

Estrategias de Protección del Cerebro del Prematuro

Dr. Mauricio Marín Rivera

Servicio Neonatología

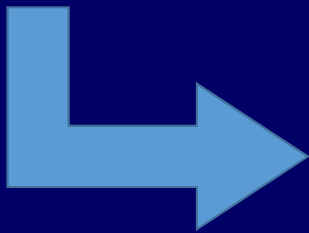
Hospital Puerto Montt

Esquema

- Conceptos de
 - Hemorragia Intraventricular
 - Leucomalacia periventricular
 - Parálisis Cerebral
- Estrategias para prevenir daño cerebral
 - Previo al parto
 - Durante el parto
 - Posterior al parto

Hemorragia Intraventricular

- La Hemorragia Intraventricular (HIV) es una complicación del RNPT
- Se origina en la matriz germinal subependimaria, irrigada por una red de vasos poco diferenciados sin membrana basal



Frágil y vulnerable a inestabilidad hemodinámica del flujo sanguíneo cerebral y a variaciones de la presión arterial

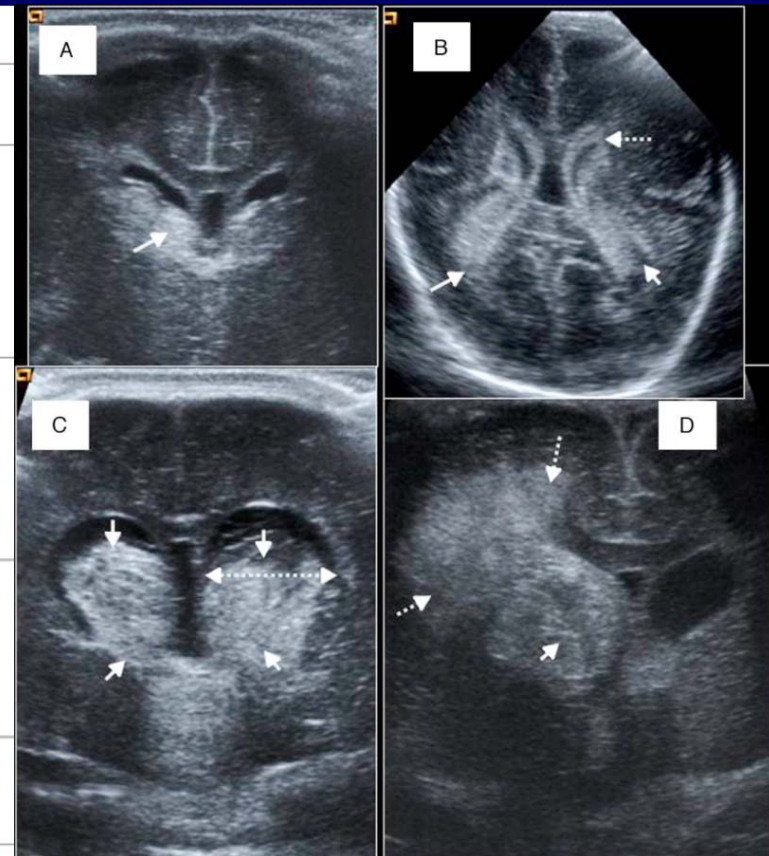
Hemorragia Intraventricular

- Incidencia:
 - Menores de 1500 g: 20%. Hasta un 45% en RN entre 500 y 750 g
- Consecuencias
 - Matriz germinal contiene células migratorias que dan origen a neuronas y células gliales de la corteza y ganglios basales
 - Infarto Hemorrágico Periventricular: De origen venoso, asociado a HIV severa
 - Hidrocefalia post-hemorrágica: Más común en hemorragias severas
 - Leucomalacia Periventricular

Clasificación

Clasificación de severidad de la hemorragia de la matriz germinal en prematuros (Papile)

Grado	Hallazgos ecográficos	Frecuencia
I	Hemorragia de la matriz germinal sin, o con mínima hemorragia intraventricular, <10% del área ventricular en visión parasagital.	40%
II	Hemorragia intraventricular de 10%–50% del área ventricular en visión parasagital, sin dilatación ventricular.	20%
III	Hemorragia intraventricular de >50% del área ventricular en visión parasagital, con dilatación ventricular.	25%
IV	Hemorragia parenquimatosa	15%



Hemorragia Intraventricular

- Asociada con:
 - Trastorno aprendizaje y conducta
 - Bajo CI 8 - 9 años
 - Problemas auditivos y visuales
 - Hidrocefalia
 - Parálisis cerebral

Hemorragia Intraventricular

- Momento Aparición
 - 50% en las primeras 24 horas
 - 90% en las primeras 72 horas
 - $\approx$ 100% en los 10 primeros días

