

Ronda clínica y epidemiológica

Club de revistas

César Caraballo-Cordovez¹, Carolina Hincapié-Osorno¹, Carlos Felipe Marín-Díaz¹, Fabián Jaimes-Barragán²

RESUMEN

En esta nueva edición de Ronda Clínica y Epidemiológica analizamos cinco estudios que consideramos importantes para la actualidad de la práctica clínica. El estudio RENALRIPC en el cual Zarbock y colaboradores sugieren que el acondicionamiento isquémico remoto previo a cirugía cardiovascular reduce el riesgo de presentar lesión renal aguda. El estudio CAP-START en el que Postma y colaboradores muestran que el uso de monoterapia con betalactámicos no es inferior a la combinación de estos con macrólidos o a las fluoroquinolonas para prevenir mortalidad a 90 días en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. El estudio STOPAH revela que ni la pentoxifilina ni la prednisolona parecen tener efecto significativo en la mortalidad a 28 días de los pacientes con hepatitis alcohólica grave. Andersson y colaboradores presentan un estudio en el cual se evidencia que postergar al menos 3 minutos el pinzamiento del cordón umbilical al nacimiento puede significar un mejor desarrollo cognitivo a los 4 años de edad, en comparación con el pinzamiento temprano. Finalizamos con una nota de prensa del Instituto de Alergias y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos sobre el estudio START, mostrando que el inicio de la terapia antirretroviral en pacientes con infección por VIH cuando el recuento de CD4+ es mayor de 500 células/ μ L reduce significativamente el riesgo de desenlaces adversos, comparado con aquellos en los que se inicia cuando el recuento de CD4+ es de 350 células/ μ L o menos.

PALABRAS CLAVE

beta-Lactámicos; Cordón Umbilical; Desarrollo Infantil; Fluoroquinolonas; Hepatitis Alcohólica; Lesión Renal Aguda; Macrólidos; Neumonía; Pentoxifilina; Prednisolona; Procedimientos Quirúrgicos Cardiovasculares; Terapia Antirretroviral; SIDA; VIH

¹ Estudiante de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Profesor Titular, Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC), Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Investigador, Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Financiación: trabajo apoyado parcialmente por la estrategia de sostenibilidad de la Universidad de Antioquia 2013-2014, Grupo Académico de Epidemiología Clínica -GRAEPIC
Correspondencia: Fabián Jaimes-Barragán; fabian.jaimes@udea.edu.co

Recibido: julio 16 de 2015

Aceptado: julio 21 de 2015

Cómo citar: Caraballo-Cordovez C, Hincapié-Osorno C, Marín-Díaz CF, Jaimes-Barragán F. Ronda clínica y epidemiológica: club de revistas. Iatreia. 2015 Oct-Dic;28(4):(472-480). DOI 10.17533/udea.iatreia.v28n4a12.

SUMMARY

Clinical and epidemiological round: journal club

In this new edition of *Ronda Clínica y Epidemiológica*, five studies that we consider important in today's clinical practice are analyzed. The RENALRIPC study, in which Zarbock et al., suggest that remote ischemic preconditioning previous to cardiovascular surgery reduces the risk of acute kidney injury. The CAP-START study, in which Postma et al., show that the use of monotherapy with beta-lactams was not inferior to their combination with macrolides or to the use of monotherapy with fluoroquinolones in reducing 90-days mortality in patients with community acquired pneumonia. The STOPAH study, in which neither pentoxifylline nor prednisolone demonstrated a significant effect in preventing 28-day mortality in patients with severe alcoholic hepatitis. Andersson et al., present a study which shows that delaying the clamping of the umbilical cord may lead to a superior cognitive development at the age of four, compared with those in which the clamping was done earlier. Finally, we include an extraordinary press report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases regarding the START study, showing that the start of antiretroviral treatment in patients infected with HIV when the CD4+ cell count is higher than 500/ μ L significantly reduces the risk of adverse outcomes, when compared with those in which the therapy is started when CD4+ cell count declined to 350/ μ L or less.

