



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FISIOTERAPIA

Alteración de la estructura cerebral en lactantes con ventilación mecánica: una revisión sistemática

Change in the structure of the brain in infants with mechanical ventilation: a systematic review

Alteración da estrutura cerebral en lactantes con ventilación mecánica: unha revisión sistemática



Facultade de
Fisioterapia

Estudiante: Dña. Yaiza López Castillo

Directora: Profa. Mónica Menéndez Pardiñas

Convocatoria: Junio 2021

**Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica:
una revisión sistemática**

ÍNDICE

1. Resumen.....	6
1. Abstract.....	7
1. Resumen.....	8
2. Introducción.....	9
2.1. Tipo de trabajo.....	9
2.2. Motivación personal.....	9
3. Contextualización.....	10
3.1. Antecedentes.....	10
3.1.1. Prematuridad.....	10
3.1.1.1. Sistemas de clasificación.....	10
3.1.1.2. Morbilidades neurológicas perinatales.....	11
3.1.1.3. Otras morbilidades perinatales.....	12
3.1.2. Ventilación mecánica.....	13
3.1.2.1. Definición.....	13
3.1.2.2. Conceptos básicos.....	13
3.1.2.3. Modalidades de VM.....	14
3.1.2.4. Complicaciones asociadas a la VM.....	17
3.2. Justificación del trabajo.....	17
4. Objetivos.....	19
4.1. Pregunta de investigación.....	19
4.2. Objetivos.....	19
4.2.1. General.....	19
4.2.2. Específicos.....	19
5. Metodología.....	20
5.1. Fecha y bases de datos.....	20
5.2. Criterios de selección.....	20
5.3. Estrategia de búsqueda.....	20

**Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica:
una revisión sistemática**

5.3.1. Cochrane Library Plus.....	21
5.3.2. PubMed.....	21
5.3.3. Medline.....	22
5.3.4. Scopus.....	22
5.3.5. Dialnet Plus.....	22
5.3.6. Web Of Science.....	23
5.3.7. LILACS.....	23
5.4. Gestión de la bibliografía localizada.....	23
5.5. Selección de artículos.....	24
5.6. Variables de estudio.....	25
5.7. Niveles de evidencia, grados de recomendación y calidad metodológica.....	26
6. Resultados.....	27
6.1. Resultados en MEDLINE.....	27
6.1.1. Estudio de cohortes retrospectivo.....	27
6.1.2. Estudios de cohortes prospectivos.....	28
6.2. Resultados en SCOPUS.....	30
6.3. Evaluación de los niveles de evidencia, grados de recomendación y calidad metodológica.....	31
7. Discusión.....	33
7.1. Análisis de las variables.....	33
7.2. Análisis de la calidad de los artículos.....	34
7.3. Limitaciones del estudio.....	35
7.3. Líneas de investigación futuras.....	35
8. Conclusiones.....	36
9. Bibliografía.....	38
10. Anexos.....	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Clasificación de la HIV.....	12
Tabla II. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library Plus.....	21
Tabla III. Estrategia de búsqueda en Pubmed.....	21
Tabla IV. Estrategia de búsqueda en Medline.....	22
Tabla V. Estrategia de búsqueda en Scopus.....	22
Tabla VI. Estrategia de búsqueda en Dialnet Plus.....	22
Tabla VII. Estrategia de búsqueda en Web Of Science.....	23
Tabla VIII. Estrategia de búsqueda en LILACS.....	23
Tabla IX. Calidad de las revistas científicas según el JCR.....	31

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Figura I. Diagrama de flujo.....	22
----------------------------------	----

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS/ABREVIATURAS

A/C	Asistido controlado
CPAP	Presión positiva continua de la vía aérea
DBP	Displasia broncopulmonar
aEEG	Electroencefalograma por amplitud
EG	Edad gestacional
FiO₂	Fracción inspirada de oxígeno
FR	Frecuencia respiratoria
GBAS	Sistema de puntuación global de anomalías cerebrales
HIV	Hemorragia intraventricular
HFNC	Ventilación de alta frecuencia nasal
IMV	Ventilación mandatoria intermitente
IPPVn	Ventilación con presión positiva inspiratoria nasal
JCR	Journal Citation Report
LPV	Leucomalacia periventricular

**Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica:
una revisión sistemática**

NAVA	Ventilación con ajuste neural
OMS	Organización Mundial de la Salud
PaCO₂	Presión parcial de dióxido de carbono
PaO₂	Presión parcial de oxígeno
PC	Parálisis cerebral
PIO	Paciente, Intervención, Resultado (Outcome)
P_{pico}	Pico de presión
PIP	Presión inspiratoria pico
PEEP	Presión positiva al final de la espiración
PEEP₁	Presión positiva al final de la espiración intrínseca
PSV	Ventilación de presión de soporte
RN	Recién nacido
RNM	Resonancia magnética
SDR	Síndrome de dificultad respiratoria
SIMV	Ventilación mandatoria intermitente sincronizada
SNC	Sistema nervioso central
SIMV	Ventilación mandatoria intermitente sincronizada
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TEA	Trastornos del espectro autista
Ti	Tiempo inspiratorio
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatal
UDC	Universidade da Coruña
VAF	Ventilación de alta frecuencia
VCRP	Volumen control regulado por presión
VCV	Ventilación controlada por volumen
VG	Volumen garantizado
VM	Ventilación mecánica

**Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica:
una revisión sistemática**

VMI	Ventilación mecánica invasiva
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
VMC	Ventilación mecánica convencional
VT	Volumen tidal

1. RESUMEN

Introducción: La prematuridad es una condición de primera urgencia sanitaria experimentada por un gran número de neonatos. Constituye la causa de múltiples morbilidades, incluidas neurológicas y respiratorias, debido a la propia interrupción del desarrollo embrionario y las exposiciones posteriores en la UCIN en la procura de la supervivencia de esta población. La ventilación mecánica, tanto invasiva como no invasiva, es un método utilizado con frecuencia en este campo por sus beneficios, pero su uso puede generar e incluso agravar efectos perjudiciales en la salud derivando en un peor pronóstico del crecimiento y funcionamiento del cerebro.

Objetivo: El objetivo principal de esta revisión sistemática es identificar el papel de la ventilación mecánica como posible causa de alteraciones estructurales en el cerebro inmaduro de los niños prematuros.

Material y método: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Cochrane Library Plus, Pubmed, Medline, Scopus, Dialnet Plus, Web Of Science y LILACS; durante abril y mayo del año 2021. Posteriormente, se valoraría el nivel de evidencia y el grado de recomendación mediante la escala Oxford, y la calidad metodológica mediante el JCR.

Resultados: Un total de 6 artículos (5 estudios de cohortes y 1 revisión bibliográfica) cumplieron los criterios de inclusión y fueron seleccionados para la elaboración de esta revisión. Un estudio de cohortes era retrospectivo y analizaba el riesgo asociado a la ventilación mecánica y patologías del neurodesarrollo (físicas y cognitivas) encontrando una relación directa entre ambos. El resto eran prospectivos, de los cuales tres señalaron que esta técnica influía negativamente en toda la masa cerebral (sustancia blanca y sustancia gris); y un cuarto indicó que la ventilación mecánica provoca anomalías en el electroencefalograma por amplitud, pero que no perduran en el tiempo. Por último, la revisión bibliográfica describía los procesos fisiopatológicos desencadenados por la ventilación mecánica y comparaba sus distintas modalidades.

Conclusiones: Tras el análisis de la literatura científica encontrada, se concluyó que la ventilación mecánica es un factor de riesgo para la alteración en la estructura cerebral de los recién nacidos prematuros entendiendo ésta como la disminución del tamaño del cerebro.

Palabras clave: estructura cerebral, prematuridad, ventilación mecánica

1. ABSTRACT

Background: Prematurity is a condition of first health emergency experienced by a large number of newborns. It is the cause of multiple morbidities, including neurological and respiratory, due to the interruption of embryonic development itself and subsequent exposures in the NICU in the search for the survival of this population. Mechanical ventilation, both invasive and non-invasive, is a method frequently used in this field due to its benefits, but its use can generate and even aggravate harmful effects on health, resulting in a worse prognosis for brain growth and function.

Objective: The aim of this systematic review is to identify the role of mechanical ventilation as a possible cause of structural alterations in the immature brain of premature infants.

Methods: A bibliographic search was made in the Cochrane Library Plus, Pubmed, Medline, Scopus, Dianet Plus, Web of Science and LILACS databases; during April and May 2021. Subsequently, the level of evidence and the grade of recommendation would be assessed using the Oxford scale, and the methodological quality using the JCR.

Outcomes: A total of 6 articles (5 cohort studies and 1 bibliographic review) met the inclusion criteria and were selected for the drafting of this review. A cohort study was retrospective and analysed the risk associated with mechanical ventilation and neurodevelopmental pathologies (physical and cognitive), finding a direct relationship between the two. The rest were prospective, of which three indicated that this technique had a negative influence on the total brain volume (white matter and gray matter); and a fourth study indicated that mechanical ventilation causes abnormalities in the aEEG, but that they do not persist over time. Finally, the bibliographic review described the pathophysiological processes triggered by mechanical ventilation and compared its different modalities.

Conclusions: After the analysis of the scientific literature, it was concluded that mechanical ventilation is a risk factor for the alteration in the brain structure of premature newborns, understanding this as a decrease in brain size.

Keywords: brain structure, prematurity, mechanical ventilation

1. RESUMO

Introdución: A prematuridade é unha condición de primeira urxencia sanitaria experimentada por un gran número de neonatos. Constitúe a causa de múltiples morbilidades, incluídas neurolóxicas e respiratorias, debido á propia interrupción do desenvolvemento embrionario e as exposicións posteriores na UCIN na procura da supervivencia desta poboación. A ventilación mecánica, tanto invasiva como non invasiva, é un método utilizado con frecuencia neste campo polos seus beneficios, pero o seu uso pode xerar e incluso agravar efectos prexudiciais na saúde derivando nun peor pronóstico do crecemento e funcionamento do cerebro.

Obxectivo: O obxectivo principal desta revisión sistemática é identificar o papel da ventilación mecánica como posible causa de alteracións estruturais no cerebro inmaturo dos nenos prematuros.

Material e método: Realizouse unha busca bibliográfica nas bases de datos Cochrane Library Plus, Pubmed, Medline, Scopus, Dialnet Plus, Web Of Science y LILACS; durante abril e maio do ano 2021. Posteriormente, valorouse o nivel de evidencia e o grado de recomendación mediante a escala Oxford, e a calidade metodolóxica mediante o JCR.

