

ARCH DIS CHILD FETAL NEONATAL ED.
2020 Sep 28:fetalneonatal-2020-319767.

Incidencia de retinopatía del prematuro en Alemania: evaluación de los criterios actuales de detección

Incidence of retinopathy of prematurity in Germany: evaluation of current detection criteria

Larsen PP, Müller A, Lagrèze WA, Holz FG, et al.

RESUMEN

Objetivo. Evaluar los criterios actuales en Alemania, para la detección de la retinopatía del prematuro (ROP) mediante la investigación de la incidencia de ROP que requiera tratamiento en prematuros con edad gestacional (EG) ≥ 30 semanas o edad post menstrual (EPM) < 32 semanas.

Métodos. Se analizaron tres bases de datos: Procedimiento Alemán de Garantía de Calidad en Neonatología (2011-2017; n: 52 461 niños examinados para ROP; 1505 niños tratados por ROP), el Registro Alemán de ROP Retina.net (2011-2018; n: 281 niños tratados) y los programas de detección de dos hospitales universitarios de Alemania (2012-2016; n: 837 niños examinados).

Resultados. En las cohortes analizadas, los prematuros con una EG ≥ 30 semanas representaron entre el 33,1-38,5 % de las poblaciones examinadas, pero solo el 1,40-1,42 % de los casos que requirieron tratamiento para la ROP. En una cohorte de 281 prematuros tratados por ROP, los 4 niños con EG ≥ 30 semanas tenían factores de riesgo adicionales para ROP que incluían oxígeno suplementario prolongado, y/o importantes comorbilidades. Cinco niños (el 1,8 %) fueron tratados a las 32 semanas de EPM y ninguno antes de las 32 semanas de EPM.

Conclusiones. En las cohortes investigadas, los recién nacidos prematuros con EG ≥ 30 semanas tuvieron un riesgo muy bajo o nulo de desarrollar ROP que requiriera tratamiento a menos que estuvieran presentes factores de riesgo adicionales. No se realizó ningún tratamiento antes de las 32 semanas de EPM. Estos hallazgos son de relevancia para la reevaluación continua de los criterios de detección de ROP.

Comentario

En este estudio realizado en Alemania, se analizaron los prematuros ≥ 30 semanas de edad gestacional que presentaron ROP tratadas. Los datos

corresponden a dos hospitales y al Registro Alemán de ROP que, sin duda, debe ser de elevada calidad, como es habitual en Alemania, y están entre los mejores hospitales de Europa.

Los resultados son interesantes, porque señalan que, en todos los países desarrollados, la ROP es poco frecuente en prematuros nacidos luego de las 30 semanas de gestación, y como podemos ver, el porcentaje de prematuros con ROP fue muy bajo. En la cohorte de 281 prematuros tratados por ROP solo 4 eran ≥ 30 semanas y con factores de riesgo adicionales (oxígeno suplementario prolongado y otras comorbilidades).

De la población analizada, 5 prematuros (el 1,8 %) fueron tratados en la semana 32, ninguno antes.

La frecuencia de ROP es bastante mayor en aquellos países de bajo recursos y con muchos problemas sociales. En un estudio de Argentina de 2008, realizado por el Grupo de trabajo colaborativo multicéntrico: Prevención de la Ceguera en la Infancia por Retinopatía del Prematuro, observaron la presencia de ROP en el 12 % de prematuros ≤ 1500 g y en > 1500 g entre 33-36 semanas con oxigenoterapia. Los casos fueron comunicados desde muchas provincias.¹ Es de señalar que, en nuestro país, la ROP es la primera causa de ceguera en la infancia.