KEY WORDS

Acute Kidney Injury; AIDS; Alcoholic Hepatitis; Antiretroviral Therapy; beta-Lactams; Cardiovascular Surgical Procedures; Child Development; Fluoroquinolones; HIV; Macrolides; Pentoxifylline; Pneumonia; Prednisolone; Umbilical Cord

RESUMO

Ronda clínica e epidemiológica

Clube de revistas

Nesta nova edição de Ronda Clínica e Epidemiológica analisamos cinco estudos que consideramos importantes para a atualidade da prática clínica. O estudo RENALRIPC no qual Zarbock e colaboradores sugerem que o condicionamento isquêmico remoto prévio a

cirurgia cardiovascular reduz o risco de apresentar lesão renal aguda. O estudo CAP-START no qual Postma e colaboradores mostram que o uso de monoterapia com beta-lactâmicos não é inferior à combinação destes com macrólidos ou às fluoroquinolonas para prevenir mortalidade a 90 dias em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. O estudo STOPAH revela que nem a pentoxifilina nem a prednisolona parecem ter efeito significativo na mortalidade a 28 dias dos pacientes com hepatite alcoólica grave. Andersson e colaboradores apresentam um estudo no qual se evidencia que postergar ao menos 3 minutos o estrangulamento do cordão umbilical ao nascimento pode significar um melhor desenvolvimento cognitivo aos 4 anos de idade, em comparação com o estrangulamento precoce. Finalizamos com uma nota de imprensa do Instituto de Alergias e Doenças Infecciosas de Estados Unidos sobre o estudo START, mostrando que o início da terapia antirretroviral em pacientes com infecção por HIV quando a recontagem de CD4+ é maior de 500 células/ μ L reduz significativamente o risco de desenlaces adversos, comparado com aqueles nos que se inicia quando a recontagem de CD4+ é de 350 células/ μ L ou menos.

PALAVRAS CHAVES

AIDS; beta-Lactâmicos; Cordão Umbilical; Desenvolvimento Infantil; Fluoroquinolonas; Hepatite Alcoólica; Lesão Renal Aguda; Macrólidos; Pneumonia; Pentoxifilina; Prednisolona; Procedimentos Cirúrgicos Cardiovasculares; Terapia Antirretroviral; HIV

EL ACONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO REMOTO COMO MÉTODO SIMPLE, SEGURO Y EFICAZ DE PREVENIR LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CON DERIVACIÓN CARDIOPULMONAR

Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313(21): 2133-41(1).

Pregunta de investigación: ¿el acondicionamiento isquémico remoto previo a la intervención quirúrgica disminuye el riesgo de desarrollar lesión renal aguda en personas sometidas a cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar?

Diseño: ensayo clínico.

Asignación: aleatoria.

Cegamiento: los pacientes, cirujanos, anestesiólogos, médicos de la unidad de cuidados intensivos y otro personal encargado de la atención del paciente.

Período de seguimiento: 30 días después de la cirugía.

Lugar: cuatro hospitales universitarios de Alemania.

Pacientes: personas mayores de 18 años programadas para cirugía con derivación (bypass) cardiopulmonar y con alto riesgo de desarrollar lesión renal aguda. Entre los criterios de exclusión se encontraban infarto de miocardio 7 días antes de la cirugía, lesión renal aguda preexistente, enfermedad renal crónica con tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min, embarazo, enfermedad vascular en las extremidades superiores, síndrome hepatorenal y terapia actual con sulfonamidas o nicorandil.

Intervención: posterior a la inducción de la anestesia general y antes de la incisión en piel, las personas asignadas al acondicionamiento isquémico remoto fueron sometidas a tres ciclos consistentes en inflar el brazalete del tensiómetro a 200 mm Hg -o por lo menos 50 mm Hg por encima de la presión arterial sistólica- durante cinco minutos en el brazo, seguidos de otros cinco minutos de reperfusión con el brazalete desinflado. A su vez, las personas asignadas al grupo control fueron sometidas a tres ciclos de duraciones idénticas, pero el brazalete se llevó a un máximo de 20 mm Hg. Este procedimiento lo hizo un investigador que no influía en la terapia del paciente ni en la medición de los desenlaces.

Desenlace principal: lesión renal aguda durante las primeras 72 horas después de la cirugía, cumpliendo cualquiera de los siguientes criterios: 1) aumento de la creatinina sérica a 0,3 mg/dL o más en 48 horas; 2) creatinina sérica 1,5 veces la basal, aumento que se sabe o se sospecha que ha ocurrido en los últimos 7 días; 3) diuresis menor de 0,5 mL/kg/h durante seis horas.

