

Controversias en el manejo de la hemorragia intraventricular en el prematuro: actualización por medio de las fuentes de información secundaria

*Javier González de Dios**

RESUMEN

Introducción: La hemorragia intraventricular es una importante complicación en el prematuro. **Objetivo:** Realizar una actualización de las controversias en la prevención y tratamiento de la Hemorragia Intraventricular.

Materiales y Métodos: Revisión estructurada de las fuentes de información secundaria: TRIPdatabase, revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane, guías en National Guideline Clearinghouse y CMA Infobase, e informes del International Network of Agencies for Health Technology. También se realizó una búsqueda en fuentes primarias, tanto en bases internacionales (PubMed) como nacionales (Índice Médico Español), con limitadores de calidad en relación con el diseño del estudio.

Resultados: La principal información respecto al manejo de la hemorragia intraventricular se detectó en la Colaboración Cochrane: cuatro revisiones sistemáticas en Neonatal Group y dos revisiones sistemáticas en Pregnancy and Childbirth Group. Todas las intervenciones estudiadas no pueden ser recomendadas, bien como profilaxis (vitamina K y fenobarbital prenatales, fenobarbital postnatal) o como tratamiento (estreptoquinasa intraventricular, punción lumbares o ventriculares repetidas, diuréticos) en el manejo de la hemorragia intraventricular en el prematuro. También se detectaron algunos ensayos clínicos relevantes en PubMed en relación con la prevención postnatal de la hemorragia intraventricular, principalmente con indometacina.

Conclusiones: El manejo de la hemorragia intraventricular (prevención y tratamiento) en prematuros permanece sin un soporte de evidencia suficiente en el que se pueda basar la práctica clínica e incluso, algunos de estos tratamientos habituales han demostrado ser peligrosos. Las fuentes de información secundaria (principalmente la Colaboración Cochrane) proporcionan accesible bibliografía para ayudar a los neonatólogos a que la atención del prematuro con hemorragia intraventricular se fundamente en revisiones críticas y actualizadas de la mejor evidencia científica disponible. (MÉDICAS UIS 2007;20(2):111-186).

PALABRAS CLAVE: Hemorragia cerebral. Prematuro. Fuentes de información bibliográfica. Medicina basada en la evidencia.

INTRODUCCIÓN

La Hemorragia Intraventricular (HIV) es una hemorragia intracraneal que habitualmente se origina en la matriz germinal y regiones periventriculares y es considerada la lesión cerebral más frecuente en el Recién Nacido (RN) pretérmino. La importancia

clínica de la HIV en neonatología se plantea desde una doble perspectiva^{1,2}.

Por ser una entidad con elevada prevalencia en el prematuro (<1500 gr): se observa algún grado de HIV en el 30-40% de los RN <1500 gr y en el 50-60% de los RN <1000 gr, y generalmente aparece en las primeras horas posteriores al parto: en el 60% de los casos en las primeras 24 horas, en el 85% en las primeras 72 horas y en el 95% en la primera semana.

Por su pronóstico, con elevada mortalidad y morbilidad (en términos de parálisis cerebral, retraso mental y/o epilepsia) en los grados más importantes de HIV, concretamente la forma grave (grado III de

* MD. Especialista en Pediatría. Acreditación en Neonatología. Departamento de Pediatría. Universidad "Miguel Hernández". Hospital de Torrevieja. Alicante (España). Correspondencia: Dr De Dios. C/ Profesor Manuel Sala, 6; 3ºA. 03003-Alicante. España. e-mail: jgonzalez@torrevieja-salud.com.

Artículo recibido para publicación el 10 de Diciembre de 2006 y aceptado para publicación el 3 mayo de 2007.

Papile) y el infarto hemorrágico periventricular (grado IV de Papile), así como en los eventos asociados a la HIV (ventriculomegalia posthemorrágica y leucomalacia periventricular). A esto cabe añadir que, si bien es una entidad en la que se conoce correctamente la fisiopatología, factores de riesgo y estudios complementarios para su diagnóstico y seguimiento, sigue siendo controvertido el manejo preventivo y terapéutico, tanto en los libros clásicos¹ como en los libros electrónicos².

En el ejercicio profesional de la medicina, en general, y en el de la neonatología, en particular, continuamente se plantean dudas en la toma de decisiones sobre cualquier aspecto de la práctica clínica: el interés de un nuevo tratamiento, la importancia de una prueba diagnóstica diferente, los efectos perjudiciales de una intervención, el pronóstico de una enfermedad, entre otros. Estos planteamientos adquieren mayor relevancia en relación con las patologías asociadas a la prematuridad.