Resultados: Un total de 6 artigos (5 estudos de cohortes e 1 revisión bibliográfica) cumpriron os criterios de inclusión e foron seleccionados para a elaboración desta revisión. Un estudo de cohortes era retrospectivo e analizaba o resgo asociado á ventilación mecánica e patoloxías do desenvolvemento neurolóxico (físicas y cognitivas) atopando unha relación directa entre ambos. O resto eran prospectivos, dos cales tres sinalaron que esta técnica influía negativamente en toda a masa cerebral (sustancia branca e sustancia gris); e un cuarto indicou que a ventilación mecánica provoca anomalías no electroencefalograma por amplitude, pero non perduran no tempo. Por último, a revisión bibliográfica describía os procesos fisiopatolóxicos desencadeados pola ventilación mecánica e comparaba as súas distintas modalidades.

Conclusións: Tras a análise da literatura científica atopada, concluíuse que a ventilación mecánica é un factor de risco para a alteración na estrutura cerebral dos neonatos prematuros entendendo esta como a diminución do tamaño do cerebro.

Palabras chave: estrutura cerebral, prematuridade, ventilación mecánica

2. INTRODUCCIÓN

2.1. TIPO DE TRABAJO

El presente trabajo consiste en una revisión sistemática de la evidencia científica más reciente sobre las alteraciones en la estructura cerebral del niño prematuro secundarias a la utilización de la ventilación mecánica.

Una revisión sistemática es una modalidad de investigación rigurosa en su metodología, explícita en la explicación de los procedimientos que se llevó a cabo y reproducible por otros que seguirían el mismo enfoque al revisar el tema. Sirve para evaluar y sintetizar la literatura científica existente sobre una determinada cuestión de interés.(1)

2.2. MOTIVACIÓN PERSONAL

La Fisioterapia pediátrica es una de las especialidades que siempre ha llamado mi atención por la simpatía que proceso hacia los niños. Este sentimiento no ha hecho más que crecer gracias a Estancias Clínicas, las que me han dado la oportunidad de poder tener un contacto más cercano con ellos, primero en el CEE María Mariño y después en el Hospital Materno Infantil.

De igual manera, el campo de la neurología ha estado presente en mi mente incluso antes de empezar la carrera. La curiosidad por conocer el sistema nervioso y su funcionamiento, el neurodesarrollo y sobre todo el deseo de ayudar a personas que padecen trastornos neurológicos han sido la motivación que me han guiado hasta donde estoy a día de hoy.

Me pareció muy interesante cuando mi Tutora me propuso este tema, no solo por investigar sobre la relación entre los procesos patológicos que el SN y la ventilación mecánica, una técnica tan utilizada en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI); sino porque también me comentó que las demandas de Fisioterapia en la UCI pediátrica eran superiores a las de la UCI neonatal (UCIN). Aunque los bebés, especialmente si son prematuros, son frágiles y su manejo debe pautarse con cautela, hay que tener en cuenta que un tratamiento adecuado multidisciplinar constituye un pilar fundamental en la prevención de futuras complicaciones.

Así, este trabajo nace como el fruto de la combinación de dos pasiones, el afán de profundizar en sus realidades y aportar mi granito de arena en la atención, en este caso de los más pequeños, desde la perspectiva de la cual será mi futura profesión: la Fisioterapia.

3. CONTEXTUALIZACIÓN

3.1. ANTECEDENTES

3.1.1. Prematuridad

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el nacimiento de un bebé es considerado prematuro cuando este acaece antes de que se hayan cumplido 37 semanas de gestación y constituye la primera causa de mortalidad en los niños menores de cinco años, provocando aproximadamente un millón de muertes en 2015.

A escala mundial podemos aportar el dato de que nacen alrededor de 15 millones de niños prematuros al año, es decir, más de uno por cada 10 nacimientos. Esta cifra se encuentra en aumento como consecuencia de factores intrínsecos a la madre, como son el aumento de la edad materna y las patologías que ella pueda padecer (por ejemplo la diabetes y la hipertensión arterial); y factores extrínsecos a la madre, es decir, asociados a la atención sanitaria, donde se incluyen la mejora de las técnicas de evaluación y seguimiento del embarazo, y el incremento en la utilización de tratamientos de fertilidad.(2)

3.1.1.1. Sistemas de clasificación

Existen diversos sistemas de clasificación de la prematuridad, entre los que encontramos aquellos que toman como referencia la edad gestacional (EG), otros que toman en cuenta el tipo de parto prematuro (3) o el peso al nacer.(4)

Dependiendo de las semanas de gestación, los recién nacidos (RN) pueden ser subdivididos en:

- Prematuros extremos (menos de 28 semanas)
- Muy prematuros (28 a 32 semanas)
- Prematuros moderados a tardíos (32 a 37 semanas)(2)

Según el tipo de parto prematuro tenemos dos posibilidades, que pueda suceder de forma *espontánea* (aproximadamente el 75% de los casos), bien debido al inicio espontáneo del trabajo del parto o bien por la ruptura prematura pretérmino de las membranas(5) (ruptura de las membranas amnióticas de manera espontánea, la cual sucede antes del inicio del trabajo de parto.(6) Por el contrario, que pueda ser un parto *inducido*.(5) Esto es provocar el parto mediante un conjunto de procedimientos antes del momento establecido fisiológicamente. Este tipo está indicado por razones médicas (por ejemplo diabetes mellitus e hipertensión).(7)

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

Por último, el sistema de clasificación según el peso al nacer es un criterio de clasificación útil cuando se no se sabe con certeza o incluso se desconoce el tiempo de gestación. Así, el RN es considerado prematuro con bajo peso al nacer cuando su peso es menor de 2500 gramos; prematuro de muy bajo peso cuando es menor de 1500 gramos; y extremadamente prematuro cuando este valor es menor a 1000 gramos. Es necesario mencionar que esta medida es tomada dentro de la primera hora tras el parto.(4)

3.1.1.2. Morbilidades neurológicas perinatales

El desarrollo embrionario de los niños prematuros ha sido interrumpido dando como resultado la inmadurez fisiológica y metabólica (8), lo cual puede generar daño neurológico. El riesgo de que sucedan procesos dañinos en el cerebro inmaduro de los RN aumenta entre las 24 y 34 semanas de gestación, período durante el que los preoligodendrocitos son más vulnerables a efectos tóxicos.(9,10)

La leucomalacia periventricular (LPV) constituye una de las lesiones típicas del sistema nervioso central (SNC) y la principal causa no hemorrágica de daño en la sustancia blanca del cerebro. Se caracteriza por dos componentes histopatológicos: a) un componente necrótico y focal en la zona periventricular de la sustancia gris cerebral (LPV quística), y b) un componente difuso de gliosis reactiva (LPV no quística). Su fisiopatología es multifactorial, teniendo relación con isquemia cerebral o infecciones.(9)

Los RN prematuros también pueden padecer hemorragias intraventriculares (HIV), la cual ocasiona la destrucción de la matriz germinal subependimaria, una región localizada en el surco caudotalámico donde se originan los precursores neuronales y gliales que normalmente involucionan alrededor de la 36 semana de gestación. A partir de ahí, la hemorragia puede extenderse a los ventrículos laterales y luego al sistema ventricular, obstruyendo el flujo del líquido cefalorraquídeo.(11)

En esta línea, la HIV puede ser clasificada mediante la escala desarrollada en 1978 por Papile, posteriormente modificada por Volpe. Esta clasificación consta de cuatro grados que indican la severidad de la hemorragia en relación a la extensión de la misma.(12) La Tabla I describe cada uno de los grados.

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

Tabla I. *Clasificación de la HIV.*

Grado	Descripción
I	Hemorragia circunscrita a la matriz germinal subependimaria.
II	Sucede en la matriz germinal subependimaria y se extiende a los ventrículos laterales sin superar el 50% de su área y sin causar dilatación ventricular.
III	La hemorragia se extiende más de 50% del área de los ventrículos laterales provocando su dilatación.
IV	Considerado infarto periventricular hemorrágico. Ocurre la ruptura de vasos sanguíneos secundario a la presión ventricular.

Se produce por hipoxia e inflamación por déficit de superóxido dismutasa¹. Así mismo, la red vascular y el mecanismo de autorregulación cerebral no han completado su desarrollo, lo que se traduce en una capacidad de vasodilatación limitada y aumento de la circulación sanguínea durante y después de hipotensión arterial.(10)

La prueba complementaria de elección para el diagnóstico de LPV es la Resonancia Magnética (RNM) ya que permite la identificación de ambos tipos.(9) En el caso de cualquier tipo de HIV (y de la LPV quística) es la ecografía cerebral transfontanela, por ser una herramienta con una alta resolución de imagen, accesible e inocua para el paciente. La recomendación de la Academia Americana de Neurología es realizar esta prueba a todos los bebés muy prematuros entre la primera y la segunda semana de edad cronológica y repetirla a las 36 a 40 semanas de EG corregida.(11)

3.1.1.3. Otras morbilidades perinatales

La falta de desarrollo embrionario provoca además la aparición de problemas como intolerancia alimenticia, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia, hipotermia y morbilidades respiratorias.(8)

Nos centraremos en las principales morbilidades respiratorias que padecen los bebés pretérmino: el Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) y la displasia broncopulmonar (DBP).(13) Se producen como consecuencia de la inmadurez de la estructura pulmonar, cuyo desarrollo en el útero materno culmina en la semana 36(8); y del déficit en la producción de surfactante pulmonar, bien porque la cantidad es insuficiente o por la incapacidad de secretarlo.

1 Superóxido dismutasa: enzima antioxidante.

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

El SDR consiste en una condición patológica progresiva que inicia al nacer o poco después, ocasionando insuficiencia respiratoria secundaria a las atelectasias. Inversamente proporcional a la EG, su incidencia es mayor en los niños prematuros. Los signos característicos son la taquipnea, las retracciones costales, el aleteo nasal, la cianosis y la palidez. Durante la auscultación se escucha disminución de los ruidos respiratorios normales a causa de las atelectasias, y aumento de crujidos respiratorios en la inspiración por la apertura de los alvéolos colapsados.(14)

La DBP “clásica” se presentaba en RN prematuros tras la aplicación de ventilación mecánica intensiva en presencia de SDR. Con el avance de los métodos de tratamiento su incidencia fue en descenso. No obstante, hoy en día existe una nueva DBP multifactorial causada por la interrupción en la génesis de nuevos alvéolos y vasos sanguíneos del pulmón. Las manifestaciones clínicas iniciales indican dificultad respiratoria (taquipnea, tiraje intercostal, retracción y crujidos), evolucionando a episodios de cianosis en fase activa (por ejemplo durante la tos), sibilancias persistentes, broncorrea, deformidad torácica, estridor y tos persistente.(15)

La ventilación mecánica es un método preventivo y terapéutico utilizado habitualmente en el manejo de ambas complicaciones.(13,15)

3.1.2. Ventilación mecánica

3.1.2.1. Definición

La ventilación mecánica (VM) es una técnica de soporte vital con el objetivo de garantizar el intercambio gaseoso pulmonar mediante un dispositivo externo conectado con el paciente.(16)

A lo largo de las décadas, las técnicas de aplicación de este procedimiento han evolucionado hacia la protección pulmonar ya que, como ya hemos mencionado, la VM es un factor de riesgo de DBP “clásica”.(17)

3.1.2.2. Conceptos básicos

Conocer la terminología adecuada es necesario para comprender correctamente cómo funciona este procedimiento.