Desenlaces secundarios: necesidad de terapia de reemplazo renal durante la hospitalización actual, duración de la estancia en cuidados intensivos, ocurrencia de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular, muerte intrahospitalaria o a los 30 días.

Resultados principales: entre agosto del 2013 y junio del 2014 se incluyeron 240 pacientes, 120 en cada grupo, con seguimiento completo a 30 días. Durante las primeras 72 horas después de la cirugía, 45 pacientes (37,5 %) de los sometidos a la intervención en estudio y 63 (52,5 %) del grupo control presentaron lesión renal aguda (RR = 0,71; IC 95 % = 0,54-0,95), lo que representa una reducción absoluta del riesgo del 15 % (IC 95 % = 2,6%-27,4%). El acondicionamiento isquémico remoto redujo la necesidad de terapia de reemplazo renal (5,8 % versus 15,8 %; reducción absoluta del riesgo del 10 %; IC 95 % = 2,2%-17,7%) y la duración de la estancia en cuidados intensivos (3 versus 4 días, p = 0,04). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular.

Conclusión: en pacientes con alto riesgo de presentar lesión renal aguda que son sometidos a cirugía cardiovascular con derivación cardiopulmonar, el acondicionamiento isquémico remoto reduce el riesgo de presentar lesión renal aguda y la necesidad de terapia de reemplazo renal, al compararlos con el grupo que no recibe esta intervención.

Comentario: la lesión renal aguda comprende un grupo de cambios estructurales y/o funcionales que llevan a un rápido deterioro de la función renal, generalmente expresado como disminución en la velocidad de filtración glomerular (2). El diagnóstico comúnmente se hace por medición de residuos metabólicos acumulados en la sangre (creatinina y urea, entre otros) o mediante la verificación de diuresis disminuida, aunque esta última no siempre está presente (3,4). En una cohorte reciente de 4742 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular electiva, Hansen y colaboradores describieron que el 30,7 % desarrollaron lesión renal aguda y, en seguimiento a cinco años, tuvieron mayor riesgo de presentar infarto agudo de miocardio, falla cardíaca o accidente cerebrovascular, comparados con quienes no presentaron lesión renal aguda (HR = 1,41; IC 95 % = 1,11-1,80) (5). Por lo anterior, resultados como los del estudio actual sobre acondicionamiento isquémico remoto tienen mucha relevancia clínica (1), pues presenta una intervención sencilla, económica y eficaz para prevenir el desarrollo de lesión renal aguda y la necesidad de terapia de reemplazo renal en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular. Apoyados en este estudio, y teniendo en

cuenta que el acondicionamiento isquémico remoto ha mostrado efectividad para prevenir la lesión renal aguda en modelos animales (6) y en otros escenarios clínicos (7,8), vale la pena un seguimiento más largo y completo que muestre definitivamente el impacto en los desenlaces cardiovasculares de estos pacientes.

¿UNO O DOS ANTIBIÓTICOS PARA LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD?

Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijssen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015; 372(14): 1312-23 (9).

Pregunta de investigación: ¿la monoterapia empírica con betalactámicos no es inferior al uso de fluoroquinolonas o de betalactámicos junto con macrólidos en pacientes con sospecha clínica de neumonía adquirida en la comunidad que no requieren unidad de cuidados intensivos?

Diseño: ensayo de no inferioridad, cruzado y por agregados (*clusters*).

Asignación: aleatoria en grupos definidos por instituciones y períodos de tiempo.

Cegamiento: ausente.

Período de seguimiento: 90 días.

Lugar: 7 hospitales en los Países Bajos.

Pacientes: mayores de 18 años en quienes se sospechara neumonía adquirida en la comunidad y requirieran terapia antibiótica en sala diferente a unidad de cuidados intensivos. Se excluyeron los pacientes con fibrosis quística.

Intervención: durante períodos consecutivos de cuatro meses, cada hospital tenía asignado aleatoriamente uno de tres grupos: monoterapia con betalactámicos (amoxicilina, amoxicilina/clavulanato o una cefalosporina de tercera generación), betalactámicos (las anteriores o penicilina) con macrólidos (eritromicina, claritromicina o azitromicina) o monoterapia con fluoroquinolonas (moxifloxacina o levofloxacina). Los médicos de cada hospital eran motivados constantemente a seguir el esquema asignado a menos que hubiese una razón médica para no hacerlo. Se definió como adherencia a la estrategia cuando

el antibiótico usado estaba de acuerdo con el grupo asignado o si se optaba por otro tipo de antibiótico, pero siguiendo una razón médica justificada.

