

The Pediatric Infectious Disease Journal

Yorley Gonzalez Torrealba



INDISA – NEORED
Un Nuevo Concepto en Medicina Perinatal

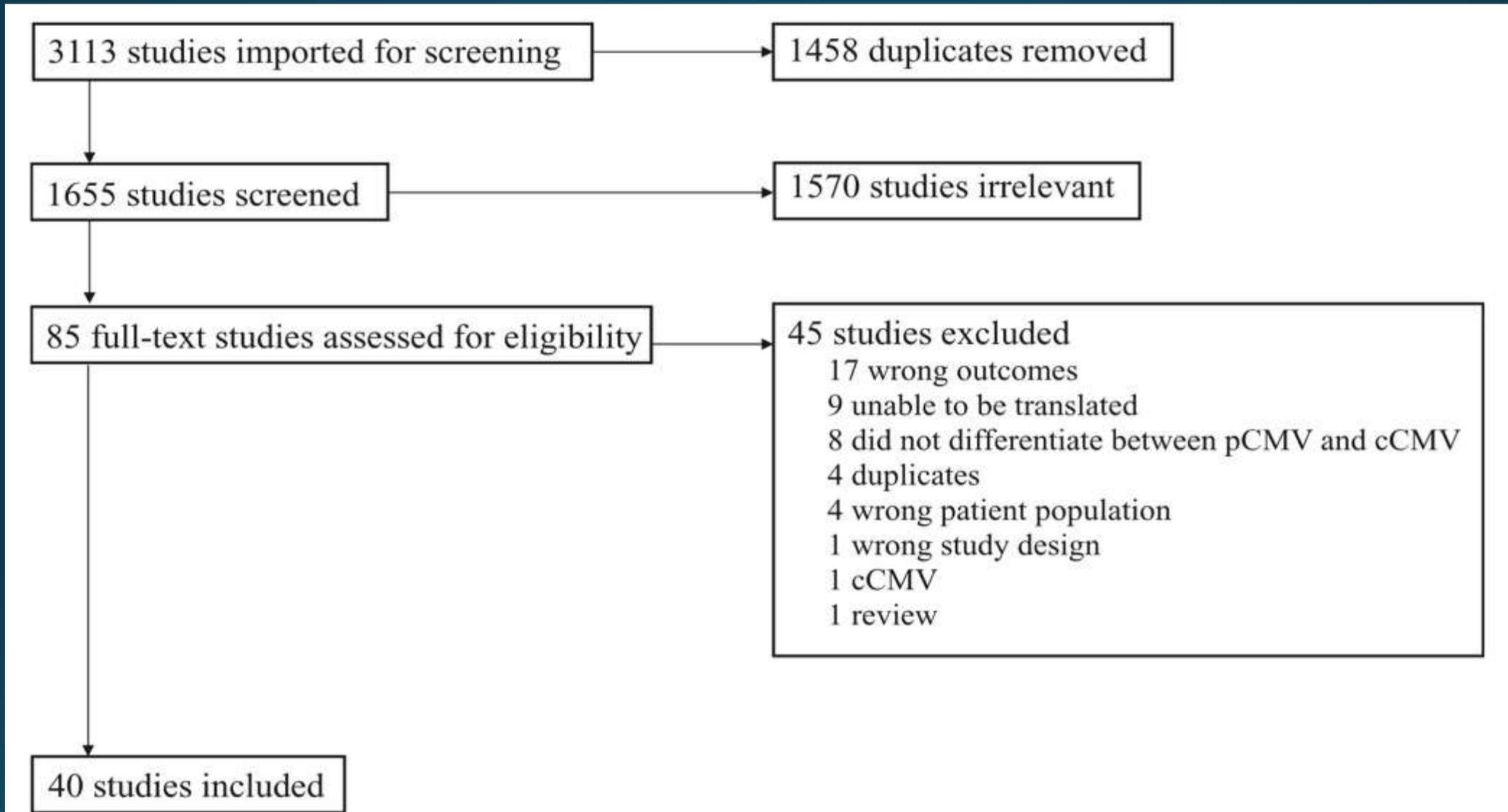
Long-term Outcomes after Postnatal Cytomegalovirus Infection in Low Birthweight Preterm Infants