Por un lado, tenemos aquellas relacionadas propiamente con el aparato:

- Volumen tidal (VT): alude a la cantidad de aire que entra y sale de los pulmones durante un ciclo respiratorio. Durante la aplicación de VM, la cantidad liberada debe

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

ser lo suficientemente alta como para mantener una adecuada ventilación, pero baja suficiente para prevenir el daño pulmonar.(18)

- Frecuencia respiratoria (FR): debe ser ajustada para mantener un volumen corriente adecuado.
- Presión positiva al final de la espiración (PEEP): es definida como la presión alveolar por encima de la atmosférica al final de la fase espiratoria. Se establece niveles bajos de PEEP, pero lo suficientemente altos como para liberar presión positiva al final de la espiración, evitando así el colapso alveolar.(19)
- Presión inspiratoria pico (PIP): es aquella generada en la vía aérea al final de la inspiración. Depende del volumen tidal y el flujo inspiratorio.(20)
- Flujo inspiratorio: indica la velocidad a la que el volumen tidal es introducido. De ello dependerá el tiempo inspiratorio (Ti), de forma que a cuanto mayor flujo menor tiempo.(21)
- Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂): porcentaje de oxígeno en la mezcla de aire que se entrega al paciente.(22)

Por otro lado, están los parámetros resultantes de la interacción entre el aparato y el sistema respiratorio del individuo:

- Presión positiva al final de la espiración intrínseca (PEEP₁): hace referencia a la presión residual cuando la fase espiratoria no se puede completar.
- Pico de presión (P_{pico}): es la presión máxima medida al final de la espiración.
- Presión meseta: es aquella medida al final de la fase inspiratoria, momento en el que la musculatura respiratoria está relajada. Derivada a esta se puede conocer la presión de distensión, definida por la diferencia entre la presión meseta y la PEEP.
- Presión intratorácica: diferencia entre la presión de las vías aéreas y la presión pleural.(19)

3.1.2.3. Modalidades de VM

La primera diferenciación reside en la presencia o no del tubo endotraqueal, de tal manera que podemos distinguir entre ventilación mecánica invasiva (VMI) y ventilación mecánica no invasiva (VMNI), respectivamente.(23)

La elección de **VMI**, también denominada convencional, existen determinados criterios que indicarían la necesidad de utilizar esta modalidad:

- Criterios gasométricos:
 - Hipoxemia grave (PaO₂ < 50-60 mmHg con FiO₂ > 0,6)
 - Hipercapnia grave (PaCO₂ > 55-65 mmHg con Ph < 7,2-7,25)

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

- Clínicos:
 - Apnea y bradicardia que precisen reanimación en niños con patología pulmonar, o niños con pulmones normales que no responden a VMNI.
 - Déficit en el esfuerzo respiratorio secundario a sedación o enfermedades neuromusculares.
 - Shock y asfixia con hipoperfusión e hipotensión.

A su vez, la VM convencional se puede subclasificar atendiendo a tres características del ciclo respiratorio: el inicio del ciclo, el parámetro programado como límite y el fin de la inspiración. (Véase Anexo I)

La VMI según el *inicio del ciclo* depende de quién comienza la entrada del aire a las vías respiratorias, pudiendo ser el respirador (no sincronizada) o el paciente (sincronizada).

- VM no sincronizada:
 - Ventilación mandatoria intermitente (IMV): se caracteriza por la selección del Ti, la PIP y PEEP. Este modo permite la respiración espontánea del paciente en cualquier momento del ciclo respiratorio, conllevando posibles riesgos como la fluctuación de la velocidad del flujo cerebral.
 - Ventilación con presión positiva inspiratoria (IPPV): parecida a la anterior, pero difiere en el uso de frecuencias elevadas para impedir la respiración espontánea.
- VM sincronizada:
 - Ventilación asistida/controlada (A/C): el respirador apoya de manera controlada al paciente, activando la respiración mecánica tanto si el paciente excede el umbral de sensibilidad durante la respiración espontánea como en la presencia de apnea.
 - Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV): la sincronización depende de la FR puesto que el número de ciclos es predeterminado: con FR altas, hay una combinación de respiraciones espontáneas y mecánicas; por el contrario, con FR bajas, algunos ciclos estarán sincronizados y otros no.
 - Ventilación con presión de soporte (PSV): el paciente controla el inicio y duración del ciclo así como la FR. El parámetro limitante es el flujo inspiratorio, de forma que cuando este desciende a un porcentaje indica el fin de la fase inspiratoria.
 - Ventilación con ajuste neural (NAVA): este tipo no se adecúa a la respiración espontánea del paciente como anteriormente, sino por los estímulos generados

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

por el centro respiratorio transmitidos por el nervio frénico detectados por unos electrodos colocados en la zona distal de la sonda nasogástrica.

Según el *parámetro limitante*, la VMI puede ser:

- Ventilación limitada por presión: el médico selecciona un PIP fijo como límite que supondrá el final de la inspiración, de forma que el T_i será constante. Finalmente, el VT dependerá del PIP, el T_i , la distensión de las vías aéreas y la sincronización paciente-respirador.
- Ventilación mecánica por volumen: en este caso el alcanzar un VT constante fijado será lo que implicará el fin de la inspiración. Al mismo tiempo, existen dos categorías: ventilación con volumen garantizado (VG) y ventilación controlada por volumen (VCV); cuya diferencia radica en que la primera mide el volumen exhalado para después administrar el volumen exacto para conseguir el VT preestablecido.
- Volumen control regulado por presión (VCRP): constituye una modalidad mixta entre los dos tipos anteriores. Durante la primera inspiración se calcula la PIP necesaria para un VT programado. La presión calculada constituirá el límite del resto de ciclos respiratorios.

Las modalidades de IMV, SIMV, A/C y PSV pueden ser limitadas por presión o por volumen.(24)

A parte de las subclasificaciones mencionadas de la VMI existe la ventilación de alta frecuencia (VAF). Se basa en combinar un VT por debajo de los valores fisiológicos (1,5 a 2,5 ml/kg) con una FR por encima de la fisiológica (9 a 15 Hz) para mantener una presión de distensión constante.(24,25)

La **VMNI** está indicada en aquellos procesos que causen insuficiencia respiratoria, entre las que se encontramos enfermedades del SNC y neuromusculares con afectación de los músculos respiratorios descompensadas, anormalidades de la caja torácica y de la columna vertebral descompensadas y enfermedades del sistema respiratorio. (*Véase Anexo II*)

Por el contrario, las principales contraindicaciones para su uso incluyen: necesidad de protección de la vía aérea, insuficiencia respiratoria hipoxémica grave, obstrucción fija de la vía aérea, secreciones abundantes y espesas, vómitos, inestabilidad hemodinámica, traumatismos de la cara y quemaduras, neumotórax sin presencia de drenajes, cirugía gastrointestinal reciente.(26)

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

Puede categorizarse en cinco modalidades:

- Presión positiva continua de la vía aérea (CPAP)

Esta asistencia respiratoria se fundamenta en el principio de mantener una presión constante durante todo el ciclo respiratorio con la que permanece la vía aérea permeable. Sin embargo, no es capaz de mantenerlo durante la apnea, por lo que se necesita un adecuado esfuerzo respiratorio por parte del paciente.

Las vías aéreas presentan menos resistencia, el diafragma mejora su funcionalidad e incrementa la distensibilidad pulmonar. Estos beneficios se traducen en la reducción del esfuerzo por parte del paciente y la optimización de la producción del surfactante.

- BIPAP

Este modo simula las respiraciones suspiro mediante la aplicación de dos niveles de presión sobre los que respira el paciente espontáneamente.

- Ventilación con presión positiva intermitente nasal (IPPVn)

Similar al CPAP, la diferencia entre ambos procedimientos estriba en que el IPPVn aplica ciclos de respiración en los cuales aumenta intermitentemente la presión. Puede sincronizarse o no con la respiración espontánea del paciente.

- Ventilación de alta frecuencia nasal (HFNV)

Esta modalidad se basa en proporcionar una presión negativa, disminuir el espacio muerto nasofaríngeo y la resistencia inspiratoria.(24,25)

- NAVA no invasiva: el funcionamiento es el mismo que la invasiva.(24)

3.1.2.4. Complicaciones asociadas a la VM

Los beneficios que obtienen los niños prematuros hacen a la VM una técnica imprescindible y necesaria en el abordaje de esta población, en el tratamiento del SDR y para evitar que se produzca DBP, así como prevenir las consecuencias derivadas de la hipoxia cerebral.

Sin embargo, es un procedimiento que a su vez puede conllevar riesgos derivados de la hipocapnia secundaria, especialmente durante la VMI, que pueden agravar las complicaciones neurológicas (HIV y/o LPV) dadas por la propia prematuridad.(24)

3.2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Según la publicación de Duan et al., la VM es un factor perinatal asociado a un peor pronóstico del desarrollo tanto motor como mental de los RN prematuros.(27) En esta línea, los bebés de alto riesgo biopsicosocial acudirán a Fisioterapia en Atención Temprana con el

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

objetivo de tratar las alteraciones físicas provocadas por antecedentes perinatales que influyeron en su desarrollo neurológico-fisiológico. El desarrollo de las sesiones se verá influenciado por los trastornos cognitivos asociados.

La incidencia de las patologías neurológicas y sus secuelas podrían verse disminuidas si la rehabilitación comenzara en momentos previos, desde la UCIN. Existe escasa evidencia que respalde esta afirmación, sin embargo, la literatura publicada presenta una inclinación a que la Fisioterapia respiratoria puede resultar beneficiosa en los neonatos si se ejecuta adecuadamente. Uno de los pocos estudios que sustenta esto es el de Singh et al., en el cual observaron que la aplicación de técnicas manuales en un grupo de 42 RN, 11 de ellos prematuros, mejoraba la distensibilidad dinámica y reducía la resistencia inspiratoria y espiratoria pre y post-tratamiento.(28) De la misma forma, Ferguson et al. remarcan la importancia de las técnicas manuales de Fisioterapia respiratoria (percusión y vibración) como procedimientos que incrementan el éxito de la extubación y disminuyen el número de reintubaciones a las 24 horas.(29)

Así, siendo conocedores de que no todos los Hospitales pediátricos disponen de Unidades de Atención Temprana y dentro de las ya existentes en nuestra Red Nacional, somos conscientes del n.º reducido de fisioterapeutas que realizan su intervención dentro de la UCIN. Este trabajo pretende poner en conocimiento que no sólo se trata de la reducción gracias al fisioterapeuta del n.º de días que el niño permanece en la UCI, y por tanto el alto ahorro económico que esto conlleva, sino que además existen alteraciones estructurales del cerebro del niño prematuro secundarias a la VM prolongada.