Desenlace principal: muerte por cualquier causa durante los 90 días posteriores al ingreso.

Desenlaces secundarios: tiempo para iniciar la terapia antibiótica oral, duración de la hospitalización y complicaciones mayores y menores durante ella.

Resultados principales: de 3325 pacientes elegibles asignados a intervenciones entre febrero del 2011 y agosto del 2013, 2283 (69 %) firmaron el consentimiento informado y fueron asignados así: 656 a betalactámicos, 739 a betalactámicos con macrólidos y 888 a fluoroquinolonas. No fueron adherentes a la estrategia el 7 % de los pacientes del grupo de betalactámicos, el 12 % de los del grupo de betalactámicos con macrólidos y el 7,3 % de los del grupo de fluoroquinolonas. La mortalidad a los 90 días fue 9 % (n = 59), 11,1 % (n = 82) y 8,8 % (n = 78), respectivamente. La diferencia absoluta del riesgo ajustado de muerte entre betalactámicos comparados con betalactámicos junto a macrólidos fue 1,9 % (IC 90 % = -0,6 a 4,4) favoreciendo a los betalactámicos, y entre betalactámicos y fluoroquinolonas fue -0,6 % (IC 90 % = -2,8 a 1,9) favoreciendo la estrategia con fluoroquinolonas. Esos intervalos de confianza no sobrepasaron el margen preespecificado de 3 % más de mortalidad con el uso de betalactámicos, demostrando la no inferioridad de estos con respecto a las otras dos estrategias. No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención en el paso a terapia oral, la duración de hospitalización o la presencia de complicaciones de cualquier tipo.

Conclusión: en pacientes con sospecha de neumonía adquirida en la comunidad que no requieran tratamiento en unidad de cuidados intensivos, la monoterapia empírica con betalactámicos no fue inferior a la terapia con betalactámicos junto con macrólidos o a las fluoroquinolonas.

Comentario: la neumonía adquirida en la comunidad es una enfermedad con alta incidencia en todo el mundo y en Medellín es la sexta causa de mortalidad y la primera de origen infeccioso (10). Es evidente que optimizar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento deben ser objetivos de alcance mundial. La Asociación Colombiana de Infectología recomienda

iniciar siempre la terapia con un betalactámico junto con un macrólido para cubrir gérmenes tanto típicos como atípicos, estos últimos reportados hasta en el 26,7 % de los casos en el valle de Aburrá (11). El hecho de que los betalactámicos no hayan sido inferiores a la combinación betalactámico-macrólido o a las fluoroquinolonas en este estudio sugiere que, muy probablemente, la prevalencia de neumonía por gérmenes atípicos es baja en esta población (9). Por otro lado, en un ensayo de no inferioridad para el desenlace de "estabilidad clínica" llevado a cabo en 6 hospitales de Suiza, Garin y colaboradores fallaron en demostrar la no inferioridad de la monoterapia con betalactámicos comparada con la combinación betalactámicos-macrólidos y encontraron en cambio mayor riesgo de ser readmitidos a los 30 días (7,9 % vs. 3,1 %) (12). Siempre se debe analizar la aplicabilidad de los resultados de investigación teniendo en cuenta el contexto local, por lo que los hallazgos del presente estudio podrían considerarse tentativos para nuestra población hasta tener evidencia propia que sustente científicamente nuestra práctica clínica (11).

HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE: ¿CON QUÉ ES MEJOR TRATARLA?

Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015; 372(17): 1619-28 (13).

Pregunta: ¿en pacientes con hepatitis alcohólica grave, el tratamiento con prednisolona, pentoxifilina o ambas disminuye la mortalidad a los 28 días?

Diseño: ensayo clínico factorial de dos por dos.

Asignación: aleatoria.

Cegamiento: los pacientes y los médicos tratantes. Se utilizó placebo según correspondiera al grupo asignado.

Período de seguimiento: 12 meses.

Lugar: 65 hospitales de Reino Unido.

