:101-6.
- Schwab F, Geffers C, Barwolff S, Ruden H, Gastmeier P. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. *J.Hosp.Infect*. 2007;65:319-25.

OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA. ECMO

M. Sánchez Luna

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es una forma de soporte vital extracorpóreo (ELS) que tiene por objeto sustituir de forma completa o parcial las funciones cardio-respiratorias. Este soporte cardiorrespiratorio puede ser total o parcial según las necesidades y su uso es poco prolongado en el tiempo, normalmente días o unas pocas semanas.

En general el uso de ECMO se reserva para aquellas situaciones reversibles con fallo respiratorio o cardio-respiratorio severo con falta de respuesta al tratamiento convencional o respuesta insuficiente. Cuando el fallo es respiratorio y el gasto cardíaco está asegurado y por lo tanto sólo es necesario sustituir el intercambio gaseoso se puede emplear ECMO como pulmón artificial asegurando el propio paciente el transporte de oxígeno. En otros casos es preciso mantener el transporte de oxígeno, ya que el fallo es predominantemente de bomba, es en estos casos en los que el ECMO funciona como pulmón y corazón artificial.

Aún cuando hace años el tratamiento con ECMO llegó a estar cuestionado por los riesgos de las posibles complicaciones asociadas a él, existe suficiente evidencia científica que demuestra como en situaciones de gravedad en las que la respuesta al tratamiento convencional es insuficiente o ineficaz la ECMO es capaz de aumentar la supervivencia sin incrementar las secuelas.

Es interesante ver como en los últimos años la proporción de pacientes neonatales ha ido disminuyendo a favor de los pacientes pediátricos y a su vez el ECMO respiratorio ha ido perdiendo protagonismo siendo el ECMO cardíaco una indicación cada vez más frecuente.

Probablemente la incorporación de nuevas terapias al tratamiento del fallo respiratorio hipoxémico ha ido mejorando la respuesta de la terapia convencional y disminuyendo la necesidad de ECMO.

Probablemente también son más graves los pacientes que ahora necesitan ECMO por insuficiencia respiratoria que hace unos años lo que supone una reducción en la supervivencia global. Sabemos que el empleo de ONi reduce en un 40% la necesidad de ECMO en el fallo respiratorio hipoxémico del recién nacido casi a término. Sin embargo un 60% o no responden o son respondedores transitorios que finalmente necesitan tratamiento con ECMO.

Tradicionalmente la indicación establecida para ECMO de causa respiratoria en el RN ha sido alcanzar de forma mantenida un grado severo de insuficiencia respiratoria documentada por un Índice de Oxigenación (IO) superior a 40.

Esta indicación se basa en estudios muy anteriores al empleo de nuevas modalidades de tratamiento convencional como son la ventilación de alta frecuencia (VAF), el uso de surfactante pulmonar y sobre todo el empleo de óxido nítrico.

Existen dudas de que haya que seguir manteniendo estos mismos criterios para indicar el tratamiento con ECMO en un paciente que no ha respondido al tratamiento convencional bien aplicado y que incluya estos (VAF, NOi).

La indicación por la que un RN puede necesitar ECMO y su respuesta final al tratamiento no sólo depende del grado de insuficiencia respiratoria sino de la etiología.

Así los pacientes con enfermedades sistémicas graves y que asocian fallo multisistémico como el shock séptico y los cuadros severos de hernia diafragmática congénita son los que tienen un peor pronóstico.

En cuanto al creciente incremento en el empleo de ECMO por indicación cardíaca es muy probable que el empleo cada vez más precoz de cirugía correctora de cardiopatías congénitas complejas en el período neonatal tenga un peso importante.

Debido a la gravedad de la situación en la que está el paciente cuando se indica su tratamiento con ECMO y su enfermedad de base, es también peor en general la respuesta y la supervivencia final. Sin embargo son muchas las situaciones en las que el tratamiento con ECMO beneficia la evolución de estos pacientes, no sólo tras la cirugía cardíaca sino durante la fase de estabilización quirúrgica o durante el diagnóstico.

