

En grandes prematuros afectados de enfermedad de la membranas hialina, la administración profiláctica precoz de teofilina puede mejorar transitoriamente la función renal.

Sergio Francisco Puebla Molina. Departamento de Pediatría Clínica Alemana de Temuco. Magister en Epidemiología Clínica. CIGES y Departamentos de Pediatría y Salud Pública. Universidad de la Frontera (Chile). spuebla@ufro.cl, spuebla@calemanatemuco.cl

José Luis Aparicio Sánchez. Servicio de Pediatría. Hospital General de Lanzarote. Lanzarote (España).

japaricio@ucin.net

Referencia bibliográfica: Cattarelli D, Spandrio M, Gasparoni A, Bottino R, Offer C, Chirico G. A randomised, double blind, placebo controlled trial of the effect of theophylline in prevention of vasomotor nephropathy in very preterm neonates with respiratory distress syndrome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006; 91: F80-4

Resumen estructurado:

Objetivo: determinar si la teofilina es de utilidad para prevenir la nefropatía vasomotora en grandes prematuros con enfermedad de las membranas hialinas (EMH).

Diseño: ensayo clínico (EC) aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de intervención preventiva.

Emplazamiento: hospital de tercer nivel (Unità Operativa di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale del Spedali Civili de Brescia, Italia).

Población de estudio: los criterios de inclusión son recién nacidos (RN) en ese centro con EG = 32 semanas, que desarrollaron EMH en las primeras seis horas de vida y precisaron ventilación mecánica (VM) o CPAP nasal. Criterios de exclusión: malformaciones congénitas del tracto urinario y/o riñón, cardiopatías congénitas, exposición prenatal a inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o de antiinflamatorios no esteroideos, y cromosomopatías o polimalformados. Se estimó un tamaño muestral de 20 pacientes en cada grupo para detectar, con una potencia del 90% y un riesgo α de 0,05, una diferencia del 20% en la diuresis, concentraciones plasmáticas de creatinina y urea, y las tasas de filtración glomerular entre los grupos en estudio. Se incluyeron 25 pacientes en cada grupo para compensar las posibles pérdidas.

Intervención: de los 54 RN que cumplieron consecutivamente los criterios de inclusión en los 12 meses del estudio, finalmente 50 pacientes fueron aleatorizados mediante computadora en dos grupos: durante tres días consecutivos a los 25 pacientes del grupo de tratamiento (GT) se les administró una dosis diaria de teofilina de 1 mg/kg por vía intravenosa, y a los 25 del grupo placebo (GP) un volumen igual de solución glucosada. El personal médico y de enfermería desconocían a que grupo pertenecían los pacientes. Los pacientes recibieron el manejo de fluidoterapia y nutrición estandarizada en la unidad neonatal, así como la medicación que el médico consideró oportuna. Se perdieron dos casos en el GT y uno en el GP por éxitus. Las soluciones (tratamiento y placebo) fueron preparadas por un médico de la Unidad que no estaba al cuidado directo de los pacientes, usando dos diluciones de apariencia idéntica.

Medición de resultados: se estudia la diuresis (con peso de pañales, y definiendo oliguria si $< 1 \text{ ml/kg/h}$ al menos 24 horas), el aclaramiento de creatinina (calculado mediante la fórmula de Schwartz para recién nacidos prematuros), la

evolución en el tiempo de las concentraciones de electrolitos, creatinina y urea en plasma y orina (los días 2,5 y 11), teofilina en plasma (día 5), β_2 microglobulina en orina (día 5 y 11). Se valoró la incidencia de las siguientes complicaciones: persistencia del ductus arterioso, hemorragias intraventriculares, leucomalacia periventricular, retinopatía de la prematuridad, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrotizante.