Se ha intentado solucionar las dudas, tradicionalmente, a través de consultas a libros, consultas a revistas y/o preguntando a colegas con mayor experiencia en el tema; pero ésta forma de afrontar el problema presenta importantes limitaciones respecto a la validez científica, la relevancia clínica y la aplicabilidad a la práctica clínica de las fuentes consultadas. Debido a sus limitaciones ha surgido una estrategia complementaria³, la toma de decisiones basadas en pruebas, lo que se enlaza con el nuevo paradigma de pensamiento científico conocido como Medicina Basada en la Evidencia (MBE)⁴⁻⁶. La búsqueda eficiente de información biomédica es uno de los aspectos clave en la práctica de la toma de decisiones en base al paradigma científico de la MBE. Las fuentes de información bibliográficas se dividen en dos grandes grupos en base al paradigma de la MBE^{7,8}: fuentes de información primarias o “tradicionales”, y fuentes de información secundarias, que suelen llevar implícita la valoración crítica de los documentos y un alto nivel de evidencia científica (Ensayos Clínicos-EC-, Revisión Sistemática-RS-, metanálisis, guías de práctica clínica, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, entre otros) y que por tanto permiten mejores grados de recomendación en la toma de decisiones en la práctica clínica^{7,8}(Tabla 1).

El objetivo de este artículo es realizar una actualización sobre el manejo preventivo y terapéutico

de la HIV en el prematuro, destacando el papel primordial de las fuentes de información secundarias.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una estrategia de búsqueda orientada a artículos sobre el manejo terapéutico y/o preventivo de la HIV en el RN pretérmino. Se utilizaron como palabras clave los siguientes términos: “*intraventricular hemorrhage*” (término libre) o “*cerebral hemorrhage*” (término MESH), sin limitadores de tiempo ni idioma. Para hacer más específica la búsqueda se consideraron, posteriormente, sólo los documentos científicos relacionados con el período neonatal y se valoraron los estudios que versan sobre intervenciones terapéuticas y/o preventivas. La fecha de búsqueda fue en abril de 2005.

Para establecer una búsqueda de información eficiente, se planteó el esquema de la figura 1. Ante toda pregunta clínica cabe plantearse si podemos encontrar la respuesta en las mejores pruebas científicas (RS y/o metanálisis, guías de práctica clínica o informes de evaluación de tecnologías sanitarias), que constituyen las fuentes de información secundaria más importantes (Tabla 1); si se obtuviera la respuesta a partir de aquí, se debería preguntar si el estudio se adecúa al objetivo del estudio, si está actualizado y contextualizado respecto al paciente.

Tabla 1. Fuentes de información bibliográfica en biomedicina

Fuentes de información primaria
Libros de texto
Revistas de biomedicina
Bases de datos bibliográficas
Internacionales: Medline, Embase, etc.
Nacionales: Índice Médico Español, etc.
Fuentes de información secundaria
Divulgar los resultados de investigación relevante sobre un problema clínico concreto
Archivos de temas valorados críticamente
Revistas con resúmenes estructurados
Reunir y sintetizar de forma exhaustiva la información existente acerca de un problema clínico concreto
Revisiones sistemáticas / Metanálisis
Colaboración Cochrane
Reunir y sintetizar el conocimiento existente sobre todos los aspectos de un proceso clínico completo
Guías de práctica clínica
Informes de Agencias de evaluación de tecnologías sanitarias
Bases de datos de Medicina basada en la evidencia
TRIPdatabase, SUMSearch, etc

Tabla 2. Intervenciones terapéuticas en Neonatología sin un soporte adecuado de "evidencia" científica (Modificado de Ambalavanan N. Whyte RK. The mismatch between evidence and practice. Common therapies in search of evidence. Clin Perinatol 2003;30:305-31.