Hemorrhagia Intraventricular

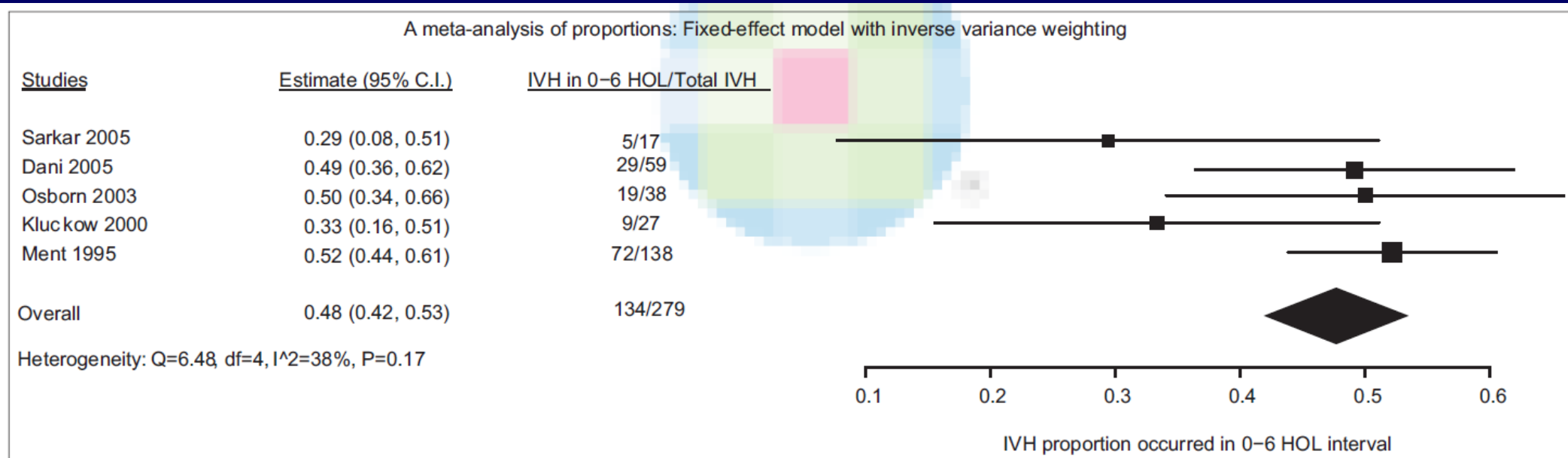


Figure 3: Forest plot of intraventricular hemorrhage proportion occurred during 0-6 h of life interval in very low birth weight neonates

Sameer Yaseen Al-Abdi et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Timing of Early Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates: Clinical and Research Implications. Journal of Clinical Neonatology | Vol. 3 | Issue 2 | April-June 2014

Leucomalacia Periventricular

- Lesión de la sustancia blanca dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales y sus regiones adyacentes
- Diagnosticada:
 - Ecografía cerebral
 - Resonancia Magnética de Cerebro



Kersbergen KJ, et al. Corticospinal Tract Injury Precedes Thalamic Volume Reduction in Preterm Infants with Cystic Periventricular Leukomalacia. J Pediatr. 2015;167(2):260-268

Leucomalacia Periventricular

- Fisiopatología multifactorial:
 - Isquemia-Hipoxia
 - Áreas de vascularización terminal (territorios limítrofes) muy sensibles a cambios en PA
 - Autorregulación del flujo cerebral inmadura → pasiva
 - Pre-oligodendrocitos deficientes en enzimas anti-oxidantes → vulnerables al daño por radicales libres

Kersbergen KJ, et al. Corticospinal Tract Injury Precedes Thalamic Volume Reduction in Preterm Infants with Cystic Periventricular Leukomalacia. J Pediatr. 2015;167(2):260-268

Leucomalacia Periventricular

- Se produce una necrosis con la subsecuente formación de quistes y gliosis difusa
- Tipos:
 - Quística: Necrosis focal macroscópica que determina formación de quistes
 - No Quística: Necrosis focal microscópica que evoluciona con pequeñas cicatrices gliales
 - Gliosis difusa, sin necrosis

Leucomalacia Periventricular

- Asociada a alteraciones:
 - Sensoriales
 - Conductuales
 - Cognitivas
 - Parálisis cerebral (Diplejía espástica)
- Mayor incidencia a menor edad gestacional

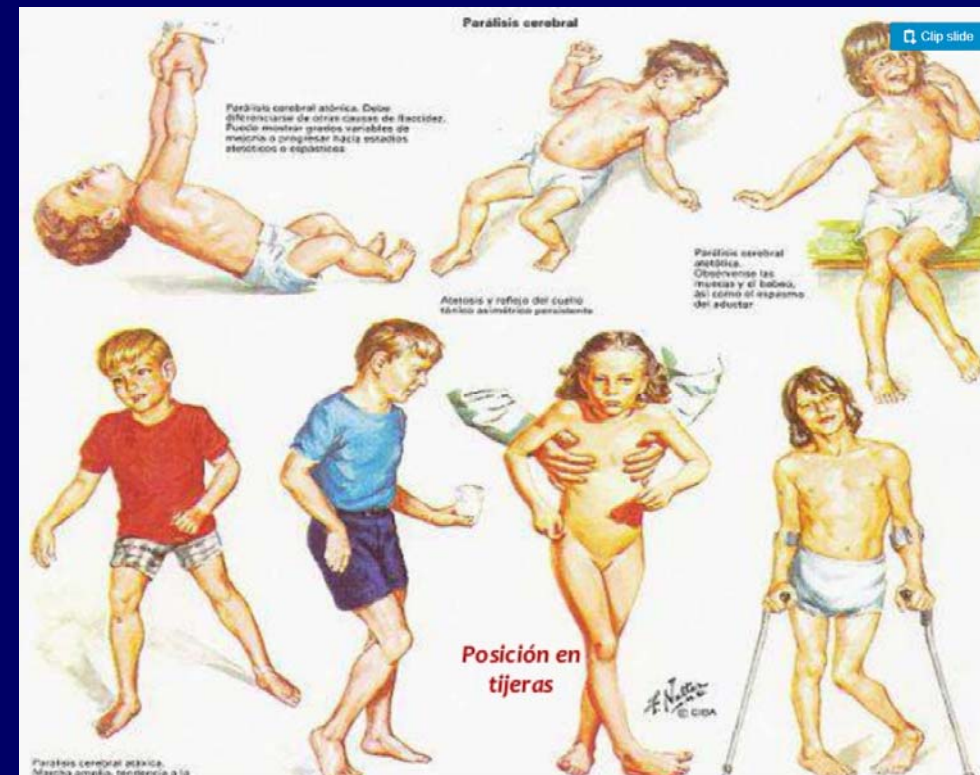
Kersbergen KJ, et al. Corticospinal Tract Injury Precedes Thalamic Volume Reduction in Preterm Infants with Cystic Periventricular Leukomalacia. J Pediatr. 2015;167(2):260-268

Parálisis Cerebral

- Grupo de trastornos del control del movimiento y la postura, no progresivos, que ocurren por una injuria sostenida en etapas precoces del desarrollo del sistema nervioso, esto es dentro de los primeros 5 años de vida

Parálisis Cerebral

- Clasificación:
 - Parálisis cerebral espástica
 - o Hemiplejía
 - o **Diplejía espástica**
 - o Cuadriplejía
 - o Hemiplejía doble espástica
 - Parálisis cerebral diskinéica
 - Parálisis cerebral mixta
 - Parálisis cerebral atáxica



INTERVENCIONES ANTENATALES

- 1) Traslado a Centro Terciario In-útero
- 2) Esteroides Antenatales
- 3) Sulfato de Magnesio
- 4) Prevenir Corioamnionitis y Sepsis Inicio Precoz