Finalmente y aún cuando cada vez los sistemas y equipos empleados ofrecen más sencillez en su manejo y seguridad para el paciente, el tratamiento con ECMO es complejo y sólo debería ser realizado en unidades que por sus características dispongan de la posibilidad de mantener un grado suficiente de adiestramiento y experiencia que no agrave aún más la evolución de los pacientes que pueden requerir ECMO por un empleo inadecuado del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- ECMO Registry of the Extracorporeal Life Support Organization, Ann Arbor, Michigan, July 2007.
- Hintz SR, Suttner DM, Sheehan AM, Rhine WD, Van Meurs KP. Decreased use of neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): how new treatment modalities have affected ECMO utilization. *Pediatrics*. 2000;106:1339-43.
- Kossel H, Bauer KH, Kewitz G, Karaca S, Versmold H. Do we need new indications for ECMO in neonates pretreated with high-frequency ventilation and/or inhaled nitric oxide? *Intensive Care Med*. 2000;26:1489-95.

Metha U, Laks H, Sadeghi A, Marelli D, Odum J, Alejos J, Kim M, Atkinson J, Bui KM. Extracorporeal Membrane Oxygenation for cardiac support in pediatric patients. *Am Surg*. 2000;66:879-86.

Sánchez Luna M, Valls-i-Soler A, Moreno Hernando. Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO). Indicaciones y guías para el contacto con una unidad de ECMO. *An Esp Ped*. 2002;57(1):51-4.

ETHICAL AND MEDICAL ASPECTS RELATED TO EXTREME PREMATURITY

A. Papageorgiou

McGill University, Montreal, Canada

The contemporary interest in bioethics is the result of progress in medicine. We are now increasingly facing philosophical, ethical moral and financially-related problems. From fetal rights to caring for extremely premature infants, the severely damaged or chromosomally abnormal newborn, to the questions raised by artificial insemination, human experimentation and mother surrogates.

We are constantly confronted in our daily practice with moral problems. The way in which we tackle these difficulties may depend on our understanding of medical ethics.

The term "medical ethics" is used in a variety of ways. In its narrowest sense, it refers to a body of codes of conduct developed by the medical profession. The Hippocratic Oath is an example of the ancient origins of this endeavour.

Medical ethics, in a wider sense, is bioethics – that is a systematic reflection on what is right and wrong in the practice of medicine.

A single conflict has characterized the field of medical ethics throughout history: the tension between lay persons and physicians relating to decision making.

It is also important to realize that the field of bioethics is not only under the influence of medicine – its traditions and its developments – but it is also affected by other changing forces such as public reputation, political ideologies and economic conditions.

At the threshold of viability, critical decisions have to be made often without much time for extensive consultation between physicians and parents. The decision whom to resuscitate and to whom to provide prolonged neonatal intensive care remains one of the most difficult decisions in the practice of neonatology. With a dramatic improvement in the survival of infants born between 23 and 26 weeks of gestation, survival is not any more a "medical miracle" but a reality that needs to be evaluated with all its long term potential implications for parents and society at large. It is unfortunately clear that at the lowest limits of viability, survival is often associated, for a large number of infants, with significant short and long term complications. Hence, it is of paramount importance that extensive consultation between parents and physicians take place prior to delivery. This is possible in the majority of situations.

Data presented to the parents on survival and potential complications should reflect local epidemiological information and not general statistics because the expertise and outcomes differ considerably from one country to another and from one institution to another, as do medical, social, cultural and economic factors.

The legal implications of poor communication between parents and physicians cannot be understated. According to local data, parental decision for full medical intervention can vary

widely between 23 and 26 weeks of gestation. It is also evident that differences in physicians' personal beliefs can seriously impact on parental decision.

However, the prevailing view is that treatment decisions at the very limit of viability, when the outcome is uncertain or ambiguous, should be the prerogative of those who bear the responsibility for the infant – the parents. On the other hand, the physician's responsibility is to protect the life of an infant from unreasonable demands from the parents and to work in the best interest of that infant.

At the very end, effective communication between obstetrics, neonatology and parents can prevent conflicts and suffering.

NEONATAL PAIN

G.A. Gregory

University of California, San Francisco.