Intervenciones terapéuticas en Neonatología sin un soporte adecuado de "evidencia clínica"
<p>Respiratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> Metilxantinas en la apnea del prematuro Oxigenoterapia al 100% en la reanimación neonatal Aspiración endotraqueal en la reanimación de recién nacidos teñidos de meconio con depresión neurológica Sedación/analgesia en la ventilación mecánica neonatal Fisioterapia respiratoria en la ventilación mecánica neonatal Corticosteroides inhalados en la enfermedad pulmonar crónica Diuréticos y broncodilatadores en la enfermedad pulmonar crónica Monitorización domiciliaria para prevenir la muerte súbita del lactante <p>Gastroenterología-nutrición</p> <ul style="list-style-type: none"> Pautas de nutrición "lenta" en el prematuro Suplementación con aminoácidos en los tres primeros días de vida Tratamiento médico y quirúrgico del reflujo gastroesofágico Fenobarbital o ácidos urodeoxicólico en la colestasis neonatal <p>Cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> Inotrópicos en la hipotensión arterial del prematuro Alcalosis metabólica en la hipertensión pulmonar persistente neonatal Utilidad del masaje torácico en la reanimación neonatal <p>Neurológico</p> <ul style="list-style-type: none"> Fenobarbital en convulsiones neonatales <p>Medio interno</p> <ul style="list-style-type: none"> Fototerapia en prematuros con bajo niveles de bilirrubina (< 7-10 mg/dl) Tratamiento de la acidosis metabólica con bicarbonato <p>Infeccioso</p> <ul style="list-style-type: none"> Antibioterapia empírica tras el nacimiento en prematuros asintomáticos Profilaxis antibiótica en niños con leve hidronefrosis
<p>Intervenciones terapéuticas que, al ser evaluadas, demuestran ser inefectivas o peligrosas</p> <p>Respiratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> Corticosteroides postnatales en la enfermedad pulmonar crónica Mantenimiento de gases sanguíneos "normales" en neonatos con ventilación mecánica Aspiración endotraqueal en la reanimación de recién nacidos teñidos de meconio vigorosos al nacimiento <p>Gastroenterología-nutrición:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alimentación enteral continua o transpilórica en el reflujo gastroesofágico o intolerancia digestiva

PRIMER NIVEL DE BÚSQUEDA

Las fuentes de información secundaria nacidas al

amparo de la MBE, se caracterizan por llevar implícita la valoración crítica de los documentos⁸.

Se realizó una búsqueda a través TRIPdatabase (<http://www.tripdatabase.com>), metabuscador de MBE, ya que constituyen un buen punto de partida para realizar una búsqueda en fuentes de información secundaria, así como también en algunas revistas biomédicas de reconocido prestigio y factor de impacto. Se realizó la búsqueda en TRIPdatabase por "title". Aunque TRIPdatabase realiza una rápida búsqueda en las fuentes de información secundaria, parece oportuno realizar una búsqueda más dirigida: en relación con RS y/o metanálisis, se realizó la búsqueda a través de la Biblioteca Cochrane Plus en español (<http://www.update-software.com/Clibplus/Clibplus.asp?Country=Espana>), en relación con guías de práctica clínica, se realizó la búsqueda a través de "title". Aunque TRIPdatabase realiza una rápida búsqueda en las fuentes de información secundaria, parece oportuno realizar una búsqueda más dirigida: en relación con RS y/o metanálisis, se realizó la búsqueda a través de la Biblioteca Cochrane Plus en español (<http://www.update-software.com/Clibplus/Clibplus.asp?Country=Espana>), en relación con guías de práctica clínica, se realizó la búsqueda a través de los principales centros de almacenamiento (National Guidelines Clearinghouse: <http://www.guidelines.gov/index.asp> y Canadian Medical Association Infobase: <http://www.cma.ca/cpgs/index.asp>) y en relación con informes de evaluación de tecnologías sanitarias, por medio del Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA: <http://inahta.org>).

SEGUNDO NIVEL DE BÚSQUEDA

Las fuentes de información primaria son las fuentes de información tradicionales, en las que sí es necesario realizar la valoración crítica de los artículos, para analizar su validez científica, importancia clínica y aplicabilidad a la práctica clínica⁸.

Se realizó la búsqueda a través de la principal base de datos bibliográfica internacional (Medline, por medio de su acceso gratuito en Internet, Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) y nacional (Índice Médico Español: <http://bdoc.csic.es:8080/IME/BASIS/ime/web/docu/SF>).

En PubMed se efectuó una búsqueda con alta sensibilidad con las palabras clave descritas y para

hacer la búsqueda más específica y con mayor calidad científica, se utilizaron los limitadores del tipo de publicación (randomized controlled trial, metaanalysis y practice guideline).

En Índice Médico Español se utilizaron los términos “hemorragia intracraneal OR intraventricular”.

Las publicaciones relevantes objeto de la presente revisión se identificaron a partir del título y resumen y, posteriormente, se obtuvo el texto completo de todos los artículos incluidos en el estudio. Se revisaron las citas bibliográficas de los estudios incluidos en busca de trabajos adicionales relevantes.

RESULTADOS

PRIMER NIVEL DE BÚSQUEDA (FUENTES DE INFORMACIÓN SECUNDARIA)

En TRIPdatabase se obtuvieron cuatro documentos “evidence based”, de los cuales tres resultan pertinentes, siendo tres RS publicadas en la Colaboración Cochrane en el año 2000:

- Intraventricular streptokinase alter intraventricular hemorrhage in newborn infants*⁹.
- Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage*¹⁰.
- Postnatal phenobarbitone for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants*¹¹.