A Systematic Review

Ashley Stark, MD, MS, Sarah Cantrell, MLIS,† Rachel G. Greenberg, MD, MB, MHS,*‡
Sallie R. Permar, MD, PhD,*§ and Kristin E. D. Weimer, MD, PhD, MHS**

Long-term Outcomes after Postnatal Cytomegalovirus Infection in Low Birthweight Preterm Infants

- Material y Métodos:
 - Revisión sistemática
 - Se incluyeron informes de casos, estudios observacionales, estudios experimentales y ensayos controlados aleatorios sobre pCMV en recién nacidos prematuros y de BPN (> 1 mes).
 - Criterios de inclusión:
 - RN < de 36 semanas y/o PN < 2000 g diagnosticados con pCMV
 - pCMV se definió como resultado positivo para CMV por PCR y exclusión del cCMV, ya sea por PCR en orina al nacer, prueba previa negativa para CMV o PCR retrospectiva de una gota de sangre seca recolectada al nacer.
 - Criterios de exclusión:
 - Se excluyeron los siguientes: artículos de revisión, artículos que no diferenciaron adecuadamente pCMV de cCMV o si los resultados de pCMV y cCMV se combinaron en el informe de datos



12 estudios fueron informes de casos
7 estudios retrospectivos
21 estudios prospectivos

TABLE 1. Outcomes Based on Study Design and Association

Outcome (N Studies)	Total No. Subjects	Case Report Studies (Subjects, %)	Retrospective (Identified Symptomatic) Studies (Subjects, %)	Prospective (Screened Population) Studies (Subjects, %)
<u>Pulmonary</u>	3743	3 (3)	7 (1761)	11 (1602)
Increased respiratory support		2 (2, 66%)	3 (1074, 61%)	2 (170, 11%)
No change in respiratory support		0 (0, 0%)	1 (80, 5%)	2 (144, 9%)
Increased prevalence of BPD		1 (1, 33%)	5 (1483, 84%)	4 (246, 15%)
No difference in prevalence of BPD		0 (0, 0%)	1 (80, 5%)	5 (1086, 68%)
<u>Gastrointestinal</u>	2546	3 (4)	6 (1676)	3 (866)
Association with enterocolitis		3 (4, 100%)	0 (0, 0%)	0 (0, 0%)
Increased prevalence of NEC		0 (0, 0%)	0 (0, 0%)	1 (596, 69%)
No difference in prevalence of NEC		0 (0, 0%)	6 (1676, 100%)	1 (270, 31%)
<u>Neurodevelopmental</u>	1975	5 (5)	5 (1019)	10 (951)
No neurological impairment		2 (2, 40%)	2 (499, 49%)	5 (283, 30%)
Neurological impairment		3 (3, 60%)	2 (449, 49%)	2 (107, 11%)
No difference in imaging findings		0 (0, 0%)	1 (176, 17%)	0 (0, 0%)
Difference in imaging findings		0 (0, 0%)	2 (436, 43%)	3 (557, 59%)
<u>Auditory</u>	2268	4 (4)	5 (1282)	8 (709)
Increased prevalence of hearing loss at follow-up		1 (1, 25%)	0 (0, 0%)	0 (0, 0%)
No difference in the prevalence of hearing loss at follow-up		3 (3, 75%)	4 (1009, 79%)	8 (709, 100%)
Increased rate of hearing screen failure		0 (0, 0%)	1 (273, 21%)	0 (0, 0%)
<u>LOS</u>	2163	0 (0)	5 (1165)	7 (725)
No difference in LOS		0 (0, 0%)	2 (424, 36%)	3 (432, 60%)
Increased LOS		0 (0, 0%)	3 (741, 64%)	4 (293, 40%)
<u>Eye</u>	1899	1 (1)	4 (724)	8 (1174)
No difference in the prevalence of ROP		0 (0, 0%)	4 (724, 100%)	7 (986, 84%)
Increased severity of ROP		1 (1, 100%)	0 (0, 0%)	1 (188, 16%)
<u>Anthropometry</u>	1202	0 (0)	3 (949)	6 (253)
Increased weight		0 (0, 0%)	0 (0, 0%)	2 (95, 38%)
Decreased weight		0 (0, 0%)	1 (546, 58%)	1 (11, 4%)
No difference in weight		0 (0, 0%)	2 (403, 42%)	4 (202, 80%)
No difference in head circumference		0 (0, 0%)	2 (626, 66%)	5 (242, 96%)
Increased length		0 (0, 0%)	0 (0, 0%)	2 (95, 38%)
No difference in length		0 (0, 0%)	2 (869, 92%)	3 (140, 55%)