Hace unos meses se publicó una revisión sistemática y un metaanálisis que evaluó la asociación entre ROP y bajo peso para la edad gestacional en prematuros < 37 semanas de edad gestacional ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales. El resultado mostró probabilidades significativamente más altas de ROP grave y ROP que requirió tratamiento en los recién nacidos prematuros de bajo peso. Asimismo, en el análisis de subgrupos de estos prematuros, observaron que los nacidos con < 29 semanas tuvieron incluso mayores probabilidades de ROP de cualquier estadio.²

Un estudio efectuado en el Hospital Italiano evaluó el efecto de los corticoides prenatales sobre la incidencia del ROP en recién nacidos con peso al nacer < 1250 g. Se incluyeron prematuros con un control oftalmológico en madres que recibieron corticoides antes del parto y otras madres que no los recibieron. Los resultados mostraron que no hubo diferencias entre los dos grupos en la incidencia de retinopatía y que los estadios ≥ 3 fueron similares. Esto significó que los corticoides en las madres de prematuros no generaron una diferencia entre ambos grupos. No obstante, se observó que la hemorragia intraventricular tuvo una frecuencia significativamente menor en prematuros cuyas madres recibieron corticoides.³

El registro ROP de Argentina, en el primer

semestre de este año 2020, mostró atrasos en la información de datos epidemiológicos producto de la pandemia que posteriormente se fueron regularizando. No obstante, se pudieron mantener los elevados registros de controles oftalmológicos y su tratamiento en los lugares de asistencia del recién nacido.

José M. Ceriani Cernadas
Editor en Jefe

REFERENCIAS

1. Lomuto CC, Galina L, Brussa M, Quiroga A, et al. Epidemiología de la retinopatía del prematuro en servicios públicos de la Argentina durante 2008. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(1):24-30.
2. Razak A, Faden M. Association of small for gestational age with retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(3):270-8.
3. Rodríguez DC, Ceriani Cernadas JM, Cravedi V, Fustiñana C. Administración prenatal de corticoides y retinopatía del prematuro. *Arch Argent Pediatr*. 2007;105(3):206-10.

BMJ. 2020 NOV 25;371:M4075.

Edad gestacional e ingresos hospitalarios durante la infancia: estudio con base poblacional de vinculación de registros en Inglaterra (estudio TIGAR)

Gestational age and hospital admissions during childhood: population based, record linkage study in England (TIGAR study)

Coathup V, Boyle E, Carson C, Johnson S, et al.

RESUMEN

Objetivo. Examinar la asociación entre la edad gestacional al nacer y los ingresos hospitalarios hasta la edad de 10 años y la variación de los índices de internación durante la infancia.

Población y métodos. Estudio de cohorte en Inglaterra, con base poblacional, de vinculación de registros. Se incluyeron todos los hospitales del sistema de salud de Inglaterra, Reino Unido. Entre enero de 2005 y diciembre de 2006 hubo 1 018 136 nacimientos simples, vivos. La variable principal fue toda internación hospitalaria desde el nacimiento hasta los 10 años, muerte o fin del estudio (marzo de 2015); la variable secundaria fue la causa principal de hospitalización definida según la clasificación internacional de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud, versión 10 (CIE-10) registrada en cada hospitalización.

Resultados. Entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de marzo de 2015 hubo 1 315 338 hospitalizaciones; 831 729 (el 63 %) fueron de emergencia; 525 039 (el 52 %) de 10 181 316 niños ingresaron a un hospital al menos una vez durante el periodo del estudio. Las internaciones durante la infancia estuvieron fuertemente asociadas con la edad gestacional al nacer (< 28, 28-29, 30-31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 y 42 semanas). En comparación con los niños nacidos de término completo (40 semanas de gestación) los nacidos prematuros extremos (< 28 semanas) tuvieron el más alto índice de hospitalizaciones durante la infancia (índice ajustado 4,92; IC 95 % 4,58 a 5,30). Incluso los nacidos a las 38 semanas tuvieron un índice de hospitalización más alto durante la infancia (1,19; 1,16 a 1,22). La asociación entre la edad gestacional y la hospitalización disminuyó a mayor edad gestacional (interacción $p < 0,001$). Los niños nacidos antes de las 28 semanas tuvieron un índice ajustado de 6,34 (IC 95 % 5,80 a 6,85) en el primer año de vida y disminuyó a 3,28 (2,82 a 3,82) entre los 7 y los 10 años, en comparación con los nacidos a término: para los nacidos a las 38 semanas, el índice ajustado fue 1,29 (1,27 a 1,31) y 1,16 (1,13 a 1,19) en el primer año y entre los 7 y los 10 años, respetivamente. La infección fue la principal causa del exceso de hospitalizaciones en todas las edades, pero en particular durante la infancia. Las enfermedades respiratorias y gastrointestinales también contribuyeron con una gran proporción de ingresos hospitalarios en los dos primeros años de vida.