Kersbergen KJ, et al. Corticospinal Tract Injury Precedes Thalamic Volume Reduction in Preterm Infants with Cystic Periventricular Leukomalacia. J Pediatr. 2015;167(2):260-268

Traslado Previo a Parto a Centro Terciario

- Mortalidad para prematuros extremos es menor en centros de derivación terciarios
- Transporte dentro de las primeras 48 horas se asociada a mayor tasa de HIV
- RN's nacidos en centros terciarios tienen significativamente menor morbimortalidad que los RN's trasladados

Charlotte L Lea et al. Protecting the premature brain: current evidence based strategies for minimising perinatal brain injury in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;102:F176–F182

Esteroides Antenatales

- Beneficio secundario a vasoconstricción de vasos cerebrales, efecto antiinflamatorio, mayor estabilidad cardiovascular y menor compromiso respiratorio
- Disminuye además retardo en el desarrollo psicomotor (3 años), parálisis cerebral (2 y 6 años) y mejora habilidades cognitivas en comparación a niños que no recibieron

Esteroides Antenatales

Table 1 Impact on rates of adverse neurodevelopmental outcome for specified interventions

Intervention	Outcome affected	Risk adjustment
Antenatal steroids	IVH (all grades)	RR 0.54 (0.43–0.69) ¹¹
	Developmental delay (3 years)	RR 0.49 (0.24–1.00) ¹¹
	CP (all severities 2–6 years)	RR 0.60 (0.34–1.03) ¹¹
Magnesium sulfate in labour	CP (all severities 12–24 months)	RR 0.68 (0.54–0.87) ¹⁹
	CP (severe and moderate 12–24 months)	RR 0.64 (0.44–0.92) ¹⁹
	Gross motor dysfunction (18–24 months)	RR 0.61 (0.44–0.85) ¹⁹
Deferred cord clamping	IVH (all grades)	RR 0.59 (0.41–0.85) ²⁰
	Gross motor dysfunction (18–22 months)	OR 0.32 (0.10–0.90) ²¹
Caffeine	CP (all severities 12–22 months)	AOR 0.58 (0.39–0.87) ²²
	Cognitive delay (18–22 months)	AOR 0.81 (0.66–0.99) ²²
Prophylactic indomethacin	IVH (Grades 3 and 4)	RR 0.66 (0.53–0.82) ²³
	Ventriculomegaly, PVL or other white matter echo-abnormalities	RR 0.80 (0.65–0.97) ²³
Volume ventilation	PVL and IVH (Grades 3 and 4)	RR 0.48 (0.28–0.84) ²⁴

AOR, adjusted OR; CP, cerebral palsy; IVH, intraventricular haemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; RR, relative risk.

Charlotte L Lea et al. Protecting the premature brain: current evidence based strategies for minimising perinatal brain injury in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;102:F176–F182

Esteroides Antenatales

- Beneficios en el RN con mínimos riesgos para la madre si el parto es dentro de 7 días de un curso de esteroides
- Dosis de refuerzo si el parto no se produce dentro de 7 días
- Dosis repetidas disminuyen patología respiratoria, pero pueden provocar RN con menor peso y CC al nacer → Precaución múltiples dosis

Esteroides Antenatales

- Beneficiosos para prevenir HIV en >23 sem. En 22 sem, sólo muerte y NEC
- Una proporción muy baja de los prematuros de 23 sem recibe tratamiento

Sulfato de Magnesio

- Reducción en la incidencia de IVH y parálisis cerebral a los 12 y 24 meses en RN de madres que recibieron sulfato de magnesio
- Efectos:
 - Bloquea liberación excesiva de glutamato reduciendo exitotoxicidad y muerte celular
 - Modula los efectos de citoquinas pro-inflamatorias
 - Estabiliza presión arterial y perfusión cerebral

Charlotte L Lea et al. Protecting the premature brain: current evidence based strategies for minimising perinatal brain injury in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;102:F176–F182

Sulfato de Magnesio

Table 1 Impact on rates of adverse neurodevelopmental outcome for specified interventions

Intervention	Outcome affected	Risk adjustment
Antenatal steroids	IVH (all grades)	RR 0.54 (0.43–0.69) ¹¹
	Developmental delay (3 years)	RR 0.49 (0.24–1.00) ¹¹
	CP (all severities 2–6 years)	RR 0.60 (0.34–1.03) ¹¹
Magnesium sulfate in labour	CP (all severities 12–24 months)	RR 0.68 (0.54–0.87) ¹⁹
	CP (severe and moderate 12–24 months)	RR 0.64 (0.44–0.92) ¹⁹
	Gross motor dysfunction (18–24 months)	RR 0.61 (0.44–0.85) ¹⁹
Deferred cord clamping	IVH (all grades)	RR 0.59 (0.41–0.85) ²⁰
	Gross motor dysfunction (18–22 months)	OR 0.32 (0.10–0.90) ²¹
Caffeine	CP (all severities 12–22 months)	AOR 0.58 (0.39–0.87) ²²
	Cognitive delay (18–22 months)	AOR 0.81 (0.66–0.99) ²²
Prophylactic indomethacin	IVH (Grades 3 and 4)	RR 0.66 (0.53–0.82) ²³
	Ventriculomegaly, PVL or other white matter echo-abnormalities	RR 0.80 (0.65–0.97) ²³
Volume ventilation	PVL and IVH (Grades 3 and 4)	RR 0.48 (0.28–0.84) ²⁴

AOR, adjusted OR; CP, cerebral palsy; IVH, intraventricular haemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; RR, relative risk.