Estas secuelas conllevan daños en el funcionamiento cerebral y por tanto causa de discapacidad y dependencia futura, así como trastornos del aprendizaje. La revisión sistemática de Martínez-Nadal y Bosch evidencia que la reducción en habilidades cognitivas de los niños prematuros, como son la competencia matemática, el lenguaje (escritura y lectura), la percepción visoespacial o la velocidad de procesamiento, afectan negativamente en el aprendizaje y dificultan el adecuado rendimiento académico a largo plazo.(30)

Es de vital importancia dar visibilidad al rol del fisioterapeuta en las UCIN desde el punto de vista científico como se pretende en este trabajo, y que su papel en clínica no se limita a la atención terciaria hospitalaria sino también preventivo intrahospitalaria.

4. OBJETIVOS

4.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El interrogante de esta revisión sistemática fue formulado tomando como referencia la estructura PIO.

- Paciente (*Patient*): niños prematuros
- Intervención (*Intervention*): ventilación mecánica
- Resultado (*Outcome*): alteración de la estructura cerebral

4.2. OBJETIVOS

4.2.1. General

- Identificar si existen alteraciones estructurales cerebrales en los niños prematuros derivadas directamente de la intervención con VM.

4.2.2. Específicos

- Establecer una relación temporal entre el uso de la VM y las alteraciones estructurales del cerebro.
- Describir la fisiopatología de los cambios producidos en la estructura cerebral del neonato pretérmino.
- Determinar las posibles consecuencias funcionales de los daños cerebrales producidos.
- Comparar las distintas modalidades de VM en relación al daño cerebral.
- Asignar los niveles de evidencia y grados de recomendación a la literatura seleccionada, así como su calidad metodológica.

5. METODOLOGÍA

5.1. FECHA Y BASES DE DATOS

Esta revisión sistemática fue llevada a cabo mediante la búsqueda de evidencia científica en las principales bases de datos del ámbito sanitario: Cochrane Library Plus, PubMed, Medline, Scopus, Dialnet Plus, Web Of Science y LILACS; durante abril y mayo del año 2021.

5.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Fueron aceptados todos aquellos artículos que cumplieran los criterios de inclusión expuestos:

- Fecha de publicación: últimos 10 años (comprendidos entre 2011 y 2021).
- Idiomas: español, inglés y portugués.
- Artículos que analicen la VM como medida de tratamiento en niños prematuros.
- Estudios realizados en seres humanos.

Criterios de exclusión

Por otro lado, fueron descartados todos aquellos artículos científicos que cumplieran uno o más de los siguientes criterios de exclusión:

- Estudios cuyo objetivo es relacionar la VM con lesiones cerebrales (HIV y/o LPV) exclusivamente.
- Duplicados.
- No accesible a texto completo de forma gratuita, bien desde la propia base de datos o la búsqueda posterior.

5.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda se realizó en lenguaje documental mediante las palabras clave que aparecen en el siguiente recuadro y términos más específicos, o bien sinónimos según el tesoro de las distintas bases de datos.

“cerebro” o “brain” o “brain injury”
“ventilación mecánica” o “mechanical ventilation”
“prematuro” o “premature newborn” o “premature infant”

**Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica:
una revisión sistemática**

5.3.1. **Cochrane Library Plus**

Inicialmente, en la base de datos de Cochrane Library Plus con el fin de comprobar que no se haya elaborado previamente una revisión sistemática sobre esta temática en los últimos 10 años. Y efectivamente no se encontró ningún artículo de estas características.

Tras la búsqueda de una posible revisión sistemática, se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda avanzada.

Tabla II. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library Plus.

Caja de búsqueda	Filtros	Resultados
cerebro AND prematuro AND ventilación mecánica	Fecha de publicación: 10 años Título Resumen Palabra clave	8

5.3.2. **PubMed**

Tabla III. Estrategia de búsqueda en Pubmed.

Caja de búsqueda	Resultados iniciales	Filtros	Resultados tras la aplicación de filtros
(("Brain"[Mesh] OR "Brain Injuries"[Mesh]) AND ("Infant, Extremely Premature"[Mesh] OR "Infant, Extremely Low Birth Weight"[Mesh] OR "Infant, Very Low Birth Weight"[Mesh] OR "Infant, Premature"[Mesh] OR "Infant, Low Birth Weight"[Mesh])) AND ("Noninvasive Ventilation"[Mesh] OR "Intermittent Positive-Pressure Ventilation"[Mesh] OR "High-Frequency Ventilation"[Mesh] OR "Continuous Positive Airway Pressure"[Mesh] OR "Interactive Ventilatory Support"[Mesh] OR "Positive-Pressure Respiration"[Mesh] OR "Respiration, Artificial"[Mesh])	89	Fecha de publicación: 10 años Acceso a texto de forma gratuita Humanos	12

**Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica:
una revisión sistemática**

5.3.3. Medline

Tabla IV. Estrategia de búsqueda en Medline.

Caja de búsqueda	Filtros	Resultados con la aplicación de filtros
TX (brain damage OR brain injury) AND TX preterm infant AND TX (mechanical ventilation OR mechanically ventilated OR artificial ventilation OR intubated OR intubation OR ventilator)	Fecha de publicación: 10 años Humanos	47

5.3.4. Scopus

Tabla V. Estrategia de búsqueda en Scopus.

Caja de búsqueda	Resultados iniciales	Filtros	Resultados con la aplicación de filtros
TITLE-ABS-KEY (brain AND damage) AND TITLE-ABS-KEY (premature AND newborn) TITLE-ABS-KEY AND (mechanical AND ventilation))	35	Fecha de publicación: 10 años Acceso gratuito al texto completo	9

5.3.5. Dialnet Plus

Tabla VI. Estrategia de búsqueda en Dialnet Plus.

Caja de búsqueda	Filtros	Resultados con la aplicación de filtros
cerebro AND prematuro AND ventilación mecánica	Fecha de publicación: 10 años Acceso gratuito al texto completo	4

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

5.3.6. Web Of Science

Tabla VII. *Estrategia de búsqueda en Web Of Science.*

Caja de búsqueda	Filtros	Resultados con la aplicación de filtros
TEMA: (brain structure) AND TEMA: (premature newborn) AND TEMA: (mechanical ventilation)	Fecha de publicación: 10 años Acceso gratuito al texto completo	4

5.3.7. LILACS

Tabla VIII. *Estrategia de búsqueda en LILACS.*

Caja de búsqueda	Resultados
"CEREBRO" [Palavras] and "PREMATURO" or "PREMATURO EXTREMO" or "PREMATURO EXTREMO/" or "PREMATURO<37" or "PREMATURO-BAJO" or "PREMATURO- MODERADO" [Palavras] and "VENTILACION MECANICA" or "VENTILACION MECANICA/" or "VENTILACION NO INVASIVA" or "VENTILACION NO INVASIVA/" or "VENTILACION OSCILATORIA DE ALTA FRECUENCIA" or "VENTILACION OSCILATORIA DE ALTA FRECUENCIA/" [Palavras]	6

5.4. GESTIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA LOCALIZADA

Para la organización de la bibliografía manejada, la elaboración de citas y referencias en estilo Vancouver así como la eliminación de duplicados se ha utilizado el gestor bibliográfico Zotero.

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

5.5. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

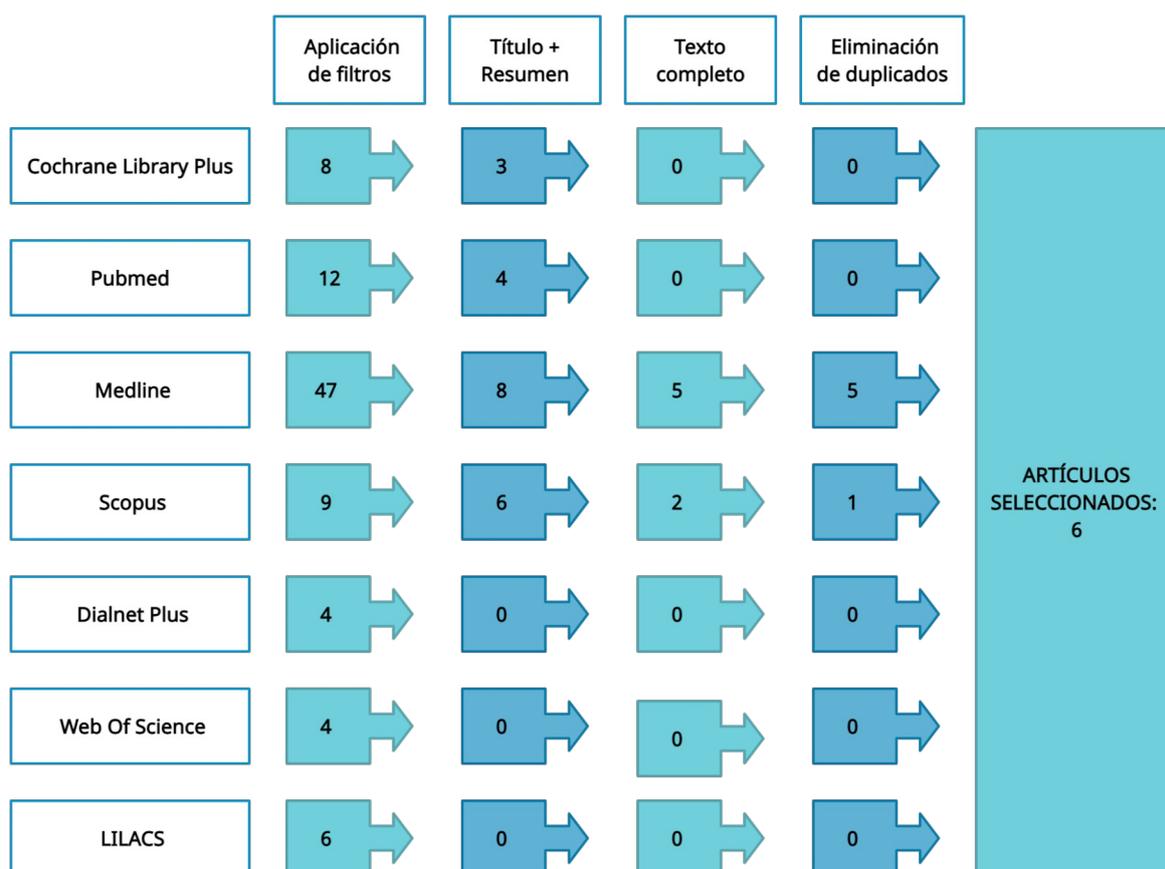
En total, se encontraron 90 resultados con la aplicación de los filtros pertinentes. Este primer recuento incluye los resultados de la base de datos LILACS a pesar de que no permite la aplicación directa de filtros.