Infants have the neuro-anatomic and neuro-endocrine capacity for perceiving pain. There are short-term and long-term effect of pain in children. For example, neonates who undergo many painful procedures in the ICN will have increased responses to pain during vaccination. Therefore neonatal pain must be assessed and treated. Anyone who has cared for a 26-week gestation neonate knows that they respond to pain. Premature neonates usually respond to tissue injury by specific behavior, and by anatomic, hormonal, and metabolic signs of stress. However, these infants may not respond to painful stimuli. If the stimulus should be painful treat it as pain. Some patients have over 7000 painful procedures before they leave the NICU. They usually respond to pain by a heart rate increase, paleness, dusky skin, cyanosis, splayed fingers and extended arms and legs, frantic movement or limpness, grimacing, eye aversion, and sighing. They demonstrate a stress response, including release of catecholamines, corticosteroids, growth hormone, and glucagon. Fat, protein, and carbohydrates are broken down. The positive side of stress is that it maintains arterial pressure, cardiac output, and tissue oxygen delivery.

During painful stimuli there is a difference in blood flow to the two hemispheres of the brain. The total flow to both sides of the brains of male infants is greater than that of female infants for unknown reasons. In the ICN males receive more narcotics and sedatives than females. Is the difference in medication administration due to female infants having less pain? This is not known. In animals repetitive inflammatory pain causes cortical cell death and NMDA receptor-mediated excitotoxicity. There are long-term changes in these animals when they reach adulthood. Interestingly, treatment of neonates with continuous infusion of narcotics does not reduce the incidence of CNS hemorrhage, periventricular leukomalacia, or death.

Neonates who undergo surgery, must be anesthetized. However, the anesthetic requirement of premature infants is less than that of term neonates and infants. Failure to provide adequate anesthesia results in a stress response and release of catecholamines, growth hormones, and cortisol. The concentrations of catecholamines, glucose, lactate and pyruvate in the blood increase. There are suggestive data that the incidence of ICH and of death is greater if premature infants are inadequately anesthetized.

Adequate anesthesia can be accomplished with large doses of narcotics, inhaled anesthetics, or a combination of both. It

should be remembered that the elimination half-life of narcotics is much longer in neonates and that some of the breakdown products of narcotics have potent narcotic effects.

BIBLIOGRAPHY

- Anand KJS. Pain assessment in preterm neonates. *Pediatrics*. 2006;119:605.
 Aranda JV, et al. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Therapeutics* 2005;27:877.
 Grunau RE, et al. Long-term consequences of pain in human neonates. *Seminars in fetal and neonatal medicine*. 2006;11:268.

ALIMENTACIÓN EN EL RN DE MUY BAJO PESO: NUEVAS PERSPECTIVAS

R. Uauy y P. Mena

Universidad de Chile

Cubrir las necesidades nutricionales de los recién nacidos prematuros continúa siendo un desafío para los neonatólogos y otros especialistas involucrados en el cuidado de este grupo. Los avances en el área de la neonatología ocurridos durante las últimas tres décadas han permitido mejoras significativas en la sobrevivencia de los más pequeños e inmaduros generando una creciente demanda por: a. Conocimientos en las funciones nutricionales que provean los fundamentos científicos necesarios para desarrollar prácticas clínicas que permitan el manejo y la nutrición óptima del neonato de muy bajo peso al nacer (MBPN, < 1500 g) y del extremo bajo peso al nacer (EBPN, < 1000 g); b. Definir a través de estudios clínicos controlados la seguridad y efectividad de las diferentes modalidades de alimentación que permitan establecer prácticas basadas en la mejor evidencia disponible.