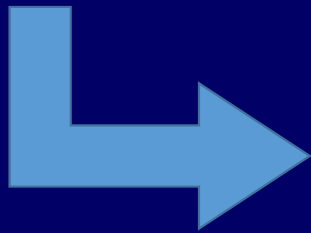
Charlotte L Lea et al. Protecting the premature brain: current evidence based strategies for minimising perinatal brain injury in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;102:F176–F182

Sulfato de Magnesio

- Efectos adversos de MgSO₄: hipotonía, depresión respiratoria en el RN no han sido demostrados en estudios grandes ni meta-análisis
- No se ha demostrado que MgSO₄ aumente riesgo de infección
- Precaución: en dosis acumulativas altas (>50 g), ya que podría aumentar riesgo de HIV y mortalidad

Prevención Corioamnionitis y Sepsis Inicio Precoz

- La corioamnionitis y la sepsis de inicio precoz provocan resultados neurológicos negativos



Prevención de corioamnionitis
luego de RPO en prematuros es
crucial

Prevención Corioamnionitis y Sepsis Inicio Precoz

Table 2 Impact of acute morbidities on adverse neurodevelopmental outcome

Acute morbidity	Neurodevelopmental outcome	Risk adjustment
Infection	CP (all types—5 years)	EOS—OR 1.7 (0.84–3.45) ⁵⁶
		LOS—OR 1.71 (1.14–2.56) ⁵⁶
		EOS+LOS—OR 2.33 (1.02–5.33) ⁵⁶
NEC	Neurological impairment (18–22 months)	AOR—1.7 (1.2, 2.4) ⁶⁰
	Diparetic CP (after surgical NEC +bacteraemia—24 months)	OR—8.4 (1.9–39) ⁶¹

AOR, adjusted OR; CP, cerebral palsy; EOS, early-onset sepsis; LOS, late-onset sepsis; NEC, necrotising enterocolitis.

Charlotte L Lea et al. Protecting the premature brain: current evidence based strategies for minimising perinatal brain injury in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;102:F176–F182

Prevención Corioamnionitis y Sepsis Inicio Precoz

- Causas de daño cerebral en sepsis:
 - Hipoperfusión cerebral
 - Trombosis de capilares
 - Aumento permeabilidad barrera hemato-encefálica: productos microbianos y citoquinas proinflamatorias

Prevención Corioamnionitis y Sepsis Inicio Precoz

- Antibióticos luego de RPO (sin corioamnionitis)
 - Prolongación del embarazo
 - Reducción de sepsis inicio precoz
 - Reducción de alteraciones ecográficas cerebrales

INTERVENCIONES DURANTE EL PARTO

1) Ligadura Tardía de Cordón

Ligadura Tardía de Cordón

- Asociada a disminución de HIV (Todos los grados)
- Mecanismos
 - Mayor estabilidad cardiovascular
 - Aumento volumen sanguíneo y oxigenación
 - Prevención de anemia
 - Transferencia de células madres que contribuirían a la reparación de tejidos y mejoran inmunidad

Charlotte L Lea et al. Protecting the premature brain: current evidence based strategies for minimising perinatal brain injury in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;102:F176–F182

Ligadura Tardía de Cordón

Table 1 Impact on rates of adverse neurodevelopmental outcome for specified interventions

Intervention	Outcome affected	Risk adjustment
Antenatal steroids	IVH (all grades)	RR 0.54 (0.43–0.69) ¹¹
	Developmental delay (3 years)	RR 0.49 (0.24–1.00) ¹¹
	CP (all severities 2–6 years)	RR 0.60 (0.34–1.03) ¹¹
Magnesium sulfate in labour	CP (all severities 12–24 months)	RR 0.68 (0.54–0.87) ¹⁹
	CP (severe and moderate 12–24 months)	RR 0.64 (0.44–0.92) ¹⁹
	Gross motor dysfunction (18–24 months)	RR 0.61 (0.44–0.85) ¹⁹
Deferred cord clamping	IVH (all grades)	RR 0.59 (0.41–0.85) ²⁰
	Gross motor dysfunction (18–22 months)	OR 0.32 (0.10–0.90) ²¹
Caffeine	CP (all severities 12–22 months)	AOR 0.58 (0.39–0.87) ²²
	Cognitive delay (18–22 months)	AOR 0.81 (0.66–0.99) ²²
Prophylactic indomethacin	IVH (Grades 3 and 4)	RR 0.66 (0.53–0.82) ²³
	Ventriculomegaly, PVL or other white matter echo-abnormalities	RR 0.80 (0.65–0.97) ²³
Volume ventilation	PVL and IVH (Grades 3 and 4)	RR 0.48 (0.28–0.84) ²⁴

AOR, adjusted OR; CP, cerebral palsy; IVH, intraventricular haemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; RR, relative risk.

Charlotte L Lea et al. Protecting the premature brain: current evidence based strategies for minimising perinatal brain injury in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;102:F176–F182

Ligadura Tardía de Cordón

Preterm newborns
Higher hemoglobin at birth, 10 weeks of age ^{29,41}
Larger circulating RBC volume at birth ³¹
Higher hematocrit at 7 to 28 days of age ^{31,32}
Higher blood volume at birth ³³
Higher hematocrit without polycythemia at birth ³⁴
Less need for blood transfusion ^{34,35}
Less time on supplemental oxygen ³⁴
Higher initial mean blood pressure ³⁶
Lower incidence of hypoglycemia ³⁶
Lower incidence of late-onset sepsis ³⁷
Lower incidence of IVH ^{37,38}
Improved PDI on BSID in male preterm infants ³⁹

Mitchell J. Kresch, Management of the Third Stage of Labor: How Delayed Umbilical Cord Clamping Can Affect Neonatal Outcome. Am J Perinatol. 2017 Jun 7

Ligadura Tardía de Cordón

- Posibles riesgos NO fueron demostrados
 - Potencial sobrecarga de volumen
 - Policitemia
 - Ictericia y mayor necesidad de fototerapia
 - Interferencia de recolección de sangre para banco de células madre

Ligadura Tardía de Cordón

- Recomendada cuando RN nace estable sin requerir reanimación
- Actualmente en desarrollo técnicas que permitan reanimación y manejo de la temperatura del RN junto a la madre con el cordón intacto

Ligadura Tardía de Cordón



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

COMMITTEE OPINION

Number 684 • January 2017 *(Replaces Committee Opinion Number 543, December 2012)*

Committee on Obstetric Practice
*The American Academy of Pediatrics and the American College of Nurse-Midwives endorse this document. This Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice in collaboration with committee members Maria A. Mascola, MD; T. Flint Porter, MD; and Tamara Tin-May Chao, MD.
This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.*