En la Biblioteca Cochrane Plus en español se obtuvieron seis documentos: cuatro RS a partir del *Cochrane Neonatal Group* (tres de los cuales fueron los obtenidos en la búsqueda por TRIPdatabase)⁹⁻¹² y dos RS a partir de *Pregnancy and Childbirth Group*^{13,14}. Las nuevas RS obtenidas de la Colaboración Cochrane han sido publicadas, dos de ellas, en el año 2003 y la tercera en el año 2000:

- Diuretic therapy for newborns infants with posthemorrhagic ventricular dilation*¹².
- Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage*¹³.
- Phenobarbital prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular hemorrhage*¹⁴.

En los centros de almacenamiento de guías de práctica clínica y de evaluación de tecnologías

sanitarias no se obtuvo ningún documento pertinente para el objetivo del estudio.

SEGUNDO NIVEL DE BÚSQUEDA (FUENTES DE INFORMACIÓN PRIMARIA)

En PubMed, utilizando el término libre “intraventricular hemorrhage” se encuentran 3520 referencias, pero utilizando los siguientes limitadores, de edad –newborn, birth-1 month- y en investigación sólo en humanos, proporciona 2066 registros; con los limitadores del tipo de publicación “*randomized controlled trial*” se encuentra un total de 187 documentos, 22 con “*meta-analysis*” y 1 con “*practice guideline*”. Si se utiliza el término MeSH “*cerebral hemorrhage*” devuelve 18294 referencias, pero utilizando los siguientes limitadores, de edad –newborn, birth-1 month- y en investigación sólo en humanos, proporciona 3334 registros; con los limitadores del tipo de publicación “*randomized controlled trial*” nos devuelve un total de 132 documentos, 11 con “*metaanalysis*” y ninguno con “*practice guideline*”.

Al revisar el título y resumen de estas referencias en PubMed, la mayoría no eran pertinentes para el objetivo del estudio. Se recuperaron la mayoría de las RS de la colaboración Cochrane, así como algunos artículos actuales de interés en relación con intervenciones terapéuticas y/o preventivas en la HIV del prematuro:

- *Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial*¹⁵.
- *Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial*¹⁶.
- *Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants*¹⁷.
- *Effects of prophylactic indomethacin on survival without sensory impairment in extremely- low-birth-weight infants*¹⁸.
- *Can the administration of antithrombin III decrease the risk of cerebral hemorrhage in premature infants?*¹⁹.
- *Developmental outcome of the use of etamsylate for prevention of periventricular haemorrhage in a randomised controlled trial*²⁰.

En el Índice Médico Español se obtuvieron alrededor de 60 artículos, pero ninguno relevante para el objetivo del estudio, ya que todos los artículos

publicados en literatura española presentaban el diseño de casos clínicos o casuística.

DISCUSIÓN

Muchas intervenciones terapéuticas en el RN no han sido investigadas adecuadamente para demostrar la eficacia y seguridad y sin embargo, se utilizan de forma rutinaria en muchas unidades neonatales; ejemplos de intervenciones terapéuticas no evaluadas totalmente en el RN y/o que se utilizan pese a ser inefectivas o peligrosas han sido recientemente analizadas por N Ambalavanan y RK Whyte 21 (Tabla 2). Mucho queda por hacer si aún no podemos responder a preguntas básicas, principalmente en la población de prematuros de muy bajo peso, como cuánto oxígeno aplicar en la reanimación neonatal, qué nivel de glucemia se considera anormal, qué intervalo de PaO₂ y PCO₂ mantener, entre otros, y sobre todo qué implicaciones tiene una intervención sobre la mortalidad y morbilidad neonatal. El área de la perineonatalogía conserva ejemplos de intervenciones terapéuticas que, en un momento, aplicando un razonamiento deductivo, se pensó que eran beneficiosas, pero que, posteriormente, tras aplicar un razonamiento científico inductivo, no se confirmó tal hecho o resultaron ser perjudiciales. Para mejorar el cuidado de nuestros RN se debe basar la práctica clínica en las mejores pruebas científicas y realizar toma de decisiones basadas en la evidencia científica, en base a los pasos que propone JA Muir en su libro *Evidence-Based Healthcare*²²:

- ¿Este método de investigación es el mejor para contestar a nuestra pregunta clínica estructurada?
- ¿Esta investigación es de calidad científica adecuada?
- ¿Cuál es la importancia clínica de los efectos beneficiosos y perjudiciales encontrados?
- ¿Son los resultados de la investigación generalizables a la población general de la que se extrajo la muestra del estudio?
- ¿Son los resultados aplicables a nuestra población?
- ¿Son los resultados relevantes para mi paciente?