Seguidamente, atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión, fueron leídos el título y el resumen de cada uno de los artículos restantes seleccionando 21 artículos. Finalmente, se procedió a leer el texto completo y eliminar los duplicados.

Así, para esta revisión sistemática fueron seleccionados un total de 6 artículos de MEDLINE y Scopus.

En la Figura I se muestra el diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos en relación con cada base de datos.

Figura I. *Diagrama de flujo.*



5.6. VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables de estudio seleccionadas para contestar a la pregunta de investigación fueron las descritas a continuación:

- **Edad y peso:** como sistemas de clasificación, se tendrán en cuenta las semanas de gestación a las que se produjo el parto y el peso al nacer.
- **Sexo:** no hubo ningún criterio adicional para escoger esta variable con el objetivo de comparar las diferencias entre niños y niñas, en el caso de que las hubiese.
- **Tipo de ventilación mecánica utilizada:** variable seleccionada para determinar si existen diferencias significativas en el uso de los distintos procedimientos de ventilación mecánica.
- **Estructura cerebral afectada.**
- **Escalas:** para determinar el grado de afectación en la estructura cerebral fueron seleccionadas dos escalas:
 - Sistema de puntuación global de anomalías cerebrales (GBAS por sus siglas en inglés)

Diseñada por Kidoroko et al., la GBAS valora las anomalías en la RNM que pueden ocurrir en cuatro estructuras: sustancia blanca, sustancia gris cortical, sustancia gris profunda y anomalías cerebelares (estas dos últimas valoradas en conjunto).

Para evaluar la sustancia blanca, fueron desarrollados 6 ítems: 1) degeneración cística, 2) anomalías de la señal focal, 3) retardo en la mielinización, 4) adelgazamiento del cuerpo caloso, 5) ventrículos laterales dilatados, y 6) reducción en el volumen de sustancia blanca. Su puntuación fue graduada entre 0 y 4, clasificándose en: ausencia (puntuación total de 0-2), leve (3-4), moderada (5-6), o severa (≥ 7).

En cuanto al resto de estructuras, fueron graduadas entre 0 y 4 de forma que pueden ser categorizadas en: ausencia de anomalía (puntuación total de 0), leve (1), moderada (2) y severo (≥ 3).

Finalmente, se puede hacer una puntuación general la cual hace referencia a las anomalías del cerebro en su totalidad, clasificada en normal (0-3), leve (4-7), moderada (8-11) y severa (≥ 12).⁽³¹⁾

- Sistema de puntuación en la monitorización de la función cerebral

Escala diseñada por Burdjalov et al. para cuantificar los cambios en el patrón de la función cerebral en el electroencefalograma por amplitud (aEEG). Los ítems desarrollados

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

son la continuidad del trazado, los ciclos o frecuencia, la amplitud mínima (medida en μV) y la amplitud entre el pico y la medición mínima.

La puntuación está graduada desde 0, siendo el mínimo, hasta un máximo de 5 dependiendo del ítem valorado. El resultado total va desde 0 hasta 13. (Véase Anexo III)(32)

5.7. NIVELES DE EVIDENCIA, GRADOS DE RECOMENDACIÓN Y CALIDAD METODOLÓGICA

Los niveles de evidencia y los grados de recomendación de cada estudio de cohortes serán medidos a partir de los criterios de la escala Oxford. Consta de 5 niveles de evidencia (los niveles 1, 2 y 3 están subcategorizados) según el tipo de artículo y su rigurosidad metodológica. Según el nivel que se le otorgue al estudio, podrá ser clasificado en uno de los cuatro grados de recomendación ordenados por letras del abecedario, de forma que:

- *A (extremadamente recomendable)*: incluye estudios de nivel 1.
- *B (recomendación favorable)*: incluye estudios de nivel 2-3.
- *C (recomendación favorable pero no concluyente)*: incluye estudios de nivel 4.
- *D (ni se recomienda ni se desaprueba)*: incluye estudios de nivel 5.(Véase Anexo IV)

La calidad metodológica de los estudios no fue valorada directamente por ausencia de escalas específicas para los estudios de cohortes, por este motivo se valoró la calidad de las revistas científicas a las que pertenecen mediante la herramienta de la base de datos Web of Science, el Journal Citation Report (JCR). Se evaluó también la calidad de la revista en la que se publicó la revisión bibliográfica.

6. RESULTADOS

6.1. RESULTADOS EN MEDLINE

En la base de datos de MEDLINE, se recuperaron 5 estudios de cohortes, de los cuales uno era retrospectivo y cuatro eran prospectivos. (Véase Anexo V)

A continuación, se describirá cada uno de los estudios.

6.1.1. Estudio de cohortes retrospectivo

1. *“Association between mechanical ventilation and neurodevelopmental disorders in a nationwide cohort of extremely low birth weight infants”*, de Tsai et al. (2014)

El artículo de Tsai et al. es un estudio de cohortes en el que se examinaron las historias de un total de 2293 niños prematuros, caracterizados por tener un peso al nacer inferior a 1000 gramos y fecha de nacimiento localizada entre 1998 y 2001, con el objetivo de determinar la asociación entre la duración de la VM y distintos trastornos del neurodesarrollo: Parálisis Cerebral (PC), trastornos del espectro autista (TEA), discapacidad intelectual y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

En su cohorte excluyeron a aquellos bebés que presentaban alguna lesión cerebral focal y anomalías congénitas.

Finalmente fueron seleccionados 728 RN pretérmino, los cuales fueron divididos en tres grupos dependiendo de la duración de la VM:

- Grupo 1, duración menor de 2 días.
- Grupo 2, duración entre 3 y 14 días.
- Grupo 3, duración superior a 15 días.

El estudio concluyó en que la VM prolongada es un factor de riesgo para la PC y los TEA, puesto que el grupo 3 tiene 2,6 y 1,95 más riesgo de padecer estos trastornos, respectivamente, en comparación con los otros dos grupos. Sin embargo, no mostró tener una relación significativa con la discapacidad intelectual y el TDAH.

Cabe mencionar que si bien es cierto que durante el análisis estadístico hubieron factores tanto demográficos (por ejemplo el sexo) como médicos (otros tratamientos coadyuvantes) que fueron controlados, aquellos relacionados intrínsecamente con los padres (edad parental, hábitos tóxicos de la madre y comorbilidades) no pudieron ser ajustados.(33)

6.1.2. Estudios de cohortes prospectivos

1. *“Preterm brain injury on term-equivalent age MRI in relation to perinatal factors and neurodevelopmental outcome at two years”*, de Brouwer et al.

Los autores de este estudio seleccionaron a 239 prematuros extremos nacidos en el periodo comprendido entre 2006 y 2012, ingresados en la UCIN de un hospital localizado en Utrecht y de los cuales 120 RN precisaron VM prolongada. Fueron valorados mediante una RNM tomada a la edad equivalente a término para determinar las alteraciones cerebrales según la escala Kidokoro. Posteriormente, identificarían los factores de riesgo asociados y establecerían el pronóstico del neurodesarrollo a los dos años. Durante el proceso, la cohorte de este estudio fue comparada con la muestra del artículo original en el cual se valida el sistema Kidokoro.

Los criterios de exclusión incluían la presencia de anomalías congénitas y artefactos severos en la RNM.

Al finalizar el estudio, identificaron la VM prolongada (más de 7 días) junto con la nutrición parenteral como factores independientes asociados a mayor puntuación en la escala Kidokoro. Específicamente, con la VM prolongada se observa disminución en el área de la sustancia gris, la anchura biparietal y el diámetro transcerebelar.

Respecto al pronóstico del neurodesarrollo a los dos años, presenta una relación indirectamente proporcional con la GBAS, de forma que a mayor puntuación de la GBAS, peor será el pronóstico (mayor cantidad de alteraciones motoras y cognitivas). La disminución en el diámetro transcerebelar es un factor de riesgo para los déficits cognitivos y de motricidad gruesa.(34)

2. *“Cerebral maturation on amplitude-integrated electroencephalography and perinatal exposures in preterm infants”*, de Reynolds et al.

Reynolds et al. estudiaron los posibles factores perinatales que podían guardar relación con anomalías observadas en el aEEG, las cuales vienen medidas por la escala Burdjalov.

Participaron 136 RN con menos de 30 semanas de EG sin anomalías congénitas quienes fueron examinados mediante aEEG en tres etapas distintas: primero, durante 72h en las dos primeras semanas de vida; posteriormente a las 30-34 semanas de edad postmenstrual y finalmente a la edad equivalente a término (37-41 semanas de edad postmenstrual), durante 4h en estas dos últimas etapas.

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

Dado que el estudio no especifica las características clínicas de los participantes, se desconoce el n.º de niños prematuros que precisaron de VM.

La VM prolongada, junto con otros factores perinatales (lesiones cerebrales, sepsis, dosis de cafeína y muerte), resultó estar asociada con una menor puntuación en la escala Burdjalov únicamente durante las dos primeras semanas de vida, no observándose efectos a largo plazo en la edad equivalente a término. Por otro lado, en comparación con otros factores de riesgo, fue el que menos influencia tenía en los cambios en el aEEG.(35)

3. “*Longitudinal Regional Brain Development and Clinical Risk Factors in Extremely Preterm Infants*”, de Kersbergen et al. (2016)

El objetivo de este estudio consistió en investigar el crecimiento cerebral extrauterino en una cohorte inicial de 265 prematuros extremos nacidos entre 2008 y 2013; y correlacionar su desarrollo con factores perinatales. Se valieron de la Resonancia Magnética para medir y cuantificar el volumen cerebral.

La cohorte se redujo a 210 prematuros debido a pérdidas por distintos motivos: negación de los padres, falta de seguimiento, fallecimiento, etc. 100 de ellos requirieron VM por más de 7 días.

A 131 participantes (50 de ellos sometidos a VM prolongada) les hicieron una primera RNM a las 30 semanas postmenstruales y una segunda RNM a la edad equivalente a término, mientras que el resto solo fueron examinados en la segunda etapa.

La VM prolongada (más de 7 días) tuvo un efecto negativo en el volumen cerebral en su conjunto, más acentuado en 16 áreas de las 50 regiones cerebrales. Las zonas más afectadas se encuentran alrededor de la ínsula y en el parahipocampo, el área temporal izquierda y el giro cingulado.

En la 30ª semana postmenstrual, el impacto disminuye a 7 regiones. Sin embargo, cuando se estudió el efecto en la edad equivalente a término en toda la cohorte, se observó que la VM prolongada alcanzó cierta significación en 35 regiones cerebrales.

Por último, un análisis posterior eliminando la influencia de las lesiones cerebrales indica una tendencia de la VM a la alteración en el volumen total cerebral.(36)

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

4. “*Perinatal Clinical Antecedents of White Matter Microstructural Abnormalities on Diffusion Tensor Imaging in Extremely Preterm Infants*”, de Pogribna et al.