A total of 40 studies were included in our final systematic review. Outcomes are highlighted in gray if the majority of studies found positive association with the outcome. If there was no difference found in outcomes for the majority of studies, the row is white.

Long-term Outcomes after Postnatal Cytomegalovirus Infection in Low Birthweight Preterm Infants

- Pulmonar:
 - Empeoramiento del outcome respiratorio posterior a la infección.
 - Algunos trabajos reportaron apoyo respiratorio prolongado y un empeoramiento de la DBP previamente establecida.
 - Múltiples estudios retrospectivos encontraron una mayor incidencia de DBP en los recién nacidos prematuros con pCMV en comparación con los que no lo tenían.
- Gastrointestinal:
 - En conjunto, si bien el pCMV podría estar asociado con intolerancia alimentaria y complicaciones abdominales, es poco probable que sea una causa importante de ECN en bebés prematuros.

Long-term Outcomes after Postnatal Cytomegalovirus Infection in Low Birthweight Preterm Infants

- Neurológico:
 - El NDI reportado incluyó retrasos globales del desarrollo, hipotonía, retrasos psicomotores, del lenguaje y visuoespaciales
 - Las diferencias en la neuroimagen en los lactantes con pCMV se identificaron desde los 3 meses de edad, incluida la vasculopatía lenticuloestriada (LSV), los quistes germinolíticos y las diferencias en el lóbulo occipital, el hipocampo y la corteza cingulada. Tres de los estudios prospectivos encontraron una mayor incidencia de LSV entre las edades de 3 y 16 meses mediante ecografía en bebés <34 semanas de EG en bebés infectados con pCMV en comparación con bebés no infectados.
- Audición:
 - Aunque el CMVc es la causa más común de pérdida de audición en bebés, la mayoría de los estudios de pCMV en bebés prematuros (seguimiento: 4 meses-12 años), no se encontró un aumento del riesgo de pérdida auditiva.

Long-term Outcomes after Postnatal Cytomegalovirus Infection in Low Birthweight Preterm Infants

- Días de hospitalización:
 - En general, los estudios sugieren que la infección por pCMV puede aumentar la DH en bebés prematuros.
- Oftalmológico:
 - Aunque se sabe que el CMVc causa coriorretinitis, casi todos los estudios retrospectivos y prospectivos no encontraron diferencias en la prevalencia de complicaciones oculares y ROP.

Long-term Outcomes after Postnatal Cytomegalovirus Infection in Low Birthweight Preterm Infants

- Antropometría:
 - Estos hallazgos sugieren que los lactantes infectados por pCMV sintomáticos pueden tener un menor aumento de peso mientras están hospitalizados, pero no tiene un impacto a largo plazo en la trayectoria del aumento de peso.
 - No parece haber una diferencia en la circunferencia de la cabeza ni en la longitud de los lactantes prematuros infectados por pCMV en comparación con sus homólogos no infectados.