Pacientes: entre enero del 2011 y febrero del 2014 se tamizaron 5234 pacientes, de los cuales 1103 cumplían los criterios de inclusión. El diagnóstico clínico se fundamentó en la historia de consumo excesivo de alcohol y la ausencia de otras causas de enfermedad

hepática. Se ingresaron mayores de 18 años, con consumo promedio de alcohol mayor de 80 g/día en hombres y mayor de 60 g/día en mujeres, bilirrubina sérica mayor de 4,7 mg/dL y valor del índice de Maddrey de 32 o más. No se consideró la necesidad de biopsia hepática como criterio de inclusión. Los criterios de exclusión fueron abstinencia de alcohol por más de 2 meses antes del reclutamiento, ictericia de más de 3 meses, otras causas de enfermedad hepática, AST por encima de 500 U/L o ALT por encima de 300 U/L (no compatible con hepatitis alcohólica) y participación previa en el estudio. Se excluyó a los pacientes con lesión renal aguda, sangrado gastrointestinal, sepsis o requerimiento de vasopresores a menos que la condición se controlara dentro de los primeros 7 días de hospitalización.

Intervención: los pacientes fueron asignados así: 276 al grupo placebo-placebo, 277 al grupo prednisolona 40 mg/día-placebo, 276 al grupo pentoxifilina 400 mg c/8 horas-placebo y 274 al grupo prednisolona-pentoxifilina. Ambos medicamentos se administraron durante 28 días.

Desenlace primario: mortalidad a los 28 días.

Desenlaces secundarios: mortalidad y necesidad de trasplante hepático a los 90 días y al año. En 33 pacientes no se hizo el análisis de los 90 días ni el de los 12 meses y en 159 no se hizo el de los 12 meses.

Resultados: la mortalidad a los 28 días, luego del 1 % de pérdidas de seguimiento y el 2 % de retiros del estudio, fue del 17 % (45 de 269 pacientes) en el grupo de placebo-placebo, 14 % (38 de 266 pacientes) en el de prednisolona-placebo, 19 % (50 de 258 pacientes) en el de pentoxifilina-placebo y 13 % (35 de 260 pacientes) en el de prednisolona-pentoxifilina. No hubo interacción terapéutica significativa entre la prednisolona y la pentoxifilina ($p = 0,41$). En el análisis combinado para los medicamentos, el OR para la pentoxifilina fue de 1,07 (IC 95 % = 0,77-1,49) y para la prednisolona fue de 0,72 (IC 95 % = 0,52-1,01). Ni la prednisolona ni la pentoxifilina influyeron en la mortalidad o la necesidad de trasplante a los 90 días o al año. Se informaron eventos adversos graves en el 42 % de los pacientes, con una distribución igual en cada uno de los grupos de tratamiento. Las infecciones graves se produjeron en el 13 % (71 de 547 pacientes) de los pacientes tratados con prednisolona

frente al 7 % (38 de 545 pacientes) de aquellos que no recibieron este medicamento ($p = 0,002$).

Conclusión: la pentoxifilina no mejoró la supervivencia en pacientes con hepatitis alcohólica. La prednisolona se asoció con una reducción no significativa en la mortalidad a los 28 días y sin mejora en los resultados a los 90 días o al año.

Comentario: los ensayos clínicos que han evaluado diversas intervenciones para el tratamiento de la hepatitis alcohólica han tenido limitaciones en el tamaño de muestra necesario para hacer estimaciones precisas del efecto y en la definición o aplicabilidad de la población de estudio que realmente puede beneficiarse de algún tratamiento. Los estudios con esteroides, específicamente, incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado por biopsia hepática, una estrategia difícilmente aplicable hoy en día (14-17). Adicionalmente, los conocidos efectos adversos de los esteroides pueden ser de mayor relevancia clínica en una población particularmente susceptible a las infecciones como son los alcohólicos con afección hepática (18,19). Este estudio no demostró ninguna utilidad para la pentoxifilina y el dudoso efecto a corto plazo de los glucocorticoides es sobrepasado por el aumento significativo en el riesgo de infección (13). Dado que la terapia aguda para la hepatitis alcohólica permanece en terreno un incierto, las intervenciones sociales e individuales de carácter preventivo parecen ser la única alternativa disponible en la actualidad.

ESPERAR 3 MINUTOS PUEDE REPERCUTIR HASTA 4 AÑOS DESPUÉS

Andersson O, Lindquist B, Lindgren M, Stjernqvist K, Domellöf M, Hellström-Westas L. Effect of delayed cord clamping on neurodevelopment at 4 years of age: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(7): 631-8 (20).