Este estudio fue diseñado con la pretensión de identificar los factores de riesgo perinatales para las anomalías a nivel microestructural de la sustancia blanca a través de pruebas de RNM ponderada por difusión.

Estaba compuesto por dos cohortes. Por un lado, fueron seleccionados 86 RN prematuros extremos con EG inferior a 29 semanas y peso al nacer inferior a 1000g. 77 prematuros de esta cohorte (93%) precisaron de VMI, cuya aplicación duró una media de 19,8 días.

Por otro lado, un segundo grupo formado por RN a término con EG comprendida entre 37 y 42 semanas, y peso al nacer apropiado. Ninguno requirió de VM.

Las regiones de interés incluían siete áreas vulnerables de estudio: cápsula interna, zonas periventriculares frontal y occipital, genu y esplenio del cuerpo calloso a nivel medial y la zona subventricular del hemisferio derecho; y dos áreas de control: cápsula externa y pedúnculos cerebelosos pontinos.

Determinaron que el aumento de la duración de la VM estaba asociada con el retraso en la maduración de la zona periventricular occipital y el centro semioval.(37)

6.2. RESULTADOS EN SCOPUS

En la base de datos de Scopus, fue seleccionada una revisión bibliográfica (*review*): “*Ventilation, oxidative stress and risk of brain injury in preterm newborn*”, de Cannavò et al.

El objetivo de esta revisión fue analizar la relación entre el daño cerebral y la lesión pulmonar inducida por la ventilación para proporcionar la VM más segura a los RN prematuros.

Describe dos mecanismos principales que pueden ser causa del daño cerebral: una respuesta inflamatoria cerebral e inestabilidad hemodinámica.

La respuesta inflamatoria cerebral se debe a la cascada de procesos inflamatorios producidos en el pulmón que atraviesa la barrera hematoencefálica, ocasionando la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias. Como consecuencia, la barrera hematoencefálica es más vulnerable, se activa la microglía dentro de la sustancia blanca inmadura y disminuye la contractilidad de la vascularización cerebral. Estos sucesos constituyen el resultado de la hiperoxemia por exceso de administración de oxígeno puro.

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

La inestabilidad hemodinámica cerebral se traduce en oscilaciones del flujo sanguíneo y ocurre tras la sobredistensión alveolar de los RN prétermino, la compresión de los capilares pulmonares y la propia inestabilidad que ocurre en los pulmones. Suele producirse ante el uso de PEEP durante la VM ya que aumenta la presión intratorácica alterando la contractilidad cardíaca.

Ambos mecanismos se ven agravados por la duración de la VM y la aplicación de una cantidad elevada de VT.

A continuación, hace una comparación entre los distintos tipos de VM utilizada en la UCIN, destacando la preferencia de las modalidades no invasivas sobre las invasivas ya que la intubación favorece los procesos inflamatorios.

Dentro de la VMNI menciona el CPAP como la técnica que genera mayor beneficios. También nombra la BIPAP Y HFNV como alternativas, sin embargo no muestran mayores ventajas en comparación con la primera.

La mitad de los RN prematuros extremos requieren modalidades invasivas. Compara aquella con presión limitada y la dirigida por volumen. La segunda submodalidad es más segura puesto que evita el volutrauma, y consecuentemente mejora la estabilidad hemodinámica cerebral.(38)

6.3. EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA, GRADOS DE RECOMENDACIÓN Y CALIDAD METODOLÓGICA

Todos los estudios se tratan de estudios de cohortes de baja calidad por lo que se les atribuye un nivel de evidencia 4 y un grado de recomendación C (*recomendación favorable pero no concluyente*).

Por otro lado, en la tabla IX se muestra la calidad de las revistas en las que fueron publicados los distintos artículos utilizados, según el JCR.

Tabla IX. Calidad de las revistas científicas según el JCR

Artículo	Revista	Factor de impacto	Cuartil
Tsai et al. (2014)(33)	<i>Research in Developmental Disabilities</i>	1,836	Q1
Reynolds et al. (2014)(35)	<i>Acta Paediatrica</i>	2,111	Q2
Kersbergen et al. (2016)(36)	<i>The Journal of Pediatrics</i>	3,700	Q1

Continuación de la tabla IX.

**Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica:
una revisión sistemática**

Artículo	Revista	Factor de impacto	Cuartil
Pogribna et al. (2013)(37)	<i>PloS one</i>	2,740	Q2
Brouwer et al. (2017)(34)	<i>PloS one</i>	2,740	Q2
Cannavò et al. (2020)(38)	<i>Italian Journal of Pediatrics</i>	2,19	Q2

Cabe destacar que dos revistas científicas están en el cuartil 1 (Q2) y el resto, en el cuartil 2 (Q2), por lo que se puede interpretar que los artículos se han publicado en revistas de alta calidad.

7. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática tiene como finalidad determinar las alteraciones en la estructura cerebral de los RN pretérmino que fueron sometidos a VM durante su estancia hospitalaria en el área de cuidados intensivos mediante el análisis de 6 artículos seleccionados de las distintas bases de datos.

7.1. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES

Con respecto a las características antropométricas de la población estudiada (edad, peso, sexo, ...), un total de 1.399 RN prematuros extremos prematuros, bien por la EG (< 30 semanas) o el peso al nacer (< 1000g), participaron en los estudios de cohortes. Conociendo que Reynolds et al.(35) no detalla las características clínicas de los pacientes, se sabe con seguridad que 1.025 RN necesitaron VM de 1263 con características conocidas.

Progibna et al. seleccionó una segunda cohorte de RN a término y peso normal sin VM. (37)

Ninguno de los estudios define la diferencia entre sexos en relación a la VM y su implicación en los cambios cerebrales estructurales, sino que la analizan como un factor independiente que influye directamente en dichos cambios. Esto mismo ocurrió con más factores de riesgo (nutrición parenteral, presencia de daño cerebral, peso al nacer, entre otros). Únicamente Tsai et al. estudiaba exclusivamente la VM en niños prematuros.(33)

Respecto a la localización topográfica de las alteraciones de las estructuras, dos estudios (Brouwer et al. y Kersbergen et al.) observaron una disminución en el tamaño cerebral de múltiples regiones de sustancia gris en RN extremos sometidos a VM durante un tiempo prolongado (más de 7 días). Cada uno de ellos mide el volumen del cerebro de forma diferente: Brouwer et al. valoran la sustancia gris y diámetros en general tomando como referencia la escala Kidokoro(34) y Kersbergen et al. mide por áreas específicas(36).

Brouwer et al. encontraron que la sustancia gris profunda, el ancho biparietal y el diámetro transcerebeloso resultaban perjudicados cuando los RN alcanzaban la edad equivalente a término, pero no dejan claro la severidad de la alteración según la escala Kidokoro.(34) En cambio, Kersbergen et al. señalaron que toda la masa cerebral está afectada. Curiosamente observaron que el número de zonas implicadas aumentó de 7 áreas en la RNM de la 30ª semana postmenstrual a 35 áreas en la edad equivalente a término. Sin

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

embargo, solo hubo un efecto significativo en el crecimiento de 16 áreas, que incluyen la región alrededor de la ínsula y el parahipocampo, el área temporal izquierda y las circunvoluciones cerebrales.(36)

La sustancia blanca puede verse alterada por un retraso en su maduración como muestran Pogribna et al. De las siete zonas vulnerables de estudio, advirtieron cambios en la estructura de la región periventricular occipital y el centro semioval.(37)

Desde el punto de vista funcional, Reynolds et al. observaron que existe una tendencia a que la VM tenga efectos negativos a corto plazo en los ítems de la escala Burdjalov, pero no persistentes a la edad equivalente a término.(35)

Estos cambios en la estructura pueden deberse a los procesos descritos en la revisión de Cannavò et al., también causa de las lesiones cerebrales: la inestabilidad hemodinámica, la respuesta inflamatoria o una combinación entre ambas. Los dos sucesos tienen en común que se produce una alteración en la circulación cerebral debido a la reducción de la capacidad contráctil de las arterias y a los cambios bruscos del flujo sanguíneo,(38) resultando en una mala nutrición del tejido y consecuentemente el retraso en su crecimiento.

Las consecuencias a largo plazo se reflejan en el estudio de Tsai et al. Es de gran interés que las enfermedades neurológicas padecidas por esta población a largo plazo, especialmente la PC y el TEA, no son necesariamente resultado de lesiones en todos los casos ya que demuestran que también pueden ocurrir en cerebros sin HIV y/o PLV. Además el riesgo de presentar alguna de estas patologías es directamente proporcional al n.º de días de utilización de VM.(33)

Finalmente, los estudios de cohortes no especifican los tipos de VM. Hemos de tener en cuenta que la literatura en ocasiones cuando hablan de VM se refieren a la invasiva, excluyendo a la VMNI. Cannavò et al. indica que las modalidades no invasivas son consideradas más seguras que las invasivas, puesto que la intubación agrava los efectos dañinos producidos por los propios parámetros de la VM.(38)

7.2. ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS

La literatura científica utilizada en esta revisión presenta un nivel de evidencia 4 y un grado de recomendación C en la escala Oxford, indicando que son de baja calidad y no concluyentes

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

Las revistas científicas donde fueron publicados gozan de una buena calidad según el JCR por situarse en el cuartil 1 (Tsai et al.(33) y Kersbergen et al.(36)) y cuartil 2 (Brouwer et al.(34), Reynolds et al.(35), Pogribna et al.(37) y Cannavò et al.(38)).

7.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Esta revisión ha estado limitada por la escasa cantidad de artículos relacionados con el tamaño del cerebro. La mayoría de estudios encontrados estaban orientados a establecer la conexión con la VM y las lesiones cerebrales (HIV y/o LPV) solamente, motivo por el que fueron excluidos.

Otro aspecto que condicionó la búsqueda fue seleccionar un tiempo de publicación de 10 años con el objetivo de encontrar la evidencia científica más reciente.

7.3. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

De cara a futuras investigaciones se recomienda el estudio de la influencia exclusiva de la VM como factor de riesgo en los cambios en la estructura y el funcionamiento cerebral en niños prematuros, y no únicamente desde el punto de vista de mejorar este tipo de técnica de soporte vital, sino desde la perspectiva de la Fisioterapia. El motivo de ello es que esta disciplina favorece el destete de la VM minimizando las complicaciones asociadas a su uso y acorta la estancia hospitalaria.(39) Específicamente en esta población la estancia hospitalaria se reduce en 4,41 días con la aplicación de masaje, según el metaanálisis de Wang et al.(40)

Sería interesante también comparar las posibles diferencias en la anatomía de niños prematuros y a término puesto que, como hemos observado, de los artículos analizados sólo el de Pogribna et al. seleccionaron dos grupos de participantes que cumplían con estas características.