Long-term Outcomes after Postnatal Cytomegalovirus Infection in Low Birthweight Preterm Infants

- Conclusiones:

- Los recién nacidos prematuros con pCMV, especialmente aquellos con infección sintomática, pueden tener morbilidad pulmonar y del neurodesarrollo a largo plazo en comparación con sus contrapartes pCMV negativo.
- Se necesitan grandes estudios prospectivos para definir completamente los resultados y determinar si el tratamiento mejora los resultados.

Antibiotic Safety and Effectiveness in Premature Infants With Complicated Intraabdominal Infections

Michael J. Smith, MD, MSCE, Angelique Boutzoukas, MD,* Julie Autmizguine, MD, MHS,†
Mark L. Hudak, MD,‡ Erin Zinkhan, MD,§ Barry T. Bloom, MD,¶ Gloria Heresi, MD,||
Adrian P. Lavery, MD,** Sherry E. Courtney, MD,†† Gregory M. Sokol, MD,‡‡
C. Michael Cotten, MD,§§ Joseph M. Bliss, MD, PhD,¶¶ Susan Mendley, MD,|||
Catherine Bendel, MD,*** Christiane E. L. Dammann, MD,††† Jörn-Hendrik Weitkamp, MD,‡‡‡
Matthew A. Saxonhouse, MD,§§§ Gratias T. Mundakel, MD,¶¶¶ Julie Debski, BS,||||
Gaurav Sharma, PhD,||||| Jinson Erinjeri, PhD,||||| Jamie Gao, PMP,*****
Daniel K. Benjamin, Jr., MD, PhD,***** Christoph P. Hornik, MD, MPH,****
P. Brian Smith, MD, MPH, MHS,§§**** and Michael Cohen-Wolkowicz, MD, PhD*****; on behalf of the Best
Pharmaceuticals for Children Act—Pediatric Trials Network Steering Committee††††*

Antibiotic Safety and Effectiveness in Premature Infants With Complicated Intraabdominal Infections

- Diseño del estudio:
 - SCAMP (ensayo de seguridad de antibióticos en bebés con infecciones intraabdominales complicadas) fue un ensayo clínico prospectivo, abierto, multicentrico y aleatorizado de lactantes con cIAI.
 - Mayo 2014- Diciembre 2016
- Objetivo principal:
 - Evaluar la seguridad de los regímenes farmacológicos utilizados en bebés prematuros con cIAI (metronidazol, clindamicina, piperacilina- tazobactam).
- Objetivo secundario:
 - Medidas para evaluar el éxito terapéutico

Antibiotic Safety and Effectiveness in Premature Infants With Complicated Intraabdominal Infections

- Diseño del estudio:
 - Criterios de inclusión:
 - Se incluyeron lactantes de ≤ 33 semanas de EG al nacer, con una edad posnatal < 121 días, que demostraron hallazgos físicos, radiológicos y bacteriológicos compatibles con un cIAI.
 - Incluyeron NEC grado II o superior según los criterios de Bell, neumomatosis intestinal o gas venoso portal, perforación intestinal espontánea, absceso abdominal, apendicitis neonatal, aire peritoneal libre, peritonitis secundaria y perforación asociada con enfermedad de Hirschprung, íleo meconial, obstrucción intestinal, gastrosquisis u onfalocele.
 - Criterios de exclusión:
 - Antecedentes de anafilaxia a los fármacos del estudio
 - Creatinina sérica > 2 mg / dL
 - Alanina aminotransferasa > 250 U / L o aspartato aminotransferasa > 500 U / L dentro de las 72 horas anteriores a la inscripción

Antibiotic Safety and Effectiveness in Premature Infants With Complicated Intraabdominal Infections

- Diseño del estudio:
 - Asignaron al azar a los lactantes a 1 de 3 regímenes de tratamiento dentro de las 48 horas posteriores al diagnóstico con cIAI:
 - Grupo 1: ampicilina, gentamicina y metronidazol.
 - Grupo 2: ampicilina, gentamicina y clindamicina.
 - Grupo 3: piperacilina-tazobactam y gentamicina.