Conclusiones. La asociación entre la edad gestacional y los índices de hospitalización disminuyeron con la edad, pero un riesgo excesivo permaneció durante la infancia, incluso en niños nacidos a las 38 y 39 semanas de gestación. Las estrategias dirigidas a prevenir y tratar las infecciones en la infancia deberían focalizarse en los niños nacidos prematuros y en aquellos nacidos de término temprano.

Comentario

Recuerdo el llamado telefónico de la madre de Joaquín, un niño de 7 años nacido con 27 semanas y 920 g, para contarme que fue internado por neumonía y le habían indicado ceftriaxone. Me preguntó si por sus antecedentes de prematuridad el antibiótico lo podía perjudicar y si la infección se debía a su inmadurez al nacer. No fue el único caso de llamados de este tipo.

Para responder con propiedad a estas preguntas, nada mejor que analizar el excelente estudio poblacional de cohorte de Cohatup V y col.¹ que utiliza en forma inteligente la base de datos de un millón de nacimientos de 2005 y 2006 en el Reino Unido y la enlaza con todas las internaciones de esos niños hasta llegar a la edad de 10 años.

El estudio demuestra que la madre tenía razón al pensar que 7 años después de nacer Joaquín todavía puede tener mayor predisposición a infecciones e internaciones. Además, en la discusión, los autores reflexionan acerca de la persistente percepción de vulnerabilidad del prematuro por parte de los padres y del equipo de salud.

Los datos son robustos y contundentes: la frecuencia de internaciones es mucho mayor en recién nacidos prematuros que en los de término. Esto es más evidente en los más inmaduros (5 veces más frecuente en los < 28 semanas que en los de 40) pero aún se mantiene un 20-30 % mayor en los de término temprano que representan un gran número de nacimientos.

Los autores demuestran que la diferencia en la necesidad de internaciones disminuye con la edad, aunque sigue siendo demostrable a los 10 años. En los lactantes las infecciones son las causas más frecuentes, seguidas de otros trastornos respiratorios y gastrointestinales. Entre los 7 y 10 años la mayor frecuencia de internaciones en los nacidos prematuros se debía primariamente a lesiones y a trastornos neurológicos, como convulsiones.

Nos sorprendió que del total de niños nacidos en esos 2 años, el 50 % había tenido al menos una internación en los primeros 10 años. Intuitivamente hubiéramos pensado que eran muchos menos. Los neonatólogos tampoco tenemos asumido que la mayor necesidad de internaciones de nuestros prematuros persiste hasta edades tan tardías. Por eso en medicina es siempre mejor basarse en evidencia y datos de gran calidad como los del presente artículo, que hacerlo en intuiciones, pareceres o creencias.

Dr. Néstor E. Vain

Sanatorios de la Trinidad Palermo, San Isidro y Ramos Mejía.

Dra. Fabiana Herbón

Sanatorios de la Trinidad Palermo y Ramos Mejía.

REFERENCIA

1. Coathup V, Boyle E, Carson C, Johnson S, et al. Gestational age and hospital admissions during childhood: population based, record linkage study in England (TIGAR study). *BMJ*. 2020;371:m4075.