Resultados principales: los pacientes del GT y GP presentaban características clínicas similares, sin diferencias significativas en la medicación recibida. Durante el primer día la diuresis fue significativamente mayor ($p = 0,023$) en el GT (media $2,4 \text{ ml/kg/h} \pm 0,9$) que en el GP (media $1,6 \text{ ml/kg/h} \pm 1,0$) y la incidencia de oligoanuria fue significativamente menor ($p = 0,007$) en el GT (5%) que en el GP (33%). Veinticuatro horas después de la primera administración de teofilina o placebo, las concentraciones plasmáticas de creatinina fueron significativamente inferiores ($p = 0,025$) en el GT (media $0,76 \text{ mg/dl} \pm 0,23$) que en el GP (media $1,0 \text{ mg/dl} \pm 0,41$). Los 17 pacientes con EMH grave (aquellos que requirieron VM) también mostraron diferencias significativas en la creatinina sérica y el aclaramiento de la creatinina en favor del GT respecto al GP (media $64,6 \mu\text{mol/L} \pm 21,2$ frente $92,0 \mu\text{mol/L} \pm 40,7$ y $19,9 \text{ ml/min/1,73} \pm 0,9$ frente $13,7 \text{ ml/min/1,73} \pm 3,7$ respectivamente). Al quinto día de vida en ambos grupos se produjo una reducción de la función renal (creatinina sérica y aclaramiento de creatinina) que mejoró a partir del día 11 de vida. A partir del quinto día de vida no se observarán diferencias estadísticamente significativas en la función renal. No se demostraron diferencias significativas en las concentraciones de urea, Na, K, y β_2 microglobulina, así como tampoco en la incidencia de complicaciones.

Conclusión: en prematuros de ≥ 32 semanas de gestación afectados de EMH la administración preventiva precoz de teofilina puede mejorar la función renal durante los primeros días de vida, pero esta mejoría es transitoria (de duración inferior a 5 días) y no se asocia a disminución de la mortalidad, de la estancia hospitalaria, ni de la aparición de complicaciones.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: no existe.

Comentario crítico:

Justificación: se estima que del 8 al 26% de los RN que ingresan en las unidades de cuidados intensivos neonatales desarrollan una insuficiencia renal aguda que puede dar lugar a trastornos glomerulares o tubulares persistentes en el 35-40% de los casos^{1,2}). La hipoxemia o la asfixia en el contexto de una EMH grave es una de las causas más frecuentes de fallo renal agudo causado por la activación de adenosina³. Estudios de laboratorio han mostrado que la teofilina, un derivado de la xantina que posee propiedades antagonistas de la adenosina, es capaz de revertir la vasoconstricción intrarrenal observada durante la hipoxemia^{4,5}, pero la repercusión clínica de este efecto aún está por dilucidar.

Validez o rigor científico: el EC tiene una calidad adecuada en la escala de Jadad (puntuación= 3). No obstante, detectamos algunas limitaciones metodológicas: no se ha especificado bien el método informatizado de aleatorización, ni si la secuencia se mantuvo oculta, aunque parece que la aleatorización funcionó y ambos grupos eran totalmente comparables antes de la intervención; se realizó un análisis por protocolo seguido, aunque se pueden recalcular los datos por intención de tratar en la variable binaria principal (incidencia de oligoanuria) tal y como se expresa en la tabla 1bis. El EC es doble ciego, porque ni los niños –obviamente– ni los que hicieron las mediciones, ni tampoco los que administraban el tratamiento, conocían el grupo de pertenencia del paciente. No hubo co-intervención porque se indica que en ambos grupos los pacientes recibieron el manejo de fluidoterapia y nutrición estandarizada en la unidad neonatal, así como la medicación que el médico consideró oportuna. El seguimiento de los enfermos es suficientemente prolongado para el efecto que se quiere detectar (10 días).