TABLE 1. Study Dosing Regimens

Drug	PMA (wks)	Loading Dose (mg/kg)	Maintenance Dose (mg/kg)	Dosing Interval (hrs)
Metronidazole	<34	15	7.5	12
	≥34–≤40	15	7.5	8
	>40	15	7.5	6
Clindamycin	≤32	None	5	8
	>32–≤40	None	7	8
	>40–≤60	None	9	8
Piperacillin-tazobactam*	≤30	None	100	8
	>30	None	80	6

*Dosing based on piperacillin-component.
PMA indicates postmenstrual age.

Antibiotic Safety and Effectiveness in Premature Infants With Complicated Intraabdominal Infections

- Diseño del estudio:
 - Asignaron al azar a los lactantes a 1 de 3 regímenes de tratamiento dentro de las 48 horas posteriores al diagnóstico con cIAI:
 - Grupo 1: ampicilina, gentamicina y metronidazol.
 - Grupo 2: ampicilina, gentamicina y clindamicina.
 - Grupo 3: piperacilina-tazobactam y gentamicina.
 - Outcome primario: de seguridad fue la mortalidad dentro de los 30 días posteriores a la finalización del fármaco del estudio.
- Outcome secundario:
 - El éxito terapéutico se evaluó 30 días después de la finalización del fármaco del estudio.
 - Se logró el éxito terapéutico si se cumplían todos los siguientes criterios: el bebé (1) estaba vivo; (2) tenían hemocultivos negativos y (3) tenía una puntuación de curación clínica > 4 (se otorgó 1 punto por cada uno de los siguientes criterios: FiO₂ más baja que en el momento de la inscripción, ausencia de apoyo inotrópico, ausencia de VM, ausencia de convulsiones y pH $\geq 7,25$ o no medido).

TABLE 2. Infant Demographics and Clinical Characteristics

	Group 1			Group 2			Group 3			Total
	Ampicillin, Gentamicin, and Metronidazole			Ampicillin, Gentamicin, and Clindamycin			Piperacillin-Tazobactam and Gentamicin			
	R	NR	Total	R	NR	Total	R	NR	Total	
	45	17	62	40	6	46	42	28	70	178
Gestational age (wks)										
Median	27	26.4	27	27.5	28.9	27.5	27.6	27.8	27.7	27.1
Range	(22.7–33.9)	(24.4–31.0)	(22.7–33.9)	(23.0–33.4)	(26.4–33.0)	(23.0–33.4)	(22.0–33.0)	(23.0–33.3)	(22.0–33.3)	(22.0–33.9)
Birthweight (g)										
Median	870	895	880	925	1273	943	830	860	830	885
Range	(440–2260)	(680–1410)	(440–2260)	(560–2470)	(720–1750)	(560–2470)	(400–2330)	(500–2040)	(400–2330)	(400–2470)
Postnatal age (d) at randomization/first study dose										
Median	12	8	12	16	19	16	14	20	15	14
Range	(1–66)	(3–59)	(1–66)	(1–113)	(2–54)	(1–113)	(1–111)	(3–59)	(1–111)	(1–113)
Postmenstrual age (wks) at randomization/first study dose										
Median	29	28	29	30	31	30	29	30	29	29
Range	(24–36)	(24–34)	(24–36)	(24–39)	(29–34)	(24–39)	(23–42)	(25–36)	(23–42)	(23–42)
Gender										
Male	31 (68.9%)	13 (76.5%)	44 (71.0%)	25 (62.5%)	4 (66.7%)	29 (63.0%)	16 (38.1%)	12 (42.9%)	28 (40.0%)	101 (56.7%)
Ethnicity										
Hispanic or Latino	9 (20.0%)	3 (17.6%)	12 (19.4%)	10 (25.0%)	1 (16.7%)	11 (23.9%)	8 (19.0%)	3 (10.7%)	11 (15.7%)	34 (19.1%)
Race										
White or Caucasian	23 (51.1%)	9 (52.9%)	32 (51.6%)	22 (55.0%)	4 (66.7%)	26 (56.5%)	25 (59.5%)	11 (39.3%)	36 (51.4%)	94 (52.8%)
Black or African American	15 (33.3%)	6 (35.3%)	21 (33.9%)	10 (25.0%)	0	10 (21.7%)	11 (26.2%)	12 (42.9%)	23 (32.9%)	54 (30.3%)
Other	2 (4.4%)	1 (5.9%)	3 (4.8%)	1 (2.5%)	1 (16.7%)	2 (4.4%)	4 (9.5%)	2 (7.1%)	6 (8.6%)	11 (6.2%)
Not reported	5 (11.1%)	1 (5.9%)	6 (9.7%)	7 (17.5%)	1 (16.7%)	8 (17.4%)	2 (4.8%)	3 (10.7%)	5 (7.1%)	19 (10.7%)