La nutrición en las etapas iniciales de la vida se reconoce no solo por su papel en mejorar la sobrevivencia neonatal, potenciar el crecimiento y desarrollo mental durante la infancia, sino también como un factor condicionante de la salud del individuo a lo largo de su vida. Es sabido que los RN con MBPN que evidencian pobre crecimiento intrahospitalario tienen mayor prevalencia de alteraciones del neurodesarrollo. Lograr un crecimiento apropiado no es una tarea fácil debido a las necesidades especiales de los prematuros por la inmadurez del tracto gastrointestinal, dificultades en la adaptación metabólica y las condiciones médicas concomitantes que los afectan. Un alto porcentaje de RN de MBPN que se encuentran bajo el P₅₀ para peso, talla y perímetro cefálico a las 34-36 semanas. Estudios recientes que relacionan la nutrición en etapas tempranas de la vida con enfermedades en la vida adulta. La presencia de retardo del crecimiento intrauterino se ha relacionado con un incremento en la incidencia de enfermedades crónicas en la vida adulta. Los mecanismos condicionantes de la mencionada asociación no han sido claramente definidos.

IMPACTO DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (TRA) EN LA SALUD DEL RECIÉN NACIDO

F. Cabañas y A. Pellicer

Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid y Departamento de Pediatría y Neonatología, Hospital Quirón Madrid.

En el momento actual se estima que más de 100.000 niños nacen anualmente en el mundo con la ayuda de cualquiera

de las técnicas vigentes de fecundación in vitro (FIV). Desde el punto de vista de la salud del niño, las principales incertidumbres radican en posibles alteraciones en el neurodesarrollo y en la neuroconducta. La primera consecuencia de las TRA ha sido el incremento de la gestación múltiple, estimándose en la actualidad que más del 70% de los embarazos gemelares y el 99% de las gestaciones de mayor orden son consecuencias de los tratamientos de infertilidad. Los principales riesgos que afectan al feto y a los recién nacidos producto de embarazos múltiples son la prematuridad y la zigosis. Los riesgos de los recién nacidos atribuibles a la prematuridad son similares para las concepciones dizigóticas y gestaciones únicas. Por otro lado desde que Lancaster en 1987, señalara la posibilidad de un riesgo incrementado de espina bífida y de transposición de grandes vasos tras FIV, numerosas publicaciones han reportado datos acerca de la asociación entre malformaciones congénitas y anomalías cromosómicas y la FIV. Sin embargo el debate sigue abierto, ya que en general la metodología no ha sido la más adecuada, y los estudios no han tenido potencia para controlar los factores de confusión. Desde el punto de vista molecular, se ha detectado la existencia de microdelecciones en el cromosoma Y en un 3-15% de los varones con muy bajo recuento espermático o azoospermico, así como la transmisión de éstas anomalías. La detección de estas alteraciones ha tenido un gran impacto, ya que la inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI) confiere el riesgo de transmitir a la descendencia el mismo defecto, con una traducción clínica variable. Recientes comunicaciones han asociado las TRA con síndromes causados por anomalías de la impronta genómica (imprinting). Así han sido reportados pacientes con Síndrome de Angelman y Beckwith-Wiedemann tras ICSI. A pesar de que esta posibilidad es muy plausible biológicamente, necesita ser estudiadas en profundidad antes de establecerse una conclusión final. El diagnóstico genético preimplantatorio ha empezado a ser una herramienta muy necesaria en los servicios que realizan TRA, y es muy posible que esta debiera realizarse de manera sistemática, dado los riesgos comentados. Por último se ha establecido una asociación entre TRA y cáncer, posiblemente en relación con la exposición prenatal a medicaciones utilizadas en la gestación temprana con una potencial acción carcinógena. Sin embargo, y a pesar del incremento en los factores de riesgo de morbilidad que hemos expuesto, la gran mayoría de los niños nacidos tras FIV presentan un desarrollo normal y aparentan ser físicamente sanos. Aunque algunos estudios han señalado una asociación positiva entre malformaciones congénitas y TRA, la mayor parte de los estudios han sido observacionales, y en general con criterios inconsistentes tanto para el seguimiento como para la definición de anomalías. Además no han tenido en cuenta la heterogenicidad causal de la infertilidad ni la variabilidad de los regímenes de TRA y sus múltiples variables técnicas. Por todo ello se requieren estudios epidemiológicos prospectivos, cuidadosamente diseñados con adecuadas poblaciones de control. Hasta que se disponga de estos datos, debería ofrecerse a los candidatos a TRA, una información adecuada, con los riesgos potenciales, para así tomar una decisión debidamente informada.