Delayed Umbilical Cord Clamping After Birth

ABSTRACT: Delayed umbilical cord clamping appears to be beneficial for term and preterm infants. In term infants, delayed umbilical cord clamping increases hemoglobin levels at birth and improves iron stores in the first several months of life, which may have a favorable effect on developmental outcomes. There is a small increase in jaundice that requires phototherapy in this group of infants. Consequently, health care providers adopting delayed umbilical cord clamping in term infants should ensure that mechanisms are in place to monitor for and treat neonatal jaundice. In preterm infants, delayed umbilical cord clamping is associated with significant neonatal benefits, including improved transitional circulation, better establishment of red blood cell volume, decreased need for blood transfusion, and lower incidence of necrotizing enterocolitis and intraventricular hemorrhage. Delayed umbilical cord clamping was not associated with an increased risk of postpartum hemorrhage or increased blood loss at delivery, nor was it associated with a difference in postpartum hemoglobin levels or the need for blood transfusion. Given the benefits to most newborns and concordant with other professional organizations, the American College of Obstetricians and Gynecologists now recommends a delay in umbilical cord clamping in vigorous term and preterm infants for at least 30–60 seconds after birth. The ability to provide delayed umbilical cord clamping may vary among institutions and settings; decisions in those circumstances are best made by the team caring for the mother–infant dyad.

Committee on Obstetric Practice. Delayed Umbilical Cord After Birth. Obstet Gynecol. 2017 Jan;129(1):e5-e10

Ligadura Tardía de Cordón

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants

W. Tarnow-Mordi, J. Morris, A. Kirby, K. Robledo, L. Askie, R. Brown, N. Evans, S. Finlayson, M. Fogarty, V. Gebiski, A. Ghadge, W. Hague, D. Isaacs, M. Jeffery, A. Keech, M. Kluckow, H. Popat, L. Sebastian, K. Aagaard, M. Belfort, M. Pammi, M. Abdel-Latif, G. Reynolds, S. Ariff, L. Sheikh, Y. Chen, P. Colditz, H. Liley, M. Pritchard, D. de Luca, K. de Waal, P. Forder, L. Duley, W. El-Naggar, A. Gill, J. Newnham, K. Simmer, K. Groom, P. Weston, J. Gullam, H. Patel, G. Koh, K. Lui, N. Marlow, S. Morris, A. Sehgal, E. Wallace, R. Soll, L. Young, D. Sweet, S. Walker, A. Watkins, I. Wright, D. Osborn, and J. Simes,
for the Australian Placental Transfusion Study Collaborative Group*

This article was published on October 29, 2017, and updated on October 30, 2017, at NEJM.org.

W. Tarnow-Mordi et al. Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. N Engl J Med. 2017 Oct 29

Ligadura Tardía de Cordón

- Evaluación de 1566 RN menores de 30 sem EG
- Asignación aleatoria a 2 grupos: Ligadura inmediata <10 seg y tardía >60 seg
- Resultados primarios: Combinación de muerte + Morbilidad Mayor (HIV G3-4, RPO severa, NEC, Sepsis Inicio Tardío) medido a las 36 sem EG no se encontraron diferencias significativas

Ligadura Tardía de Cordón

- Resultados Secundarios (Individuales): Tampoco hubo diferencias
- Resultados Terciarios:
 - Diferencias significativas en: Temperatura menor (0,1°C) y hematocrito más alto (2,7% más) en grupo con ligadura tardía de cordón
 - No hubo diferencias en: Puntaje apgar 1' y 5', pick de bilirrubina, necesidad de exanguineotransfusión, número de transfusiones requeridas,

Ligadura Tardía de Cordón

- No se ha evaluado resultados neurológico a largo plazo aún en este estudio

Ligadura Tardía de Cordón

- Ordeño del cordón puede ser una alternativa → estudios presenta la mayoría de los efectos benéficos anteriores

PERO aumento teórico del riesgo de HIV, cuando se realiza antes de ventilación pulmonar

- Estudios no han mostrado aumento HIV – Hasta el momento seguro
- Aún faltan estudios para homologar ordeño a ligadura tardía cordón

Mitchell J. Kresch, Management of the Third Stage of Labor: How Delayed Umbilical Cord Clamping Can Affect Neonatal Outcome. Am J Perinatol. 2017 Jun 7

INTERVENCIONES POSTNATALES

- 1) Indometacina Profiláctica
- 2) Ventilación con objetivo de volumen
- 3) Tratamiento adecuado hipotensión (< 24 horas de vida)
- 4) Posición de la Cabeza
- 5) Cirugías

Indometacina Profiláctica

- La Indometacina Profiláctica tendría como beneficios reducir el ductus sintomático, la necesidad de ligadura del ductus y disminución de la hemorragia intraventricular severa (grados III y IV)
- El manejo óptimo del DAP está aún en debate ya que aproximadamente 1/3 de los DAP resuelven sin intervención y el resto no todos son HDN significativo

Melissa Liebowitz,MD et al. Prophylactic Indomethacin Compared with Delayed Conservative Management of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: Effects on Neonatal Outcomes. J Pediatr. 2017 Aug;187:119-126

Bhombal S. et al. Prophylactic Indomethacin-Is It Time to Reconsider? J Pediatr. 2017 Aug;187:8-10

Jeff Reese,MD et al. Prophylactic Indomethacin Revisited. J Pediatr. 2017 Jul;186:11-14

Indometacina Profiláctica

- No hay evidencia que disminuya la mortalidad ni mejore el neurodesarrollo a largo plazo, los últimos estudios muestran una relación entre indometacina profiláctica y disminución de DBP y disminución de hipotensión que requiere vasoactivos

- Erik A. Jensen, MD, MSCE et al. Association between Use of Prophylactic Indomethacin and the Risk for Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants. J Pediatr. 2017 Jul;186:34-40
- Melissa Liebowitz, MD et al. Effects of Prophylactic Indomethacin on Vasopressor-Dependent Hypotension in Extremely Preterm Infants. J Pediatr. 2017 Mar;182:21-27

Indometacina Profiláctica

- Está demostrado que la profilaxis con indometacina y el inicio de alimentación enteral temprana no aumenta la incidencia de perforación intestinal ni NEC

John Kelleher, MB, BCH eta al. Prophylactic Indomethacin and Intestinal Perforation in Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatrics 2014 Nov;134:e1369–e1377

Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2010;(7):CD000174

Indometacina Profiláctica

- Indometacina, aparte de tener efectos hemodinámicos por cierre de DAP también tendría efectos benéficos directos sobre el cerebro (reducción de prostaglandinas y disminución respuesta hiperémica haciendo al cerebro menos vulnerable a insultos hipóxicos e hipertensivos)

Indometacina Profiláctica

- Trombocitopenia severa ($<50.000/L$) es una contraindicación para indometacina profiláctica en la mayoría de las unidades neonatales
- Trombocitopenia moderada (50.000 y $100.000/L$) también podría aumentar la incidencia de hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros que reciben tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, por lo tanto en este tipo de pacientes debe ser usada con precaución

Barbara Brunner, MD et al. Patent Ductus Arteriosus, Low Platelets, Cyclooxygenase inhibitors, and Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Preterm Infants. J Pediatr. 2013 Jul;163(1):23-8

Indometacina Profiláctica

Recomendación: Considerar uso

* Ibuprofeno no ha demostrado mismo efecto en disminuir HIV

¿Paracetamol?

Indometacina Profiláctica

Protocolo

- Dosis: Indometacina 0,1 mg/Kg c/24 h ev a pasar 30 min por 3 dosis
- Inicio: Desde las 2 horas hasta las 6 horas de vida
- Criterios de Inclusión: 500 – 999 gr
- Criterios de Exclusión o Suspensión de Tratamiento: Cardiopatía congénita estructural, NEC, Sepsis, Sd. dismórfico o malformaciones congénitas, Terapia con indometacina u otro AINE previo al parto, Sangrado activo, hidrops, RN moribundo, enfermedad renal
- No hay contraindicación para alimentar

Barbara Schimdt et al. Long-Term Effects Of Indomethacin Prophylaxis In Extremely-Low-Birth-Weight Infants. N Engl J Med 2001 June;344(26)

Ventilación con Objetivo de Volumen

- Ventilación con objetivo de volumen disminuyó significativamente la incidencia de HIV grado III y IV y leucomalacia periventricular en comparación a ventilación limitada por presión

Ventilación con Objetivo de Volumen

Table 1 Impact on rates of adverse neurodevelopmental outcome for specified interventions

Intervention	Outcome affected	Risk adjustment
Antenatal steroids	IVH (all grades)	RR 0.54 (0.43–0.69) ¹¹
	Developmental delay (3 years)	RR 0.49 (0.24–1.00) ¹¹
	CP (all severities 2–6 years)	RR 0.60 (0.34–1.03) ¹¹
Magnesium sulfate in labour	CP (all severities 12–24 months)	RR 0.68 (0.54–0.87) ¹⁹
	CP (severe and moderate 12–24 months)	RR 0.64 (0.44–0.92) ¹⁹
	Gross motor dysfunction (18–24 months)	RR 0.61 (0.44–0.85) ¹⁹
Deferred cord clamping	IVH (all grades)	RR 0.59 (0.41–0.85) ²⁰
	Gross motor dysfunction (18–22 months)	OR 0.32 (0.10–0.90) ²¹
Caffeine	CP (all severities 12–22 months)	AOR 0.58 (0.39–0.87) ²²
	Cognitive delay (18–22 months)	AOR 0.81 (0.66–0.99) ²²
Prophylactic indomethacin	IVH (Grades 3 and 4)	RR 0.66 (0.53–0.82) ²³
	Ventriculomegaly, PVL or other white matter echo-abnormalities	RR 0.80 (0.65–0.97) ²³
Volume ventilation	PVL and IVH (Grades 3 and 4)	RR 0.48 (0.28–0.84) ²⁴

AOR, adjusted OR; CP, cerebral palsy; IVH, intraventricular haemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; RR, relative risk.

Barbara Brunner, MD et al. Patent Ductus Arteriosus, Low Platelets, Cyclooxygenase Inhibitors, and Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Preterm Infants. J Pediatr 2013;163:23-8

Ventilación con Objetivo de Volumen

- Otros beneficios
 - Disminución duración ventilación mecánica
 - Menor incidencia de DBP
 - Reducción de hipocarbia
 - Menor incidencia de neumotórax

Ventilación con Objetivo de Volumen

Study	Gestational age (weeks)	Methods	Participants	Interventions	Outcomes		
					Mortality	BPD	Length of mechanical ventilation (days)
Cheema <i>et al</i> ¹⁴	24–32	Randomised crossover trial	T 20	SIPPV/SIMV+VG			
	24–32		C 20	SIPPV/SIMV			
Cheema <i>et al</i> ¹⁸	27.1±2.1	Randomised controlled trial	T 19	SIPPV+VG			
	27.9±2.3		C 21	SIPPV			
D'Angio <i>et al</i> ¹⁹	26.8±1.8	Randomised controlled trial	T 104	PRVC	13/104	38/104	27.6±23.8
	27±1.9		C 108	SIMV	13/107	45/108	24±22.4
Duman <i>et al</i> ²⁰	27.8±1.7	Randomised controlled trial	T 23	A/C+VG	3/23	3/23	
	27.6±2.1		C 22	A/C	7/22	7/22	
Güven <i>et al</i> ²¹	29.40±2.12	Randomised controlled trial	T 42	SIMV+VG	2/42	3/42	3.02±6.76
	29.17±1.84		C 30	SIMV	9/30	5/30	6.93±7.81
Herrera <i>et al</i> ²²	24–31	Randomised crossover trial	T 9	SIMV+VG			
	24–31		C 9	SIMV			
Hummeler <i>et al</i> ²³	24.8±1.6	Randomised crossover trial	T 15	SIMV+VG			
	24.8±1.6		C 15	SIMV			
Keszler and Abubakar ²⁴	29.4±3.24	Randomised controlled trial	T 9	A/C+VG	1/9	2/9	4.5±7.3
	29.3±3.57		C 9	A/C	1/9	5/9	15.6±18.4
Lista <i>et al</i> ²⁵	28.5±2	Randomised controlled trial	T 30	PSV+VG	5/30	3/30	8.8±3
	29.4±1.6		C 23	PSV	6/23	4/23	12.3±3
Liu <i>et al</i> ²⁶	31.5±3.6	Randomised controlled trial	T 31	SIPPV+VG	2/31		4.79±1.125
	32.3±3.4		C 30	IMV	3/30		6.46±1.92
Nafday <i>et al</i> ²⁷	27.9±0.6	Randomised controlled trial	T 16	PSV+VG	2/16	2/16	
	27.4±0.5		C 18	SIMV	1/18	4/18	
Piotrowski <i>et al</i> ²⁸	24–32	Randomised controlled trial	T 30	PRVC	7/30	10/30	
	24–32		C 26	SIMV	4/26	10/26	
Piotrowski <i>et al</i> ²⁹	29±3.2	Randomised controlled trial	T 27	PRVC	4/27	6/27	6.7±4.9
	30±2.8		C 30	IMV	8/31	6/31	13±15
Polimeni <i>et al</i> ³⁰	27.8±1.7	Randomised crossover trial	T 32	SIMV+VG			
	27.6±2.1		C 32	SIMV			
Singh <i>et al</i> ^{31, 32}	25.5–28.3	Randomised controlled trial	T 57	VC	5/57	16/57	8.4±12.6
	25.5–28.8		C 52	TCPL	10/52	17/52	9.7±14
Sinha <i>et al</i> ³³	31.2±2.1	Randomised controlled trial	T 25	VC	1/25	1/25	5.1±2.7
	31.2±2.5		C 25	TCPL	1/25	6/25	6.7±5.6
Swamy <i>et al</i> ³⁴	25.5–28.3	Randomised controlled trial	T 45	VC			
	25.5–28.8		C 41	TCPL			
Zhou <i>et al</i> ³⁵	30.3±1.6	Randomised controlled trial	T 15	SIMV+VG		2/15	9.3±2.1
	30.5±1.8		C 15	SIMV		5/15	9.8±2.3