8. CONCLUSIONES

Analizando la evidencia científica recopilada en esta revisión sobre la posible existencia de una relación causa-efecto entre la VM y las diferencias estructurales en los cerebros de los RN prematuros, se puede concluir que:

- La VM no supone un factor perinatal causal directo, pero sí al menos contribuyente que afecta al crecimiento de la masa cerebral, tanto sustancia gris como blanca, en RN prematuros extremos.
- Las alteraciones a nivel de la sustancia gris serían una disminución de la misma, menor anchura biparietal y menor diámetro transcerebelar medido en RNM con la escala Kidokoro. Respecto a las áreas cerebrales afectadas existe un efecto negativo en 16 de 50 áreas en una RNM inicial, que asciende a 35 alcanzada la edad a término. Las zonas más afectadas se encuentran alrededor de la ínsula y en el parahipocampo, el área temporal izquierda y el giro cingulado.
- A nivel de la sustancia blanca se detectaron alteraciones en su microestructura en RNM ponderada por difusión, causando el retraso de maduración en la zona periventricular occipital y el centro semioval cuanto mayor sea el n.º de días de VM.
- Funcionalmente, la VM prolongada podría ser un factor de riesgo perinatal en las dos primeras semanas de vida pero no a largo plazo, según mediciones realizadas con aEEG y cuantificadas mediante la escala Burdjalov.
- El riesgo de que sucedan estas alteraciones estructurales cerebrales es directamente proporcional al n.º de días de VM, habiendo un mayor riesgo cuando la intervención supera los 7 días. Los posibles cambios producidos en RN pretérmino extremos son observables en la 30ª semana de gestación, aumentando la severidad en la edad equivalente a término.
- El daño cerebral causado por VM parece que se produce por dos mecanismos. En primer lugar, una respuesta inflamatoria cerebral a nivel del pulmón que atraviesa la barrera hematoencefálica, provocando la activación de la microglía dentro de la sustancia blanca y la disminución de la contractilidad de la vascularización cerebral. En segundo lugar, la inestabilidad hemodinámica cerebral secundaria a la propia ocasionada a nivel pulmonar que ocasiona oscilaciones del flujo sanguíneo. Ambos procesos se ven agravados por la duración de la VM y la aplicación de una cantidad elevada de VT.

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

- La disminución del diámetro transcerebelar se asocia con alteración mental y motricidad gruesa a los dos años. Si la población de prematuros extremos permanecen más de 15 días bajo esta intervención, aumenta el riesgo para PC y TEA, pero no parece influir en el desarrollo de discapacidad intelectual o TDAH.
- Existe preferencia por la VMNI sobre la VMI al presentar menos efectos adversos, pero no es posible afirmar que una sea superior a la otra en cuanto a los cambios que esta revisión busca debido a la falta de una descripción minuciosa de los estudios sobre este aspecto.
- Los estudios presentan un nivel de evidencia y, consecuentemente, un grado de recomendación bajos. No obstante, las revistas científicas son de gran impacto y alta calidad.
- Finalmente, la presencia de un fisioterapeuta especializado en las UCIs parece reducir el tiempo medio de estancia (4,41 días en el caso de la UCIN) y el n.º de días en VM, cumpliendo un papel fundamental en la reducción y prevención de morbilidad del neonato, además de la disminución de los altísimos costes que supone la estancia en estas unidades.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Okoli C, Schabram K. A Guide to Conducting a Systematic Literature Review of Information Systems Research. SSRN Electron J [Internet]. 2010 [citado 9 de junio de 2021]; Disponible en: <http://www.ssrn.com/abstract=1954824>
2. Nacimientos prematuros [Internet]. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2018 [citado 7 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
3. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* octubre de 2018;52:3-12.
4. Matos-Alviso LJ, Reyes-Hernández KL, López-Navarrete GE, Reyes-Hernández MU, Aguilar-Figueroa ES, Pérez-Pacheco O, et al. La prematuridad: epidemiología, causas y consecuencias, primer lugar de mortalidad y discapacidad. *Salud Jalisco.* 10 de marzo de 2021;7(3):179-86.
5. Jr RP, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, et al. Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth (EMIP): Prevalence and Factors Associated with Spontaneous Preterm Birth. *PLOS ONE.* 9 de octubre de 2014;9(10):e109069.
6. Velaña-Sinchiguano JE, Pico-Naranjo JX. Ruptura prematura de membranas en el embarazo. *Polo Conoc.* 1 de agosto de 2018;3(8):655-69.
7. Hernández Martínez A, Pascual Pedreño AI, Baño Garnés AB, Melero Jiménez M del R, Molina Alarcón M. Diferencias en el número de cesáreas en los partos que comienzan espontáneamente y en los inducidos. *Rev Esp Salud Pública.* junio de 2014;88(3):383-93.
8. Fernández López T, Ares Mateos G, Carabaño Aguado I, Sopeña Corvinos J. El prematuro tardío: el gran olvidado. *Pediatría Aten Primaria.* septiembre de 2012;14(55):e23-9.
9. Ahya KP, Suryawanshi P. Neonatal periventricular leukomalacia: current perspectives. *Res Rep Neonatol.* 10 de enero de 2018;8:1-8.
10. Quiroz DraL. PREVENCIÓN PRENATAL DE DAÑO NEUROLÓGICO EN PREMATURO EXTREMO. *Rev Médica Clínica Las Condes.* julio de 2016;27(4):427-33.
11. Vegas Leal CP, Faúndez L. JC. Hemorragia intracerebral del prematuro. En: *Manual de Neonatología.* 2016. p. 258-62.
12. Wilson D, Dionne K, Breibart S. Intraventricular Hemorrhage and Posthemorrhagic Ventricular Dilation: Current Approaches to Improve Outcomes. *N E T W O R K.* 2020;39(3):12.
13. Bamar N, Fierro J, Wang Y, Millar D, Kirpalani H. Positive end-expiratory pressure for preterm infants requiring conventional ventilation for respiratory distress syndrome or

Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica: una revisión sistemática

-
- bronchopulmonary dysplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. [citado 5 de abril de 2021]; Disponible en: /es/CD004500/NEONATAL_presion-positiva-del-final-de-la-espiracion-en-lactantes-prematuros-con-ventilacion-mecanica
14. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. Neonatal Netw NN. 2015;34(4):231-8.
 15. Melendez N, Guerra Ramirez M. Percepción de apoyo social en padres de recién nacidos críticamente enfermos. 17 de diciembre de 2020;17-26.
 16. Santana YP, Milián O de la CA, Hernández IA, Hernández ORM, Cabana YM. Ventilación mecánica en cuidados intensivos neonatales. Rev Cuba Med Intensiva Emerg. 11 de enero de 2016;15(1):70-7.
 17. van Kaam AH, De Luca D, Hentschel R, Hutten J, Sindelar R, Thome U, et al. Modes and strategies for providing conventional mechanical ventilation in neonates. Pediatr Res. 30 de noviembre de 2019;1-6.
 18. Hallett S, Toro F, Ashurst JV. Physiology, Tidal Volume. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 11 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482502/>
 19. Silva P, Rocco P. The basics of respiratory mechanics: ventilator-derived parameters. Ann Transl Med. 1 de octubre de 2018;6:376-376.
 20. Pérez M, Mancebo J. Monitorización de la mecánica ventilatoria. Med Intensiva. diciembre de 2006;30(9):440-8.
 21. Gutiérrez Muñoz F. Ventilación mecánica. Acta Médica Peru. abril de 2011;28(2):87-104.
 22. Mora Carpio AL, Mora JI. Ventilator Management. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 25 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448186/>
 23. Mayanquer MIC, Torres PEB, Romero FA, Agama F, Aucatoma FC, Naranjo A, et al. Uso temprano de ventilación mecánica no invasiva en prematuros y su relación con el síndrome de distrés respiratorio. Rev Ecuat Med Cienc Biológicas REMCB. 2019;40(1):65-72.
 24. Martínez de Azagra Garde A. Ventilación Mecánica en recién nacidos, lactantes y niños. 3ra Ed. Madrid: Ergon; 2018. 640 p.
 25. Pantoja H. F. Guías de Práctica Clínica en Pediatría. Octava Edición. Chile: IKU; 2018. 160-163 p.
 26. Pons-Òdena M, Bigatà TG, Villanueva AM, Mayordomo-Colunga J. VENTILACIÓN NO INVASIVA EN PEDIATRIA. 2015;33.
 27. Duan Y, Sun F-Q, Li Y-Q, Que S-S, Yang S-Y, Xu W-J, et al. Prognosis of psychomotor and mental development in premature infants by early cranial ultrasound. Ital J Pediatr. 2015;41(1).

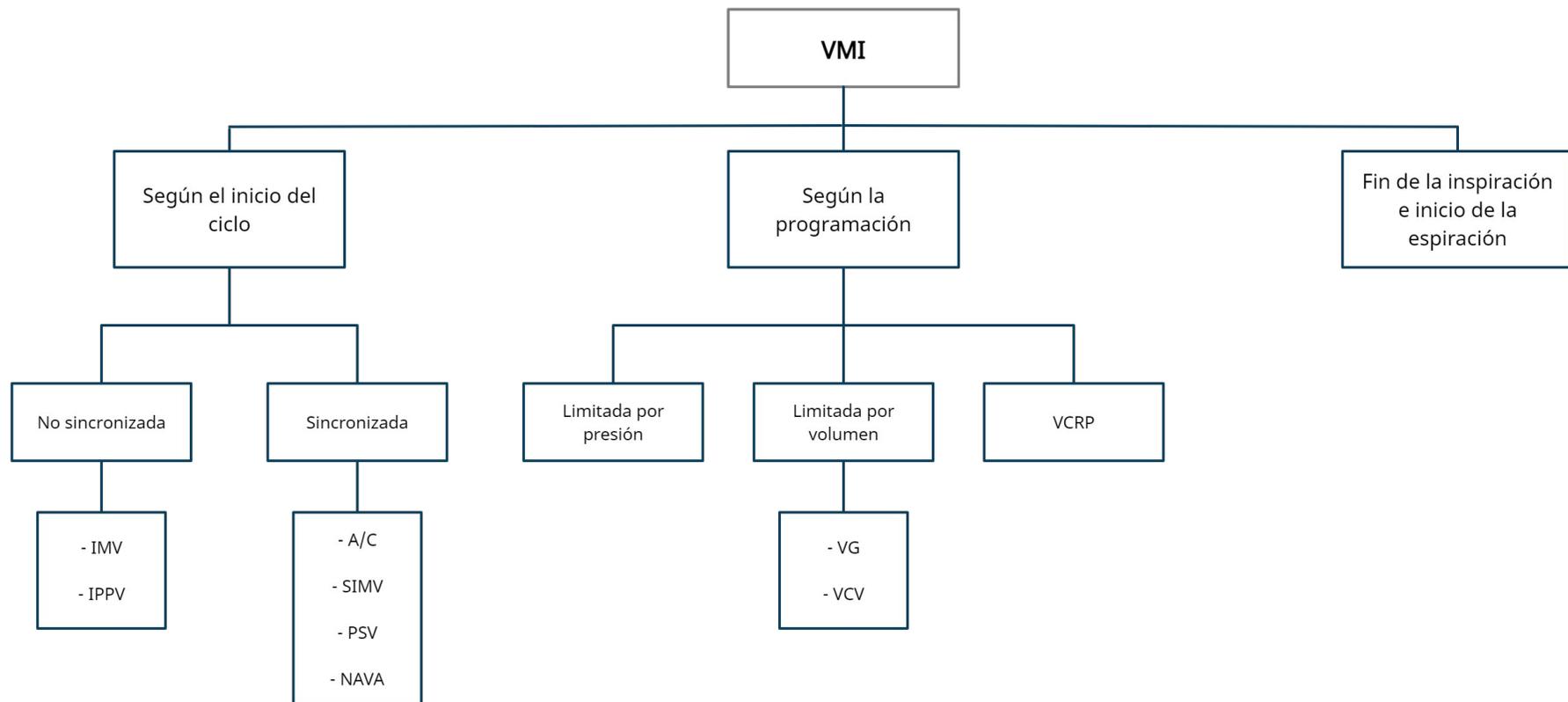
**Alteración de la estructura cerebral en niños/as con ventilación mecánica:
una revisión sistemática**