Pregunta: ¿el pinzamiento postergado del cordón umbilical puede influir en el neurodesarrollo evaluado a los 4 años de edad?

Diseño: seguimiento de un ensayo clínico.

Asignación: aleatoria.

Cegamiento: de acuerdo con el tipo de intervención, la madre y quien atendía el parto no podían ser cegados.

Los investigadores que participaron en la recopilación de información o en el análisis de los datos desconocían a qué grupo había sido asignado el paciente.

Período de seguimiento: 4 años.

Lugar: un hospital sueco.

Pacientes: en el ensayo inicial, conducido entre abril del 2008 y mayo del 2010, se incluyó a recién nacidos a término con edad gestacional entre 37 y 41 semanas. Eran elegibles si la madre era sana, no fumadora, tenía embarazo sin complicaciones y esperaba un parto vaginal. Todos los pacientes incluidos en el estudio original ($n = 382$) fueron elegibles para el seguimiento, pero se enviaron cartas de invitación un mes antes de cumplir 4 años para la participación en el estudio actual.

Intervención: pinzamiento postergado del cordón umbilical, definido como 180 segundos o más después del parto versus pinzamiento temprano, definido como 10 segundos o menos después del parto.

Desenlace primario: coeficiente intelectual (CI) según la evaluación de la escala Wechsler de inteligencia para los niveles preescolar y primario-III (WPPSI-III, por su sigla en inglés). Un psicólogo de la investigación evaluaba a los niños entre los 48 y 51 meses, edad apropiada para permitir la evaluación de la función cognitiva.

Desenlaces secundarios: los componentes de la puntuación WPPSI-III (verbal, de rendimiento, de velocidad de procesamiento y de composición de lenguaje general), la motricidad fina (batería de evaluación del movimiento para niños, ítem de destreza manual y subpruebas), el desarrollo psicomotor (cuestionario de edades y etapas, en total y en sus 5 subdominios) y el comportamiento (cuestionario de fortalezas y dificultades, en total y en subescalas).

Resultados: de los 382 niños del estudio original se evaluaron 263 (68,8 %). De las 4 pruebas (WPPSI-III, batería de evaluación del movimiento, cuestionario de edades y etapas, cuestionario de fortalezas y dificultades), los dos últimos los aplicaban los padres. A 243 de los 382 niños (63,6 %) se les completaron las 4 pruebas y a 263 (68,8 %) se les completó al menos una prueba. No se encontraron diferencias en las puntuaciones totales WPPSI-III entre los dos grupos. El pinzamiento postergado mejoró las diferencias ajustadas

medias (DMA) en el cuestionario de edades y etapas, ítem personal-social (DMA = 2,8; IC 95 % = 0,8-4,7) y motricidad fina (DMA = 2,1; IC 95 % = 0,2-4,0); y en la subescala prosocial del cuestionario de fortalezas y dificultades (DMA = 0,5; IC 95 % = 0,0-0,9). Menos niños en el grupo de pinzamiento tardío del cordón tuvieron resultados por debajo del punto de corte en el cuestionario de edades y etapas, ítem motricidad fina (11 % versus 3,7 %, $p = 0,02$) y en la tarea de bicicleta en la batería de evaluación del movimiento para niños (12,9 versus 3,8 %, $p = 0,02$). Los varones con pinzamiento postergado del cordón tenían DMA significativamente más altos en el cociente de velocidad de procesamiento del WPPSI-III (4,2; IC 95 % = 0,8-7,6), en la tarea de bicicleta de la batería de evaluación de movimiento para niños (DMA = 0,8; IC 95 % = 0,1-1,5) y en los ítems motricidad fina (DMA = 4,7; IC 95 % = 1,0-8,4) y personal-social (DMA = 4,9; IC 95 % = 1,6-8,3) del cuestionario de edades y etapas.

Conclusión: los niños con pinzamiento del cordón umbilical al menos 3 minutos después del parto, comparados con aquellos con pinzamiento inmediato, mostraron desarrollo neurológico y comportamiento general similares a los 4 años de edad. Sin embargo, especialmente en varones, el pinzamiento retrasado mejoró las puntuaciones en la motricidad fina y en los dominios sociales.