A/C, assist control; BPD, bronchopulmonary dysplasia; IMV, intermittent mandatory ventilation; PRVC, pressure-regulated volume control; PSV, pressure support ventilation; SIMV, synchronised intermittent mandatory ventilation; SIPPV, synchronised intermittent positive pressure ventilation; TCPL, time cycled pressure limited; VC, volume control; VG, volume guarantee ventilation.

WanSheng Peng. Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013;0:F1–F8

Ventilación con Objetivo de Volumen

- Concluye mismos beneficios
- También incluye solo VM convencional

Kevin I. Wheeler et al. Volume-Targeted versus Pressure-Limited Ventilation for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neonatology 2011;100:219–227

Ventilación con Objetivo de Volumen

- A diferencia de VMC con objetivo de volumen hay pocos trabajos que apoyen uso de volumen garantizado en VAF
- Ensayo clínico prospectivo y aleatorio que compara VAF solo vs VAF + VG en prematuros 24 – 32 sem con EDS en 20 RN
- Muestra una disminución significativa de pCO₂ en rango alterado

Ventilación con Objetivo de Volumen

- No hay suficiente evidencia para determinar el impacto en el neurodesarrollo a largo plazo
- Beneficios a corto plazo y hasta ahora ausencia de daño demostrable hacen aconsejable VMC con objetivo de volumen

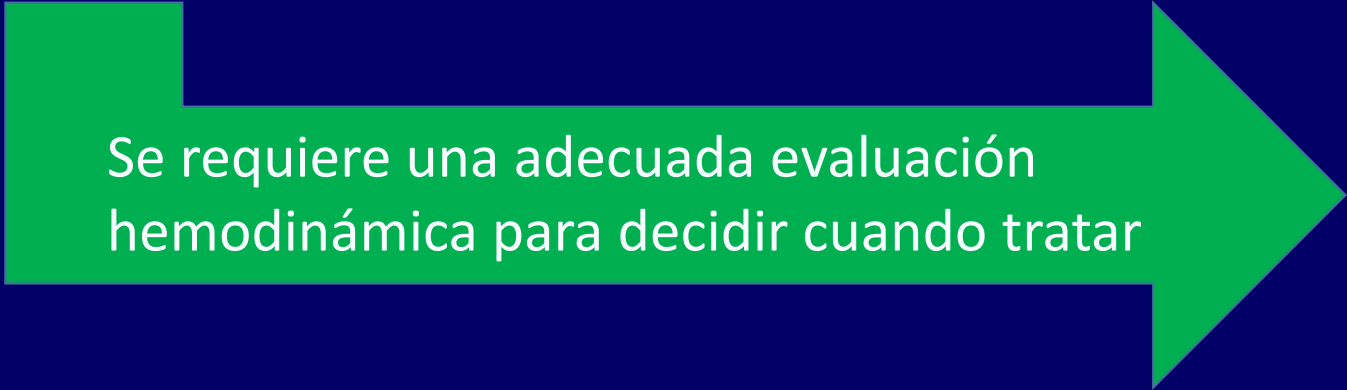
Tratamiento Adecuado Hipotensión

- Hipotensión tratada con catecolaminas aumenta riesgo de HIV grado III y IV y leucomalacia periventricular

Peor pronóstico neurológico

Tratamiento Adecuado Hipotensión

Pero RN con hipotensión durante las primeras 24 horas está asociado a HIV, enfermedad pulmonar crónica y muerte



Se requiere una adecuada evaluación hemodinámica para decidir cuando tratar

Tratamiento Adecuado Hipotensión

Marcadores Clínicos	Función Órgano Blanco	Parámetros Laboratorio	Otras modalidades
Frecuencia Cardíaca Presión Arterial Llene Capilar	Débito urinario Tono Muscular Nivel de Conciencia	pH Lactato Urea Creatinina	Ecocardiograma NIRS Resonancia Magnética Cardiovascular Monitorización No Invasiva del gasto cardíaco: - Bioreactancia Transtorácica - Velocimetría eléctrica

Tratamiento Adecuado Hipotensión

- Definición de hipotensión:
 - PAM bajo el umbral de la edad gestacional en semanas
 - PAM bajo 30 mmHg
 - Percentiles