Relevancia clínica: muy baja y con efectos transitorios. Comparado con el placebo, la administración de teofilina profiláctica aumenta la diuresis y previene la oligoanuria (aunque sólo en las primeras 24 horas), disminuye la creatinemia (aunque sólo en las primeras 48 horas) y mejora muy levemente el filtrado glomerular. El resultado principal es un número necesario de pacientes a tratar (NNT) para prevenir un episodio de oligoanuria en las primeras 24 horas de 4 pacientes (IC 95%: 2 a 13). No se encontraron diferencias significativas en variables importantes clínicamente (duración del ingreso, mortalidad), ni aparición de complicaciones o efectos adversos del tratamiento (con niveles plasmáticos de teofilina día 5 = 27 + 23 mcrogr/l). en niños con OMA recurrente de 1 a 7 años, en el que no se encontró mejoría en la calidad de vida, ni en su nivel de audición.

Aplicabilidad en la práctica clínica: en este estudio se demuestra que la administración temprana profiláctica de

teofilina a RN prematuros = 32 semanas de gestación con EMH, puede mejorar la función renal durante los primeros días de vida (efectos a corto plazo), pero esta mejoría es transitoria y no se asocia a disminución de la mortalidad, de la estancia hospitalaria, ni de la aparición de complicaciones propias de la prematuridad (efectos a medio-largo plazo con impacto clínico). Claramente los efectos beneficiosos son menores que los costes (uso de medicaciones y control de niveles plasmáticos) y por ello, en el momento actual es dudoso que esté justificado la administración profiláctica de teofilina para prevención de la nefropatía vasomotora en los grandes prematuros con EMH.

Tabla 1: Oligoanuria (< 1 ml/gk/h) en las primeras 24 horas de vida (análisis por tratamiento o protocolo)

	Pacientes con oligoanuria	Pacientes sin oligoanuria	Casos perdidos	Total
Grupo Teofilina (n=25)	1 (4,8%)	20 (95,24%)	2 (8,7%)	23
Grupo Placebo (n=25)	8 (33,3%)	16 (66,70%)	0 (0%)	24

Riesgo Relativo: 0,14 (IC 95% 0,02-0,96) ; Odds Ratio: 0,1 (IC 95% 0,01-0,88)
 Reducción Relativa del Riesgo: 87% (IC 95% 3,7-98,2%) ;
 Reducción Absoluta del Riesgo: 28,6% (IC 95% 7,6-49,5);
 Número Necesario de sujetos a Tratar para prevenir un episodio: 4 (IC 95% 2 -13);

* IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Tabla 1bis: Oligoanuria (< 1 ml/gk/h) en las primeras 24 horas de vida (análisis por intención de tratar)

	Pacientes con oligoanuria	Incidencia oligoanuria (IC95%*)	Casos perdidos
Grupo Teofilina (n=25)	1	4% (0'10-20'35%)	2 (8%)
Grupo Placebo (n=25)	8	32% (11'71- 52'28%)	1 (4%)

Riesgo Relativo: 0,125 (IC 95% 0,017-0,927) ; Odds Ratio: 0,089 (IC 95%: 0,01-0,775)
 Reducción Relativa del Riesgo: 88% (IC 95%= 26% a 100%) ;
 Reducción Absoluta del Riesgo: 28,6% (IC 95%: 8'2-47'8);
 Número Necesario de sujetos a Tratar para prevenir un episodio: 4 (IC 95%: 2 a 12);

* IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Bibliografía:

- Hernández R, Fons J, Núñez F. Patología renal más frecuente en el recién nacido. En: García Nieto V, Santos F, editores. Nefrología Pediátrica. Madrid: Aula Médica Ediciones; 2000.p.403-418
- Hentschel R, Lodige B, Bulla M. Renal insufficiency in the neonatal period. Clin Nephrol. 1996;46:54-8
- Karłowicz MG, Adelman RD. Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. Pediatr Nephrol. 1995;9:718-22
- Huet F, Semana D, Grimaldi M, et al. Effects of theophylline on renal insufficiency in neonates with respiratory distress syndrome. Intens Care Med. 1995;21:511-14
- Jenik AG, Ceriani Cernadas JM, Gorenstein A, et al. A randomised doubleblind, placebo-controlled trial of the effects of prophylactic theophylline on renal function in term neonates with perinatal asphyxia. Pediatrics. 2000;105:1-6