Comentario: desde hace más de una década se ha venido describiendo la relación entre el tiempo de pinzamiento del cordón y los niveles de hierro sérico y hemoglobina del neonato (21), así como la influencia de la deficiencia de hierro en el neurodesarrollo (22). Desde 2008, el grupo de embarazo y parto de la colaboración Cochrane describía la necesidad de tener estudios de seguimiento de mediano y largo plazo sobre la salud física y psicológica, así como el desarrollo neurológico, en niños con pinzamiento postergado del cordón umbilical (23). Ahora, Andersson y colaboradores nos muestran cómo 3 minutos de espera pueden influir en el desarrollo neuropsicológico de niños suecos (20). Es necesario tener en cuenta, como limitaciones potenciales, que la evaluación neuropsicológica completa se hizo en menos del 70 % de los niños del estudio original y que los desenlaces con diferencias significativas fueron todos de tipo secundario. Desde el 2007 la OMS ha recomendado que el cordón no se debe pinzar antes de aproximadamente

3 minutos (24); por ello, este estudio reforzaría que una intervención sencilla, sin adición de costos y al alcance de todos podría beneficiar significativamente a los niños de un país en desarrollo como el nuestro.

ANTIRRETROVIRALES EN INFECCIÓN POR VIH: CUANTO ANTES, MEJOR

**Aunque no ha sido publicada formalmente como artículo en una revista médica, consideramos que la siguiente información tiene relevancia suficiente para adelantarla en la Ronda Clínica y Epidemiológica.*

Recientemente, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (NIAID, por su sigla en inglés) publicó una nota de prensa urgente acerca del ensayo clínico "Momento Estratégico de Tratamiento Antirretroviral" (START); en ella se describe que los pacientes infectados por VIH tienen un riesgo considerablemente menor de desarrollar sida u otras enfermedades importantes si comienzan rápidamente la terapia antirretroviral, cuando el recuento de CD4+ es alto, en vez de esperar a que descienda a valores inferiores.

Este estudio comenzó en marzo del 2011 y se llevó a cabo en 215 sitios de 35 países. Incluyó a 4685 hombres y mujeres infectados por el VIH, mayores de 18 años y con edad media de 36. Los participantes nunca habían tomado terapia antirretroviral y se inscribieron con recuentos de células CD4+ por encima de 500/ μ L. Se asignó de manera aleatoria la mitad de los participantes para iniciar el tratamiento antirretroviral inmediatamente (tratamiento temprano) y la otra mitad a aplazar el inicio del tratamiento hasta que su recuento de células CD4+ fuese inferior a 350/ μ L. En promedio, se siguió durante 3 años a los participantes en el estudio.

Se midió un desenlace compuesto que incluyó eventos graves propios del sida, eventos graves no relacionados con el sida, y la muerte. En un análisis interino de marzo del 2015 se encontraron 41 casos de este desenlace entre los pacientes del grupo de tratamiento temprano en comparación con 86 casos en el grupo de tratamiento diferido. De acuerdo con el reporte del Comité de Seguridad y Seguimiento de Datos (DSMB, por su sigla en inglés), esto significa una reducción del riesgo del 53 por ciento entre los

del grupo de tratamiento temprano en comparación con los del grupo diferido. La reducción del riesgo fue más pronunciada para los eventos relacionados con el sida y los resultados fueron consistentes en todas las regiones geográficas. Antes de este estudio, no existían ensayos clínicos controlados como evidencia para guiar el comienzo del tratamiento en individuos infectados por VIH (25,26).