ESTRÉS PERINATAL Y DESARROLLO CEREBRAL

M.R. Rogido

Atlantic Neonatal Research Institute. EE.UU.

Los avances en medicina perinatal resultan en una mejor la sobrevivencia de recién nacidos. Sin embargo, muchos sobreviven con secuelas neurológicas aún cuando no hayan tenido lesión intracraneana evidente. El cerebro humano sufre importantes procesos de desarrollo durante la vida fetal. En un bebé prematuro este desarrollo ocurre en la UCIN donde deben soportar procedimientos dolorosos y estresantes. Se ha postulado que estas alteraciones del neurodesarrollo podrían deberse a la exposición del cerebro inmaduro a condiciones de dolor y estrés.

El estrés es una constante en nuestras vidas, necesario para la adaptación y supervivencia. La respuesta del organismo al estrés se genera en la interacción de estructuras de integración del cerebro, en particular el hipotálamo, núcleo periventricular, amígdala y sustancia gris periacueductal. La estimulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) produce hormona liberadora de corticotrofina, ACTH y secreción de corticoides, los que a su vez ejercen un control inhibitorio sobre los receptores centrales inhibiendo la respuesta hormonal al estrés y restaurando el estado de equilibrio.

Las hormonas del eje HHA tiene un rol protector en la adaptación al estrés pero una activación sostenida o desequilibrada ejerce efectos dañinos en un organismo. Así como el síndrome de adaptación general desencadena cambios de conducta, fisiológicos y bioquímicos, las células individuales responden a situaciones de estrés activando sistemas de segundo mensajero, desencadenando mecanismos de respuesta, algunos de los cuales intervienen en el proceso de muerte celular.

Por ejemplo, a pesar de que los corticoides secretados en respuesta al estrés aumentan la formación de ciertos tipos de memorias, el estrés prolongado puede inhibir otras formas de memorias y aún causar su pérdida debido a daño del hipocampo. El estrés prolongado suprime la neurogénesis en el hipocampo y puede causar atrofia neuronal.

El cerebro en desarrollo es exquisitamente sensible a perturbaciones mínimas del ambiente incluyendo situaciones de estrés prenatal y perinatal. Existe evidencia de que en la progenie de ratas que sufren estrés durante la gestación el eje HHA resulta alterado. Existe controversia dependiendo de los modelos experimentales, esto ha llevado a la elaboración de diferentes paradigmas. Varios estudios reportan altos niveles de glucocorticoides circulantes en condiciones basales en animales adultos expuestos a estrés en útero y respuestas más robustas y prolongadas que en el grupo control ante una variedad de condiciones estresantes.

En animales recién nacidos intervenciones tales como tocarlos o separarlos de la madre por periodos breves produce efectos profundos en las respuestas neuroendocrinas y de comportamiento en respuesta al estrés. Si estas intervenciones se repiten se observan alteraciones en los receptores a glucocorticoides, disminución de la respuesta al estrés y una protección relativa contra muerte neuronal y alteraciones del aprendizaje con la edad adulta. Sin embargo, Hsu demostró que cuando a estos animales se los toca repetidamente durante el periodo neonatal tienen cambios permanentes en el receptor GABA del hipocampo luego de sólo dos episodios de

separación materna y muestran actividad aumentada en respuesta al estrés.

Cambios en el cuidado brindado por la madre y no la intervención en sí, parece ser un factor crítico en las respuestas al estrés.

Comprender los mecanismos de respuesta al estrés del cerebro inmaduro nos permitirá mejorar el cuidado neonatal para disminuir la exposición de estos bebés al estrés. Mientras tanto, la aplicación de cuidados centrados en el neurodesarrollo

reduce los estímulos estresantes y podría resultar en mejores resultados a largo plazo en estos recién nacidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Als y col. Pediatrics. April 2004.
- Caldji. Neurosychopharmacology. 2000;22:219-29.
- Hsu y col. PNAS. oct 2003.
- Ladd. Prog Brain Res. 2000;122:81-103.
- Meaney. Science. 1988;239:766-8.