Los médicos suelen utilizar la literatura científica como ayuda en la toma de decisiones clínicas de dos formas complementarias: por un lado, mediante el seguimiento o la revisión ordinaria de un tema, y por otro, a través de búsquedas orientadas en función

de los problemas. La lectura de ambas fuentes de información es necesaria para estar al día y bien informado, si bien es necesario que toda publicación se someta a un proceso de evaluación crítica para decidir si la información que aporta es válida, clínicamente relevante y aplicable a los problemas médicos específicos. Es necesario conocer y aplicar ciertas reglas de evaluación y apreciación crítica para distinguir entre soluciones preliminares y definitivas. Normalmente la evidencia original, generalmente en forma de artículos en revistas biomédicas que sirve más a la ciencia que a la práctica clínica se publicará, casi siempre, antes de la síntesis de la información científica, generalmente en forma de RS, metanálisis, guías de práctica clínica, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, métodos de consenso que ya servirá un poco más a la práctica clínica y cuyo objetivo es aportar más de ciencia al arte de la medicina²³.

Así pues, la MBE es una herramienta esencial para ayudar en la toma de decisiones clínicas, que está condicionada por varios factores: la variabilidad en la práctica clínica, la tendencia a un pensamiento fisiopatológico deductivo frente al inductivo y el exceso de información científica al que se ven sometidos actualmente los médicos, se ha acuñado el neologismo “infoxicación” para su definición^{7,8}. Las fuentes de información secundaria nacidas al amparo de la MBE proporcionan una síntesis de la información científica validada por medio de la valoración crítica de documentos científicos (Tabla 1). No existe, de entrada, la estrategia de búsqueda perfecta, sino la que se ha sabido y podido hacer, que habrá que ir perfeccionando a lo largo del tiempo⁷. Partiendo de esta premisa y limitación, se puede abordar la valoración crítica de las pruebas científicas encontradas respecto al manejo de la HIV en el prematuro a través de las dos fuentes de información⁸.

En las fuentes de información secundaria la información más relevante se obtiene en La Biblioteca Cochrane Plus en español: se detectaron seis RS de EC, que constituyen el tipo de diseño con mayor evidencia científica en intervenciones terapéuticas y/o preventivas. Por lo concreto del tema de estudio, no se encontraron documentos en forma de guías de práctica clínica o informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Se pueden dividir las RS en dos grupos de estudio, según traten sobre intervenciones preventivas o terapéuticas de la HIV:

MANEJO PREVENTIVO DE LA HIV EN EL PREMATURO

*Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage*¹³

Publicada en 1997 y actualizada en el 2000, incluye un total de cinco EC, aleatorizados o casi-aleatorizados, y 420 mujeres. Conclusión: no se ha demostrado que la administración inyectable de vitamina K a las mujeres inmediatamente antes de un nacimiento muy prematuro disminuya el riesgo de HIV; por otro lado, hubo muy pocos datos sobre el seguimiento a medio-largo plazo de la población de esta población de prematuros.

*Phenobarbital prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage*¹⁴

Publicada en 1997 y actualizada en el 2003, incluye un total de nueve EC aleatorizados y 1750 mujeres. Conclusión: aunque globalmente se encontró un cierto grado de protección respecto al riesgo de HIV en las mujeres que recibieron fenobarbital inmediatamente antes del parto prematuro, este efecto protector desapareció cuando sólo se consideraron los dos EC con mejor calidad; además no se encontraron diferencias en el seguimiento neurológico de los niños a los meses y sí se constató un mayor grado de sedación en las madres sometidas al tratamiento con fenobarbital¹⁸⁻³⁶.

*Postnatal phenobarbitone for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants*¹¹

Publicada en 1999 y actualizada en el 2000, incluye un total de nueve EC, aleatorizados o casi-aleatorizados y 740 RN. Conclusión: el fenobarbital puede prevenir, teóricamente, la lesión cerebral en RN pretérminos mediante la estabilización de la presión arterial y el flujo sanguíneo cerebral, pero no se ha demostrado útil, pues no previene la HIV y se constata mayor necesidad de ventilación mecánica en los RN en los que se aplica el tratamiento.

MANEJO TERAPÉUTICO DE LA HIV EN EL PREMATURO

*Intraventricular streptokinase after intraventricular hemorrhage in newborn infants*⁹

Publicada en 1997 y actualizada en el 2000, incluye un total de un EC aleatorizado y 12 RN. La conclusión

fue que el uso de fibrinolíticos intraventriculares tiene el objetivo de disolver los coágulos sanguíneos de la HIV que bloquean la reabsorción del líquido cefalorraquídeo, pero su uso no se ha demostrado útil respecto a la necesidad de derivación ventriculoperitoneal y/o mejoría en los resultados clínicos; y esta conclusión, contraria a la intervención terapéutica, se obtiene con tan sólo un pequeño EC.

*Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage*¹⁰

Publicada en 1997 y actualizada en el 2000, incluye un total de cuatro EC, aleatorizados o casi-aleatorizados y 280 RN. La conclusión no fue útil, pues similares resultados de la intervención (derivación temprana del líquido cefalorraquídeo por medio de punciones lumbares o drenaje ventricular) respecto al tratamiento conservador en relación con la morbi-mortalidad y/o necesidad de derivación ventriculoperitoneal y, además, conlleva un incremento de riesgo de infección del sistema nervioso central.

*Diuretics therapy for newborn infants with posthemorrhagic ventricular dilatation*¹²

Publicada en el 2001 y actualizada en el 2003, incluye un total de dos EC, aleatorizados y/o casi-aleatorizados, y 193 RN. Conclusión: los diuréticos valorados (acetazolamida y furosemida) no son útiles ni seguros para el tratamiento de la dilatación ventricular posthemorrágica.

En las fuentes de información primaria se encontraron, a través de PubMed, algunos artículos actuales de interés¹⁵⁻²⁰ no detectados en la búsqueda realizada en las fuentes de información secundaria, pero en los que los supuestos efectos beneficiosos de las medidas preventivas analizadas (antitrombina III, etamsilato y, principalmente, indometacina) se deben contrastar a través de la valoración crítica de dichos documentos para determinar su validez o rigor científico, importancia o relevancia clínica y aplicabilidad o utilidad en la práctica clínica^{23,24}.

Llama la atención la escasez de EC en la mayoría de las RS analizadas, debido a la escasez de EC en Neonatología, asociado a los problemas metodológicos y éticos que conlleva esta población de estudio.

Las características de los EC en la Colaboración Cochrane Neonatal ya han sido analizados por Sinclair

y col²⁵. y también en estudios previos realizados en el departamento donde laboran los autores²⁶⁻²⁹, en el que se detectan algunas peculiaridades:

- Pocas RS están fundamentadas en EC controlados que analicen el pronóstico a largo plazo entre los niños supervivientes; la experiencia en ciertas intervenciones terapéuticas en Neonatología (oxigenoterapia, dexametasona, indometacina, entre otros) lleva a la conclusión de que es necesario un correcto seguimiento a medio-largo plazo para estar bien informados de la seguridad de la intervención.
- En la variable principal de valoración (*end point*) de los EC en Neonatología se constata un excesivo uso de variables continuas que, generalmente, son variables intermedias y, en los que se utilizan variables discretas, éstas generalmente se analizan a corto plazo (menor de seis meses, lo que resulta insuficiente para valorar el crecimiento y desarrollo de los neonatos sometidos a la intervención) y se diseñan para detectar reducciones de riesgo importantes, una media del 50%, lo que conlleva que puedan no detectarse efectos terapéuticos modestos, pero importantes³⁰.

Si bien las fuentes de información secundaria tienen un indudable interés en nuestra toma de decisiones basadas en pruebas³, es cierto que la información actualmente volcada en estas bases de datos es escasa en relación con la ingente información que se puede obtener de las fuentes de información primaria. Por eso es necesario revisar estas bases de datos, aplicando limitadores de búsqueda con criterios de calidad; ej. el tipo de estudio: ensayo clínico, guía de práctica clínica, metanálisis. Para el objetivo del presente estudio se obtuvieron algunos artículos de interés en relación con medidas preventivas en la HIV principalmente indometacina, identificando también un *cluster* de investigación: LR Ment et al¹⁵⁻¹⁷.

Para realizar una atención sanitaria basada en pruebas se necesita cumplir cuatro etapas en la “evidencia” científica (generación, síntesis, implementación y evaluación)³¹, en la que es necesario tener en cuenta que la práctica clínica no es un fenómeno exacto y reproducible. En la toma de decisiones existe gran variabilidad entre médicos ante un mismo proceso y de un mismo médico ante pacientes diferentes aquejados del mismo proceso: esta incertidumbre en observaciones, percepciones,

razonamientos, intervenciones y estilos de práctica se conoce como variabilidad de la práctica clínica. La variabilidad en la práctica clínica es inapropiada cuando existe importante evidencia científica, pero la variabilidad es esperable, e incluso deseable, cuando existe débil evidencia científica. Nos interesa buscar EC y RS, de ahí la importancia de la Colaboración Cochrane, pero también otras fuentes de información secundaria (guías de práctica clínica, informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias), así como estudios comparativos (*benchmarking*) que analicen variaciones en los resultados de unidades asistenciales que aplican distintas pautas de actuación^{32,33}.