Estos resultados podrían modificar, teniendo en cuenta las circunstancias sociales y económicas de cada entorno, miles de terapias de pacientes con VIH en todo el mundo. Sin embargo, probablemente sea necesario más tiempo de seguimiento para evaluar adecuadamente los efectos cardiovasculares y de resistencia del virus a este esquema de tratamiento temprano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Jun;313(21):2133-41. DOI 10.1001/jama.2015.4189.
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012 Mar;2:1-138.
3. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012 Aug;380(9843):756-66. DOI 10.1016/S0140-6736(11)61454-2.
4. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014 Jul;371(1):58-66. DOI 10.1056/NEJMra1214243.
5. Hansen MK, Gammelager H, Jacobsen CJ, Hjortdal VE, Layton JB, Rasmussen BS, et al. Acute Kidney Injury and Long-term Risk of Cardiovascular Events After Cardiac Surgery: A Population-Based Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Jun;29(3):617-25. DOI 10.1053/j.jvca.2014.08.020.
6. Wever KE, Menting TP, Rovers M, van der Vliet JA, Rongen GA, Masereeuw R, et al. Ischemic preconditioning in the animal kidney, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(2):e32296. DOI 10.1371/journal.pone.0032296.
7. Pei H, Wu Y, Wei Y, Yang Y, Teng S, Zhang H. Remote ischemic preconditioning reduces perioperative cardiac and renal events in patients undergoing elective coronary intervention: a meta-analysis of 11 randomized trials. *PLoS One*. 2014 Dec;9(12):e115500. DOI 10.1371/journal.pone.0115500.
8. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res*. 2008 Aug;79(3):377-86. DOI 10.1093/cvr/cvn114.
9. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijssen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015 Apr;372(14):1312-23. DOI 10.1056/NEJMoa1406330.
10. Alcaldía de Medellín. Indicadores básicos 2011: Situación de Salud en Medellín. [Internet]. [consultado 2015 Jul 5]. Disponible en: <https://www.medellin.gov.co/irj/go/km/docs/wpccontent/Sites/Subportal%20del%20Ciudadano/Salud/Secciones/Indicadores%20y%20Estad%C3%ADsticas/Documentos/2013/Indicadores%20básicos%20en%20salud/Indicadores%20Básicos%20en%20Salud%202011.pdf>
11. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax (ACNCT); Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI); Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI); Asociación colombiana de infectología (ACIN). Guía de práctica clínica: Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes. *Infectio*. 2013 Mar;17(Supl 1):1-38. DOI 10.1016/S0123-9392(13)70019-5.
12. Garin N, Genné D, Carballo S, Chuard C, Eich G, Hugli O, et al. β -Lactam monotherapy vs β -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med*. 2014 Dec;174(12):1894-901. DOI 10.1001/jamainternmed.2014.4887.
13. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2015 Apr;372(17):1619-28. DOI 10.1056/NEJMoa1412278.
14. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seeff LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated

- with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med.* 1984 Dec;311(23):1464-70.
15. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2010 Jan;51(1):307-28. DOI 10.1002/hep.23258.
 16. Potts JR, Goubet S, Heneghan MA, Verma S. Determinants of long-term outcome in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Sep;38(6):584-95. DOI 10.1111/apt.12427.
 17. Singal AK, Salameh H, Singal A, Jampana SC, Freeman DH, Anderson KE, et al. Management practices of hepatitis C virus infected alcoholic hepatitis patients: A survey of physicians. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2013 May;4(2):16-22. DOI 10.4292/wjgpt.v4.i2.16.
 18. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology.* 2009 Aug;137(2):541-8. DOI 10.1053/j.gastro.2009.04.062.
 19. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011 Nov;365(19):1781-9. DOI 10.1056/NEJMoa1101214.
 20. Andersson O, Lindquist B, Lindgren M, Stjernqvist K, Domellöf M, Hellström-Westas L. Effect of Delayed Cord Clamping on Neurodevelopment at 4 Years of Age: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2015 Jul;169(7):631-8. DOI 10.1001/jamapediatrics.2015.0358.
 21. Gupta R, Ramji S. Effect of delayed cord clamping on iron stores in infants born to anemic mothers: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2002 Feb;39(2):130-5.
 22. Bakoyiannis I, Gkioka E, Daskalopoulou A, Korou LM, Perrea D, Pergialiotis V. An explanation of the pathophysiology of adverse neurodevelopmental outcomes in iron deficiency. *Rev Neurosci.* 2015 May. DOI 10.1515/revneuro-2015-0012.
 23. McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr;(2):CD004074. DOI 10.1002/14651858.CD004074.pub2.
 24. Mathai M, Gülmezoglu AM, Hill S. Saving women's lives: evidence-based recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage. *Bull World Health Organ.* 2007 Apr;85(4):322-3.
 25. National Institutes of Health (NIH) [Internet]. Bethesda: NIH; 2015 [cited 2015 Jul 1]. Starting antiretroviral treatment early improves outcomes for HIV-infected individuals 2015. Available from: <http://www.nih.gov/news/health/may2015/niaid-27.htm>
 26. National Institutes of Health (NIH) [Internet]. Bethesda: NIH; 2011 [cited 2015 Jul 6]. NIH Study Examines Best Time for Healthy HIV-infected People to Begin Antiretrovirals. Available from: <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/Archive/2011/Pages/START.aspx>