28. Singh VP, Vaishali, Kamath N, Khandelwal B, Salhan RN. Effect of cardiopulmonary physiotherapy on lung parameters in mechanically ventilated neonates. *Int J Med Med Sci.* 31 de diciembre de 2012;4(10):246-50.
29. Ferguson KN, Roberts CT, Manley BJ, Davis PG. Interventions to Improve Rates of Successful Extubation in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 1 de febrero de 2017;171(2):165-74.
30. Martínez-Nadal S, Bosch L. Cognitive and Learning Outcomes in Late Preterm Infants at School Age: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. enero de 2021 [citado 4 de junio de 2021];18(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7795904/>
31. Kidokoro H, Neil JJ, Inder TE. New MR Imaging Assessment Tool to Define Brain Abnormalities in Very Preterm Infants at Term. *AJNR Am J Neuroradiol.* noviembre de 2013;34(11):2208-14.
32. Burdjalov V, Baumgart S, Spitzer A. Cerebral Function Monitoring: A New Scoring System for the Evaluation of Brain Maturation in Neonates. *Pediatrics.* 1 de noviembre de 2003;112:855-61.
33. Tsai W-H, Hwang Y-S, Hung T-Y, Weng S-F, Lin S-J, Chang W-T. Association between mechanical ventilation and neurodevelopmental disorders in a nationwide cohort of extremely low birth weight infants. *Res Dev Disabil.* 1 de julio de 2014;35(7):1544-50.
34. Brouwer MJ, Kersbergen KJ, van Kooij BJM, Benders MJNL, van Haastert IC, Koopman- Esseboom C, et al. Preterm brain injury on term-equivalent age MRI in relation to perinatal factors and neurodevelopmental outcome at two years. *PloS One.* 9 de mayo de 2017;12(5):e0177128.
35. Reynolds LC, Pineda RG, Mathur A, Vavasseur C, Shah DK, Liao S, et al. Cerebral maturation on amplitude-integrated electroencephalography and perinatal exposures in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2014;103(3):e96-100.
36. Kersbergen KJ, Makropoulos A, Aljabar P, Groenendaal F, de Vries LS, Counsell SJ, et al. Longitudinal Regional Brain Development and Clinical Risk Factors in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr.* 1 de noviembre de 2016;178:93-100.e6.
37. Pogribna U, Yu X, Burson K, Zhou Y, Lasky RE, Narayana PA, et al. Perinatal clinical antecedents of white matter microstructural abnormalities on diffusion tensor imaging in extremely preterm infants. *PloS One.* 29 de agosto de 2013;8(8):e72974.
38. Cannavò L, Rulli I, Falsaperla R, Corsello G, Gitto E. Ventilation, oxidative stress and risk of brain injury in preterm newborn. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1).
39. Leiva Artés A. Eficacia de la fisioterapia respiratoria en pacientes de la UCI sometidos a ventilación mecánica. 2019 [citado 14 de junio de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.ual.es/handle/10835/7971>
40. Wang L, He JL, Zhang XH. The efficacy of massage on preterm infants: a meta-analysis. *Am J Perinatol.* octubre de 2013;30(9):731-8.

Alteración de la estructura cerebral en niños con ventilación mecánica:
una revisión sistemática

10. ANEXOS

Anexo I. Esquema de las modalidades de VMI.



**Alteración de la estructura cerebral en niños con ventilación mecánica:
una revisión sistemática**

Anexo II. Indicaciones para el uso de VMNI.

Enfermedades del SNC	Anormalidad de la caja torácica y del raquis	Enfermedades neuromusculares	Enfermedades de la vía respiratoria superior	Enfermedades pulmonares descompensadas
<p>Congénitas</p> <p>Adquiridas</p> <p>Hipoventilación central con hipercapnia</p> <p>Apneas del prematuro/lactante</p>	<p>Congénitas</p> <p>Espondilitis anquilosante</p> <p>Cifo escoliosis</p> <p>Acondroplasia</p> <p>Síndrome de obesidad-hipoventilación</p>	<p>Enfermedades de la segunda motoneurona</p> <p>Síndrome de Guillain Barré sin signos de afectación bulbar</p> <p>Enfermedades o daño del nervio frénico</p> <p>Miastenia gravis</p> <p>Miopatías</p> <p>Distrofias musculares</p> <p>Poliomielitis</p> <p>Botulismo</p>	<p>Obstrucción de la vía aérea superior</p>	<p>Edema agudo de pulmón</p> <p>Neumonía</p> <p>Atelectasias</p> <p>Bronquilitis</p> <p>Fibrosis quística</p> <p>Asma</p>

**Alteración de la estructura cerebral en niños con ventilación mecánica:
una revisión sistemática**

Anexo III. Sistema de puntuación en la monitorización de la función cerebral.

Puntuación	Continuidad	Ciclos	Amplitud mínima	Amplitud entre el pico y la medición mínima
0	Discontinuidad	Ausencia	Depresión severa ($<3 \mu V$)	Mucha depresión: <i>lapso bajo ($\leq 15 \mu V$) y voltaje bajo ($5 \mu V$)</i>
1	Algo de continuidad	Aparece la primera onda	Depresión moderada ($3-5 \mu V$)	Muy inmaduro: <i>lapso alto ($>20 \mu V$) o moderado ($15-20 \mu V$) y voltaje bajo ($5 \mu V$)</i>
2	Continuidad	Presencia de algunas ondas	Elevada ($>5 \mu V$)	Inmaduro: <i>lapso alto ($>20 \mu V$) y alto voltaje ($>5 \mu V$)</i>
3		Ciclos definidos, pero interrumpidos		Madurando: <i>lapso moderado ($15-20 \mu V$) y voltaje alto ($>5 \mu V$)</i>
4		Ciclos definidos ininterrumpidos		Maduro: <i>lapso bajo ($<15 \mu V$) y voltaje alto ($>5 \mu V$)</i>

**Alteración de la estructura cerebral en niños con ventilación mecánica:
una revisión sistemática**

Anexo IV. Niveles de evidencia y grados de recomendación según la escala Oxford.

Grados de recomendación	Nivel de evidencia	Tipo de estudio
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.
	1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
	1c	Práctica clínica (“todos o ninguno”).
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.
	2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad.
	2c	<i>Outcomes research</i> , estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad.
	3b	Estudios de casos y controles.
C	4	Serie de casos o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, <i>bench research</i> o <i>first principles</i> .

**Alteración de la estructura cerebral en niños con ventilación mecánica:
una revisión sistemática**

Anexo V. Resumen de los estudios de cohortes seleccionados.

Autores y año	Objetivos	Grupo de estudio	Escala	Conclusiones
Tsai et al. (2014)(33)	Explorar la asociación entre la duración de la VM y el riesgo de trastornos del neurodesarrollo, específicamente PC, TEA, discapacidad intelectual y TDAH.	728 bebés pretérmino nacidos entre 1998 y 2001, sin lesiones estructurales, divididos en tres grupos: 1. 254 RN con VM durante < 2 días 2. 204 RN con VM durante 3-14 días 3. 270 RN con VM durante > 15 días	-	El tercer grupo de participantes (VM > 15 días) presenta 2,6 veces más riesgo de tener PC y 1,95 veces más riesgo de tener TEA. Sin embargo, no hubo una asociación significativa entre la VM y el riesgo de discapacidad intelectual y TDAH.
Brouwer et al. (2017) (34)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aplicar la escala Kidoroko en una cohorte de RN pretérmino regional 2. Identificar los factores perinatales asociados a esta escala 3. Evaluar el valor pronóstico de la escala respecto al neurodesarrollo 	239 RN pretérmino extremos nacidos entre 2006 y 2012, de los cuales 120 RN precisaron VM prolongada	Escala Kidokoro	La VM durante > 7 días está asociada con una mayor puntuación en la escala GBAS. Así mismo, está relacionada con una pequeña reducción en el área de la sustancia gris profunda, el ancho biparietal y el diámetro transcerebeloso.

**Alteración de la estructura cerebral en niños con ventilación mecánica:
una revisión sistemática**

Autores y año	Objetivos	Grupo de estudio	Escala	Conclusiones
Reynolds et al. (2013) (35)	Determinar las asociaciones entre las exposiciones perinatales, la maduración cerebral en el EEG y sus resultados.	130 RN prematuros extremos en la UCI	Escala Burdjalov	Los factores perinatales asociados con valores más bajos de la Escala Burdjalov fueron las lesiones cerebrales, sepsis, dosis de cafeína, <u>VM prolongada</u> y muerte.
Kersbergen et al. (2016) (36)	Investigar el crecimiento cerebral en el tercer trimestre extrauterino y su correlación con factores de riesgo clínicos.	265 prematuros muy extremos sin lesiones cerebrales (100 de ellos requirieron VM por más de 7 días)	-	El efecto de la VM prolongada (> 7 días) es visible a las 30 semanas y afecta a múltiples regiones cerebrales. Si bien afecta a toda la masa cerebral en su totalidad, las regiones más afectadas son alrededor de la ínsula y el parahipocampo, el área temporal izquierda y las circunvoluciones cerebrales.
Pogribna et al. (2013) (37)	Identificar los antecedentes perinatales asociados a las anomalías microestructurales de la sustancia blanca diagnosticadas mediante RNM.	86 RN pretérmino extremos y 16 RN a término (el 93% de los RN prematuros precisaron de VMI)	-	El aumento en la duración de la VM fue asociada con retraso en la maduración de la zona periventricular occipital y el centro semioval.