JAMA PEDIATR. 2020 Sep 28;174(11):1-7.

Introducción temprana de gluten y enfermedad celíaca en el estudio EAT: un análisis preespecificado del estudio clínico aleatorizado EAT

Early gluten introduction and celiac disease in the EAT study: a prespecified analysis of the EAT randomized clinical trial

Logan K, Perkin MR, Marris T, Radulovic S, et al.

Resumen

Importancia. No hay estrategias para la prevención de la enfermedad celíaca (EC). Las guías clínicas actuales afirman que la edad de introducción de gluten no afecta la prevalencia de EC y se basan en los resultados de varios estudios clínicos aleatorizados, pero la cantidad de gluten y el momento de su introducción diferían entre sí.

Objetivo. Determinar si la introducción temprana de altas dosis de gluten disminuye la prevalencia de EC a los 3 años de edad.

Diseño, lugar y participantes. El estudio de investigación sobre la tolerancia (EAT, por las siglas en inglés de *Enquiring About Tolerance*) fue un estudio clínico aleatorizado abierto. Se reclutaron 1303 niños de la población general de Inglaterra y Gales. El seguimiento fue desde el 2 de noviembre de 2009 hasta el 30 de julio de 2012. Para este estudio, las muestras se recolectaron desde el 1 de noviembre de 2012 hasta el 31 de marzo de 2015 y los datos se analizaron entre el 25 de abril de 2017 y el 17 de septiembre de 2018.

Intervenciones. Los niños fueron aleatorizados a consumir 6 alimentos alergénicos (maní, sésamo, huevo de gallina, leche de vaca, bacalao y trigo) además de leche materna desde los 4 meses (grupo introducción temprana) o evitar estos alimentos y seguir las recomendaciones sobre alimentación infantil del Reino Unido de lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses aproximadamente (grupo introducción estándar).

Variables principales y medidas. La evaluación de EC fue un objetivo secundario a priori en el estudio EAT. A los 3 años todos los niños que tenían muestras disponibles de suero fueron estudiados para anticuerpos antitransglutaminasa tipo 2. Los niños con niveles de anticuerpos > 20 UI/l fueron derivados a gastroenterólogos independientes para su futuro estudio.

Resultados. De 1004 niños incluidos en el análisis, 514 fueron varones (el 51,2 %). La

cantidad media (DE) de gluten consumido entre los 4 y 6 meses fue 0,49 (1,4) g/semana en el grupo estándar y 2,66 (1,85) g/semana en el grupo de introducción temprana ($p < 0,001$). La media (DE) del consumo semanal de gluten osciló entre 0,08 (1,00) g/semana a los 4 meses y 0,9 (2,05) g/semana a los 6 meses en el grupo estándar vs. 1,3 (1,54) g/semana a los 4 meses y 4,03 (2,40) g/semana a los 6 meses en el grupo de introducción temprana. De los 516 niños del grupo estándar, 7 (el 1,4 %) tuvieron diagnóstico confirmado de EC vs. ninguno de los 488 niños del grupo de introducción temprana ($p: 0,02$, diferencia de riesgo entre grupos 1,4 %; IC 95 % 0,6-2,6 %).

Conclusiones y relevancia. En este análisis del estudio EAT la introducción de gluten a los 4 meses se asoció con una reducción en la prevalencia de EC. Estos resultados sugieren que el consumo temprano de altas dosis de gluten podría ser considerado como una estrategia para prevenir la EC en futuros estudios.

Comentario

El gluten es un antígeno alimentario encontrado en trigo, cebada y centeno, tiene alto contenido de proteínas ricas en péptidos de gliadina, las cuales son resistentes a la digestión completa por las enzimas digestivas, y pueden causar una respuesta inflamatoria que genera la enfermedad celíaca (EC) en individuos genéticamente susceptibles. No todos los individuos con predisposición genética (con HLA DQ2 o DQ8) desarrollarán la EC, por lo tanto, se han propuesto distintos estudios que evalúan los factores de riesgo ambientales adicionales, como la forma en que el gluten es introducido en la dieta del niño.