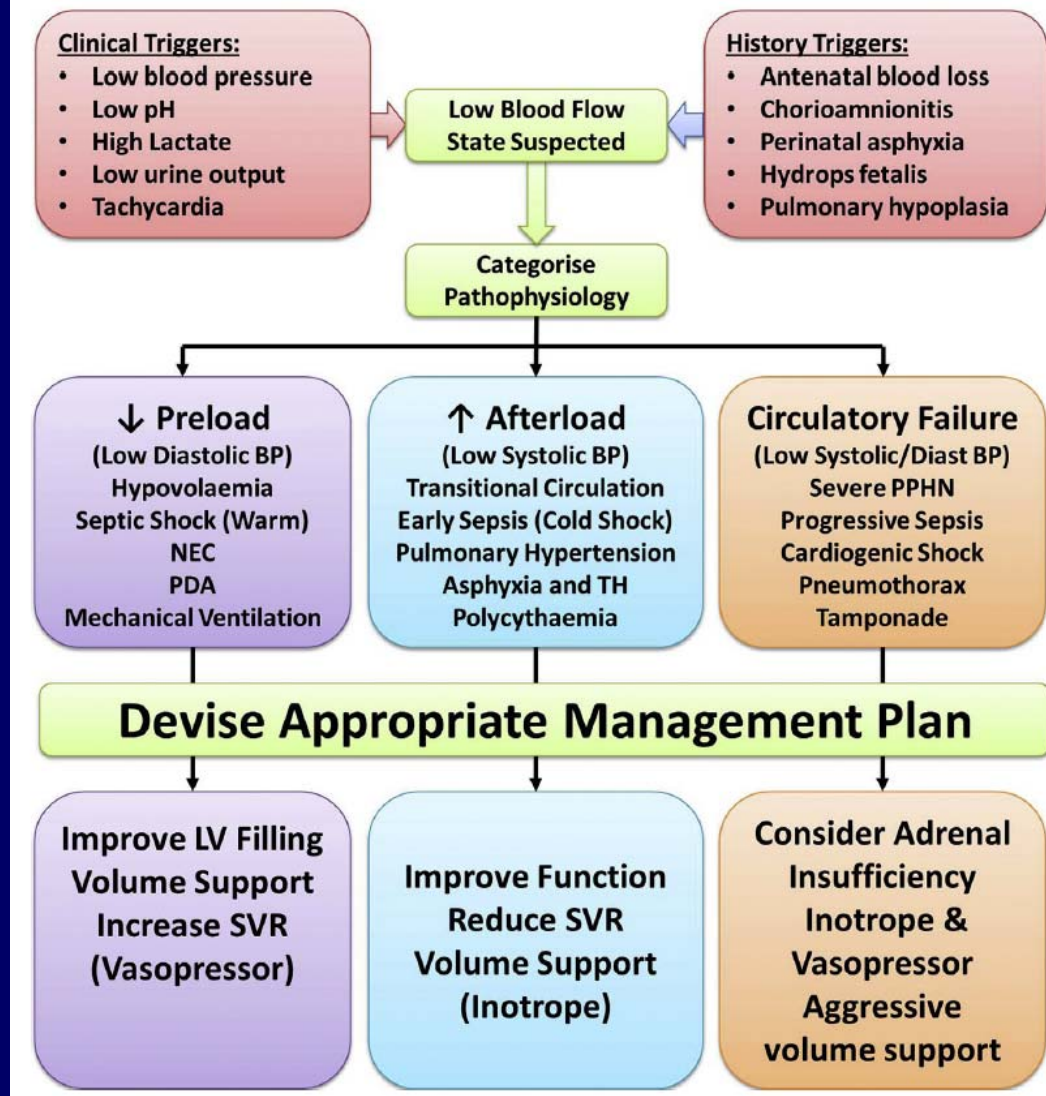
Tratamiento Adecuado Hipotensión

Table 2 – Blood pressure thresholds at third percentile according to gestational age (GA).¹⁶

GA (weeks)	SYSTOLIC (mmHg)	MEAN (mmHg)	DIASTOLIC (mmHg)
24	32	26	15
25	34	26	16
26	36	27	17
27	38	27	17
28	40	28	18
29	42	28	19
30	43	29	20
31	45	30	20
32	46	30	21
33	47	30	22
34	48	31	23
35	49	32	24
36	50	32	25

Tratamiento Adecuado Hipotensión

- El objetivo final del tratamiento debiera ser mantener una adecuada entrega de oxígeno a los tejidos para asegurar su normal metabolismo y no sólo “normalizar la presión arterial”
- Considerar: hemoglobina, adecuada saturación de oxígeno, sedación si es necesario, control del dolor y normotermia



Posición de la Cabeza

Head midline position for preventing the occurrence or extension of germinal matrix-intraventricular hemorrhage in preterm infants (Review)

Romantsik O, Calevo MG, Bruschetti M

Romantsik O, et al. Head midline position for preventing the occurrence or extension of germinal matrix-intraventricular hemorrhage in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 20;7

Posición de la Cabeza

- La posición de la cabeza puede afectar la circulación cerebral y pudiera estar involucrada en el desarrollo de HIV
- Girar la cabeza hacia un lado limita el retorno venoso de las venas ipsilaterales pudiendo aumentar la presión sanguínea y la cantidad de sangre intracerebral, pudiendo generar HIV

Posición de la Cabeza

- Pregunta: ¿La posición de cabeza en línea media previene aparición de hemorragia intraventricular?
- De toda la literatura se encontraron solo 2 ensayos clínicos adecuadamente realizados, que incluyeran prematuros sin diagnóstico de HIV previo

Posición de la Cabeza

- Estos estudios compararon posición cabeza línea media vs girada en 90° y no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos en incidencia de HIV ni muerte
- No se encontraron ensayos clínicos que compararan cabeza línea media a 0° vs 30°

Posición de la Cabeza

- Aunque no se encontraron diferencias significativas, parece prudente mantener al RN con cabeza en línea media 30°, a lo menos los primeros 3 días, donde se concentra la mayor incidencia de HIV

Cirugías

- Aproximadamente un 20-30% de los prematuros menor de 1000gr requerirá de cirugía: Hernia, Ligadura Ductus, Tratamiento Retinopatía, Cirugía NEC
- Estudio prospectivo observacional que incluye a 546 prematuros menores de 1000 gr de los cuales un 29% fue sometido a cirugía
- Se encontró una proporción significativamente mayor de parálisis cerebral y déficit cognitivo a la edad de 8 años.

Rodney W Hunt, et al. Early surgery and neurodevelopmental outcomes of children born extremely preterm. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;0:1–6.

Gracias