En neonatología se dispone de una organización que permite realizar *benchmarking* y mejoría de la calidad: el Vermont-Oxford Network³². Mejorar la calidad de los cuidados neonatales y el pronóstico de los RN, especialmente de los neonatos de muy bajo peso son objetivos que apoyan todos los neonatólogos, para lo cual es preciso realizar la toma de decisiones en la práctica clínica basándonos en las mejores pruebas científicas.

CONCLUSIONES

Desde un punto de vista de aplicación práctica y en base a los datos obtenidos de las RS en conjunción con distintos textos neonatológicos se pueden realizar los comentarios de acuerdo a diferentes manejos.

MANEJO PREVENTIVO DE LA HIV EN EL PREMATURO

Algunas medidas farmacológicas han demostrado su ineficacia en las RS realizadas (vitamina K y fenobarbital prenatal, fenobarbital postnatal) y otras medidas (principalmente indometacina postnatal en dosis bajas) están pendientes de analizar su eficacia (reducir incidencia y gravedad de HIV) y seguridad (principalmente en el neurodesarrollo a medio y largo plazo) en EC mejor diseñados y/o en RS. Actualmente las estrategias preventivas se basan en la corrección o prevención de los factores de riesgo conocidos en la matriz germinal/intraventricular y básicamente, consiste en evitar las situaciones que conllevan fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral y/o elevación de la presión venosa cerebral: manipulación excesiva, manejo adecuado,

soporte respiratorio y sus complicaciones, control de la presión arterial, drogas que influyan sobre el flujo sanguíneo cerebral, expansiones de volemia, correcta posición de la cabeza, etc.

MANEJO TERAPÉUTICO DE LA HIV EN EL PREMATURO, PRINCIPALMENTE ENFOCADO AL MANEJO DE LA VENTRICULOMEGALIA POSTHEMORRÁGICA

Si la hidrocefalia es leve sólo precisará un seguimiento clínico-radiológico, pues la dilatación ventricular se detiene o retorna al tamaño normal en los primeros meses de vida.

Si la hidrocefalia es grave y progresiva ninguna de las medidas transitorias han demostrado su eficacia en las RS realizadas (estreptoquinasa intraventricular, punciones lumbares o ventriculares repetidas, diuréticos) y parece que la única medida efectiva para la descompresión del sistema ventricular es la derivación ventriculoperitoneal, si bien no es una técnica inocua; de ahí que el momento idóneo para colocar una derivación ventriculoperitoneal no está definido y es controvertido.

SUMMARY

Controversies in the management of intraventricular hemorrhage in the premature: Up to date through secondary information sources.

Introduction: Intraventricular hemorrhage is a major complication of preterm birth. The aim of this article is to make an update of the controversies about the management of intraventricular hemorrhage. **Materials and Methods:** Structured review of the secondary bibliographic databases: TRIPdatabase, systematic reviews in Cochrane Collaboration, guidelines in National Guideline Clearinghouse and CMA Infobase, and reports of International Network of Agencies for Health Technology Assessment. Also we search relevant articles in primary bibliographic databases, international (PubMed) and national (Índice Médico Español), with quality limits in relation to the type of study. **Results:** We found the major information about the management of intraventricular hemorrhage in Cochrane Collaboration: four systematic reviews in Neonatal Group and two systematic reviews in Pregnancy and Childbirth Group. All the interventions studied cannot be recommended as prophylaxis (prenatal vitamin K and phenobarbital, postnatal phenobarbital) or therapy (intraventricular streptokinase, repeated lumbar or ventricular punctures, diuretics) in the management of intraventricular hemorrhage in preterm infants. We found some relevant clinical trials in PubMed in relation with drugs for postnatal IVH prevention, mainly with indomethacin. **Conclusions:** Intraventricular hemorrhage management (prevention and treatment) in preterm infants persist without supportive evidence on

wich to base clinical practice, and some common therapies may actually be harmful. The secondary bibliographic databases (mainly Cochrane Collaboration) provides accessible resource to help assure neonatologist that their care in intraventricular hemorrhage in preterm infants is based on critical and current. (MÉDICAS UIS 2007; 20(2):111-19).

KEY WORDS: Intraventricular hemorrhage. Preterm infant. Secondary bibliographic databases. Evidence-based medicine. Evidence-based decision-making.

BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedades neurológicas. En: Gomella C. Neonatología. 3ª ed. Buenos Aires: Ed Médica Panamericana, S.A;1997.p.487-505.
2. Annibale DJ, Hill J. Periventricular hemorrhage-intraventricular hemorrhage. E-Medicine [serial online] [cited 2005 Apr 1] Available form: URL: <http://www.emedicine.com/ped/topic2595.htm>.
3. González de Dios J. Toma de decisiones en la práctica clínica: del modelo tradicional al nuevo modelo basado en pruebas. *Pediatr Integral* 2003;6:19-26.
4. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268:2420-5.
5. Guerra Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996; 107:377-82.
6. González de Dios J. La Medicina basada en la evidencia: ¿qué es?, ¿por qué?, ¿para qué?. *Pediatr Integral* 1999;3:493-7.
7. González de Dios J. Búsqueda de información en pediatría basada en la evidencia (I): "infoxicación" e Internet. *Rev Esp Pediatr* 2003;59:246-58.
8. González de Dios J. Búsqueda de información en Pediatría basada en la evidencia (II): fuentes de información secundarias y primarias. *Rev Esp Pediatr* 2003;59:259-73.
9. Whitelaw A. Intraventricular streptokinase alter intraventricular hemorrhage in newborn infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art No: CD000498.
10. Whitelaw A. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art No: CD000216.
11. Whitelaw A. Postnatal phenobarbitone for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art No: CD001691.
12. Whitelaw A, Kennedy CR, Brion LP. Diuretic therapy for newborn infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Art No: CD002270.
13. Crowther CA, Henderson-Smart DJ. Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art No: CD000229.

14. Crowther CA, Henderson-Smart DJ. Phenobarbital prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art No: CD000164.
15. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AGS, Vohr B, Allan W, et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994;93:543-50.
16. Ment LR, Vohr B, Allan W, Westerveld M, Sparrow SS, Schneider KC, et al. Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 2000;105(3 Pt 1):485-91.
17. Ment LR, Vohr BR, Makuch RW, Westerveld M, Katz KH, Schneider KC, et al. Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. *J Pediatr* 2004;145:832-4.
18. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F64-6
19. Fulia F, Cordaro S, Meo P, Gitto P, Gitto E, Trimarchi G, et al. Can the administration of antithrombin III decrease the risk of cerebral hemorrhage in premature infants? *Biol Neonate* 2003;83:1-5.
20. Schulte J, Osborne J, Benson JW, Cooke R, Drayton M, Murphy J, et al. Developmental outcome of the use of etamsylate for prevention of periventricular haemorrhage in a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F3-5.
21. Ambalavanan N, Whyte RK. The mismatch between evidence and practice. Common therapies in search of evidence. *Clin Perinatol* 2003;30:305-31.
22. Muir Gray JA. Evidence-Based Healthcare. How to make Health Policy and Management Decisions. Ed Churchill Livingstone (2nd edition), 2003.
23. González de Dios J. Lectura crítica de documentos científicos. *An Pediatr Contin* 2003;1:51-5.
24. González de Dios J. Valoración crítica de documentos científicos. Los programas CASP y los bancos CAT. *Pediatr Integral* 2001;6:350-6.
25. Sinclair JC, Haughton DE, Bracken MB, Horbar JD, Soll RF. Cochrane neonatal systematic reviews: a survey of the evidence for neonatal therapies. *Clin Perinatol* 2003;30:285-304.
26. González de Dios J. Análisis bibliométrico de las revisiones sistemáticas en la Colaboración Cochrane Neonatal: importancia en la toma de decisiones basada en pruebas en Neonatología. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:417-27.
27. González de Dios J. Áreas temáticas de estudio y grupos de investigación en la Colaboración Cochrane Neonatal. *Rev Esp Pediatr* 2004;60:194-210.
28. González de Dios J. Toma de decisiones en Neurología neonatal a través de las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane. *Rev Neurol (Barc)* 2005;40:453-9.
29. González de Dios J, Balaguer Santamaría A, Ochoa Sangrador C. Utilidad de la Colaboración Cochrane en la Cardiología Pediátrica. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1093-106.
30. Zhang B, Schmidt B. Do we measure the right end points? A systematic review of primary outcomes in recent neonatal randomized trials. *J Pediatr* 2001;138:76-80.
31. Henderson-Smart DJ, Osborn D, Evans N, Beeby P, Jeffery H. Do we practice evidence-based care in our neonatal intensive care units?. *Clin Perinatol* 2003;30:333-42.
32. Horbar JD. The Vermont Oxford Network: Evidence-Based Quality Improvement for Neonatology. *Pediatrics* 1999;103:350-9.
33. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000;106:1070-9.
34. Cabañas F, Pellicer A. Lesión cerebral en el niños premature II. Hemorragia intraventricular y ventriculomegalia posthemorrágica. En: De guardia en Neonatología. 1ª ed. Sociedad Española de Neonatología (Vento M, Moro M editores), 2003:411-21.