Los estudios publicados en su mayoría estudian poblaciones de riesgo para padecer la EC, o sea, estudian a niños con familiares de primer grado con EC, o con HLA DQ2 o DQ8. En los mismos, se analizan distintos aspectos: 1) edad de incorporación de gluten (antes de los 4 meses, o entre los 4 a 6 meses o después de los 7 meses o a los 12 meses), 2) lactancia materna durante la incorporación del gluten, y 3) cantidad de gluten incorporada en los primeros 6 meses (entre los 6 y 12 meses) de la alimentación complementaria.

Del análisis de todos los estudios realizados se observa que el tiempo de introducción de gluten y el tipo de alimentación con gluten no parece influenciar el riesgo de presentar EC, en niños con predisposición genética. La ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and

Nutrition) aclara que en los niños con alto riesgo para desarrollar EC, la temprana introducción del gluten (4 meses vs. 6 meses o 6 meses vs. 12 meses) está asociada con temprano desarrollo de autoinmunidad de EC (respuesta autoinmune con positividad de anticuerpos) y EC, pero la incidencia acumulativa en la niñez más tardía (a los 5 años) es similar, no aumentando el riesgo final.¹

Existen múltiples causas beneficiosas para recomendar la lactancia materna, pero se desconoce por qué en los estudios realizados no se observó un efecto protector de la leche materna, como era esperable.²

En cuanto a la cantidad de gluten en el momento de la introducción, los estudios son escasos y presentan gran heterogeneidad en su evaluación. La ESPGHAN, basada sobre datos observacionales sobre la asociación entre la cantidad de la ingesta de gluten y el riesgo de EC, recomienda que el consumo de grandes cantidades de gluten debería evitarse durante las primeras semanas de la introducción.

El TEDDY Study Group (The Environmental determinants of diabetes in the young) (2016-2019)^{2,3} publicó observaciones que con el aumento de la ingesta de gluten aumenta el riesgo de desarrollar EC. Se demostró que, con el aumento de consumo en 1 g/día por encima de la media, en los primeros dos años de edad, las diferencias de riesgo absoluto eran del 6 % para respuesta autoinmune (positividad de anticuerpos) y para presentación de EC el 7 % más altas a los tres años de edad. Aumento que parece clínicamente importante con un pequeño incremento en la ingesta de gluten; 1 gramo equivale a media rebanada de pan. Los estudios concluyen que la ingesta de altas dosis de gluten hasta los 5 años de edad puede aumentar el riesgo de EC en niños con predisposición genética.³

El estudio publicado recientemente (EAT Study) es el primero que analiza el efecto de la introducción temprana y tardía de altas vs. bajas dosis de gluten en niños de población general, con la hipótesis que la dosis baja de un alérgeno podría generar sensibilización y una dosis alta y temprana podría ser requerida para lograr la tolerancia inmunológica.

En este estudio se observa una prevalencia de EC significativamente aumentada en los niños que recibieron bajas dosis de gluten vs. alta dosis (diferencia del 1,4 %) en el seguimiento hasta los tres años de edad. Y concluye que tempranas y altas dosis de gluten pueden ser una buena estrategia de prevención para EC.

El estudio fue aleatorizado, y con pocos sesgos, y se diferencia de otros estudios porque se realizó en población general. Como debilidades se puede plantear

que se observa que hubo más pérdida de casos a los tres años de edad, en el grupo de alto consumo, que presentó menos casos de EC. Otro punto a aclarar es que se estudió hasta los 3 años y existe la posibilidad que esta diferencia se acorte en los próximos años, como se demostró en el estudio de PREVENT CD, en el cual a partir de los 5 años la presentación de la EC fue similar en ambos grupos de estudio.