NR indicates nonrandomized; PMA, postmenstrual age; PNA, postnatal age; R, randomized.

127 randomizados
51 no randomizados94 (75%) ATB empirico
48h previasEdad M 14d
EG M 27,1 sem
PAN M 900 gNEC Dx más común
(59%)Duración M del tto:
Grupo 1: 7,2 d
Grupo 2: 7,9 d
Grupo 3: 7,7 d

Antibiotic Safety and Effectiveness in Premature Infants With Complicated Intraabdominal Infections

- Resultados:
 - 134 RN (75%) recibieron terapia G+ adicional
 - 29 (16%) lactantes fueron trasladados o dados de alta antes de las evaluaciones de éxito terapéutico general y de seguridad de 30 días.
 - La muerte dentro de los 30 días posteriores a la finalización del fármaco del estudio ocurrió en 14 (8%) lactantes:
 - 5 (8%) en el grupo 1
 - 3 (7%) en el grupo 2
 - 6 (9%) en el grupo 3.

TABLE 3. Adverse Events by Study Group and Randomization Status

	Group 1			Group 2			Group 3			Total
	Ampicillin, Gentamicin, and Metronidazole			Ampicillin, Gentamicin, and Clindamycin			Piperacillin-Tazobactam and Gentamicin			
	R	NR	Total	R	NR	Total	R	NR	Total	
Number of events/infants	45	17	62	40	6	46	42	28	70	178
Number of AEs	72	23	95	38	3	41	47	28	75	211
Infants with at least 1 AE	25 (55.6%)	10 (58.8%)	35 (56.5%)	20 (50.0%)	3 (50.0%)	23 (50.0%)	22 (52.4%)	15 (53.6%)	37 (52.9%)	95 (53.4%)
Number of SAEs	16	3	19	10	0	10	10	2	12	41
Infants with at least 1 SAE	12 (26.7%)	2 (11.8%)	14 (22.6%)	8 (20.0%)	0	8 (17.4%)	9 (21.4%)	2 (7.1%)	11 (15.7%)	33 (18.5%)
Relationship (all AEs)										
Not-related	72	22	94	37	3	40	47	27	74	208
Related	0	1	1	1	0	1	0	1	1	3
Relationship (all SAEs)										
Not-related	16	3	19	10	0	10	10	2	12	41

AE indicates adverse event; NR, nonrandomized; R, randomized; SAE, serious adverse event.