Conclusión. El efecto sobre el riesgo que genera la introducción del gluten en niños con riesgo genético, ha sido estudiado desde hace más de 10 años. Requiere de estudios poblacionales extensos, de largo seguimiento y muy costosos, y han podido comprobar que el tiempo de introducción de gluten no afecta el desarrollo de la EC. En cuanto a la cantidad de incorporación hay resultados contradictorios como lo demuestran el estudio TEDDY y el estudio EAT, pero ¿son comparables? son poblaciones distintas. Futuros estudios aleatorizados son requeridos para definir estrategias de prevención.

Hoy los expertos recomiendan en niños con riesgo genético, la incorporación junto a la alimentación complementaria, a los 6 meses de edad para nuestras normas nutricionales, si es posible durante la lactancia materna y si bien los datos son aún poco claros, comenzando con pequeñas cantidades, con aumentos progresivos hasta los 12 meses de edad.¹

Estudios prospectivos importantes, con diversas intervenciones, para tener en cuenta:

BABYDIET:⁴ 150 familiares de primer grado con DBT tipo 1, con HLA de riesgo para EC. Se comparó la introducción gluten a los 6 meses vs. a los 12 meses. No se estudió la cantidad de gluten. No se encontraron diferencias.

CELIPREV:⁵ 707 familiares de primer grado con EC, con HLA de riesgo para EC. Se comparó la introducción de gluten a los 6 meses vs. a los 12 meses. No se estudió la cantidad de gluten, pero la media fue 3,2 g/día a los 9 meses. Dosis alta pero luego de los 6 meses. No se encontraron diferencias.

PREVENT CD:⁶ 944 niños con HLA de riesgo para EC. Seguimiento: 12 años. Se comparó la introducción de gluten entre los 4 a 6 meses vs. mayor de 6 meses. Recomendó mantener un consumo bajo de 100 mg/día

o sea 0,7 g/semana. Y 3,5/semana a los 7 meses. No se encontraron diferencias. La incorporación temprana de gluten genera temprano desarrollo de EC.

TEDDY: 773 niños con HLA de riesgo para EC. Se comparó la introducción de gluten a los 4 meses vs. mayor de 6 meses. No hubo diferencias en el tiempo de introducción, ni en lactancia. Alta ingesta de gluten los dos primeros años de vida aumentó el riesgo de EC.^{2,3}

EAT: 1004 niños en población general. Se comparó la introducción de gluten entre los 4 a 6 meses vs. mayor de 6 mes. Dosis a los 4 a 5 meses de 0,08 vs. 1,3 g/semana. Entre los 4 a 6 meses la dosis media fue de 0,49 vs. 2,66 g/semana. A los 7 meses fue de 5,13 vs. 6,3 g/semana. Aumento de prevalencia de EC en niños con baja dosis de gluten.

Dra. María del Carmen Toca

Ex Jefa de la Sección de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Nacional Alejandro Posadas. Buenos Aires, Argentina.

REFERENCIAS

1. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx, et al. Gluten Introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):507-13.
2. Aronsson CA, Lee HS, Segerstad EM, Uusitalo U, et al. Association of gluten intake during the first 5 years of life with incidence of celiac disease autoimmunity and celiac disease among children at increased risk. *JAMA.* 2019; 322(6):514-23.
3. Aronsson CA, Lee HS, Koletzko S, Uusitalo U, et al. Effects of gluten intake on risk of celiac disease: a case-control study on a Swedish birth cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(3):403-9.e3.
4. Beyerlein A, Chmiel R, Hummel S, Winkler Ch, et al. Timing of gluten introduction and islet autoimmunity in young children: updated results from the BABYDIET study. *Diabetes Care.* 2014;37(9): e194-5.
5. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1295-303.
6. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, et al. Randomized Feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1304-15.