EA más frecuentes:

- trombocitopenia en 11 (6%)
- ictericia colestática en 5 (3%)
- anemia en 4 (2%)

3 fueron fármaco

- 1 episodio de aumento de BUN (grupo 1)
- 1 episodio de extravasación en el lugar de la inyección (grupo 2)
- 1 episodio de complicación en el lugar de acceso vascular (grupo 3)

TABLE 4. Outcomes of Special Interest by Treatment Group

	Group 1	Group 2	Group 3	
	Ampicillin, Gentamicin, and Metronidazole	Ampicillin, Gentamicin, and Clindamycin	Piperacillin-Tazobactam and Gentamicin	<i>P</i> *
	62	46	70	
Laparotomy	27 (44%)	15 (33%)	26 (37%)	0.53
Intestinal resection	14 (23%)	11 (24%)	11 (16%)	0.47
Intestinal anastomosis	12 (19%)	10 (22%)	13 (19%)	0.92
Positive blood culture (bacterial or fungal)	8 (13%)	4 (9%)	12 (17%)	0.43
Ostomy placement	7 (11%)	4 (9%)	6 (9%)	0.85
Mortality through end of follow-up	5 (8%)	5 (11%)	7 (10%)	0.90
Mortality through 30-d posttherapy	5 (8%)	3 (7%)	6 (9%)	0.99
Grade 3 or 4 intraventricular hemorrhage	2 (3%)	4 (9%)	4 (6%)	0.51
Short bowel syndrome	5 (8%)	3 (7%)	1 (1%)	0.21
Intestinal strictures	3 (5%)	2 (4%)	4 (6%)	0.99
Intestinal perforation	2 (3%)	4 (9%)	2 (3%)	0.34
Seizures	4 (6%)	0	2 (3%)	0.20
Peritoneal drain placement	0	2 (4%)	3 (4%)	0.22
Progression to a higher stage of NEC 3	1 (2%)	2 (4%)	0	0.19

*Fisher's exact test.

NEC indicates necrotizing enterocolitis.

Antibiotic Safety and Effectiveness in Premature Infants With Complicated Intraabdominal Infections

- Resultados:
 - El éxito terapéutico general se logró en 146 (82%) lactantes:
 - 50 (81%) en el grupo 1
 - 40 (87%) en el grupo 2
 - 56 (80%) en el grupo 3.

TABLE 5. Adjusted Event Rates for Mortality, Selected Outcomes of Special Interest, and Overall Therapeutic Success

Event	Final Model Covariates	Group 1*	Group 2	Group 3
Mortality through end of follow-up	Treatment arm and gestational age	4.22 (1.39–12.13)	4.53 (1.21–15.50)	4.07 (1.22–12.70)
Laparotomy	Treatment arm, ethnicity, serum creatinine, and GI disorder (surgical condition)	43.21 (30.42–56.99)	31.17 (18.47–47.50)	35.15 (24.10–48.06)
Intestinal anastomosis	Treatment arm, GI disorder (surgical condition), and GI disorder (intestinal stricture/perforation)	17.09 (9.48–28.87)	20.01 (10.54–34.70)	16.34 (9.23–27.27)
Intestinal resection	Treatment arm and serum creatinine	22.08 (13.41–34.16)	23.92 (13.59–38.57)	15.29 (8.60–25.73)
Positive blood culture (bacterial or fungal)	Treatment arm, ethnicity, and post menstrual age	9.22 (4.12–19.38)	6.33 (2.15–17.20)	11.61 (5.59–22.56)
Overall therapeutic success	Treatment arm, gestational age, height	90.40 (79.76–95.75)	92.51 (80.89–97.30)	89.57 (78.49–95.29)

*Data presented as rates and 95% confidence intervals.

GI indicates gastrointestinal.

Antibiotic Safety and Effectiveness in Premature Infants With Complicated Intraabdominal Infections

- Conclusiones:
 - No encontraron diferencias en la seguridad o tolerancia de los 3 regímenes de antibióticos en prematuros críticamente enfermos con IAC
 - No hubo diferencias en la mortalidad, EA o AAG entre cualquiera de los regímenes antimicrobianos comúnmente utilizados.

The Pediatric Infectious Disease Journal

Yorley Gonzalez Torrealba



INDISA – NEORED
Un Nuevo Concepto en Medicina Perinatal