

PREMATUREZ EXTREMA Y RIESGO DE REHOSPITALIZACIÓN

Dres. Ambalavanan Namasivayam, Carlo Waldemar A., Scott A. McDonald, Qing Yao, Abhik Das y col.

Pediatrics 2011;128:e1216

Publicado en *Intramed* el 20 febrero de 2012.

Resumen y traducción: **Dra. María Eugenia Noguero**

Los niños con peso de nacimiento extremadamente bajo (PNEB) tienen alto riesgo de rehospitalización en la infancia, a menudo por enfermedades respiratorias. Estas rehospitalizaciones se acompañan de una importante morbilidad y a veces mortalidad y se producen a un alto costo para la familia, así como para la sociedad.

Las diversas estrategias, como el uso de profilaxis para las infecciones por virus sincicial respiratorio y el cuidado de seguimiento, están diseñadas para reducir las hospitalizaciones. Son pocos los estudios que han evaluado modelos para predecir que niños prematuros necesitarán rehospitalización o tendrán problemas respiratorios persistentes después del alta hospitalaria.

Aunque los niños con displasia broncopulmonar (DBP) tienen generalmente un riesgo más alto de complicaciones respiratorias, la DBP tiene un espectro de gravedad, y su diagnóstico no es lo suficientemente específico o sensible para identificar a los niños que requerirán rehospitalización.

Los autores desarrollaron y evaluaron sistemas de puntuación y clasificación y modelos de árbol de regresión (CART) para identificar a los niños al momento del alta de la UCIN que están en mayor riesgo de rehospitalización antes del control de seguimiento de los 18-22 meses y de rehospitalización por causa respiratoria en el primer año.

Una estimación objetiva del riesgo de rehospitalización podría ayudar a orientar las intervenciones a los niños con mayor riesgo y también podría ayudar en la planificación de iniciativas de mejora de la calidad.

Métodos

Este estudio fue un análisis retrospectivo de la recolección prospectiva de datos en curso (Base de Datos Genéricos) y del seguimiento del recién nacido realizado en los 17 centros académicos terciarios participantes de la Red de Investigación Neonatal (RIN) del Instituto de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (ISIDH) desde 2002 hasta 2005. Se evaluaron los niños con peso de nacimiento entre 401 y 1000 g de ambos sexos y de todos los grupos raciales/étnicos. Los datos analizados se recolectaron de forma sistemática, fueron almacenados en una base de datos, y se utilizaron para el control de la atención y de los resultados de los lactantes de alto riesgo en la UCIN y en la planificación de ensayos clínicos prospectivos. La identidad de los pacientes se mantuvo confidencial. La recolección de datos para la base de datos genéricos de la RIN fue aprobada por las juntas de revisión institucional de las instituciones participantes, y se obtuvo el consentimiento de los padres para los controles de seguimiento.

Se realizó una historia clínica completa, examen físico, y evaluación del neurodesarrollo por personal capacitado y certificado en la visita de seguimiento entre los 18 y 22 meses de edad ajustada. La rehospitalización por cualquier causa antes del control de seguimiento de los 18 a 22 meses fue el resultado primario, y la rehospitalización por causas respiratorias antes del primer año fue el resultado secundario. Se definió a la rehospitalización como al menos una estadía en el hospital desde el alta inicial del hospital o de un centro de atención

de pacientes crónicos. Este resultado secundario fue elegido porque el análisis preliminar indicó que las dos terceras partes de las rehospitalizaciones por problemas respiratorios ocurren en el primer año, y que las enfermedades respiratorias representan la mayoría de los reingresos en el primer año. Estos resultados se obtuvieron de los registros de seguimiento con la historia completa recopilada en los formularios de recolección de datos.

VARIABLES UTILIZADAS PARA EL DESARROLLO DEL MODELO

Se evaluó una combinación de variables maternas, variables neonatales al nacer, variables clínicas neonatales incluyendo variables de apoyo respiratorio, y variables del medio ambiente al alta para la inclusión en los modelos.

DESARROLLO DE SISTEMAS DE Puntuación en base al análisis de regresión

Debido a que los *odds ratios* (OR) y los coeficientes del análisis de regresión son insuficientes para permitir que los médicos estimen cuantitativamente el riesgo, se utilizó la regresión logística para desarrollar sistemas de puntuación usando técnicas descriptas previamente. Los sistemas de puntuación numérica proporcionan un valor, que indica la magnitud del riesgo (a mayor puntuación, mayor riesgo). Las variables asociadas con el resultado en el análisis bivariado no ajustado se seleccionaron mediante el uso de un modelo de regresión logística de eliminación retrógrada en el que las variables menos significativas fueron removidas en cada paso hasta que todas las demás variables fueron significativas con un valor de $p < 0,2$.

Entonces, se utilizó un proceso de selección de subconjunto para identificar las cinco variables más fuertemente asociadas con los resultados en base a su contribución al R^2 para limitar el efecto de las variables estadísticamente significativas que contribuyeron poco a la predicción de la capacidad. Estas cinco variables se utilizaron para construir el modelo final de regresión logística. Los ORs de este modelo se convirtieron en puntos totales >1 dividiendo cada OR respectivo por el OR más pequeño para un determinado nivel de variable.

A continuación, se calculó una puntuación global para cada niño mediante la suma de los puntos que recibieron para cada variable del modelo. Las variables continuas fueron divididas en tres categorías desarrollando una curva ROC para cada variable con respecto a los resultados (sin ajustar para otros predictores), e identificando los puntos de corte para el 80% de sensibilidad y el 80% de espe-

cificidad. Se desarrollaron modelos separados para los resultados primarios y secundarios.

ANÁLISIS CART

Se crearon modelos CART mediante el uso del CART 6.0 (*Salford Systems*, San Diego, CA) para realizar una partición recursiva y la selección automática de puntos de corte óptimos de las variables como se describió previamente. El análisis CART genera un árbol de clasificación con una serie de divisiones binarias. Cuando el análisis CART se realiza en una población con casos y controles, cada división binaria en un árbol de clasificación produce dos subgrupos, uno con una mayor proporción de casos y el otro con una mayor proporción de controles. Estos árboles de clasificación son por lo tanto útiles para la clasificación de sujetos de acuerdo a la probabilidad de ser un caso. Cuanto más importante es la variable en relación con el resultado, más alta está en el árbol de decisión, lo que facilita la identificación de la importancia relativa de las variables.

Resultados

Características de los pacientes

De la población de 4225 niños con PNEB que sobrevivieron a los 18 a 22 meses de seguimiento, se evaluaron 3787 niños (90%) (media de peso de nacimiento \pm DE: 787 ± 136 g; edad gestacional: 26 ± 2 semanas; 48% varones, 42% raza negra). Faltaron los datos sobre rehospitalización para el resto de los 438 (10%) niños, que tenían una distribución por sexo similar, pero tenían un poco más de peso y eran más maduros (peso de nacimiento: 801 ± 142 g; edad gestacional: $26,4 \pm 2$ semanas; $p < 0,05$) en comparación con los niños con los datos de rehospitalización disponibles. El 45% de los niños fue rehospitalizado dentro de los 18 a 22 meses de seguimiento, y el 14,7% fue rehospitalizado por causas respiratorias en el primer año.

Rehospitalización dentro de los 18 a 22 meses de seguimiento

Las razones de reingreso antes de los 18 a 22 meses de seguimiento fueron: causas respiratorias (45,4%), quirúrgicas (20,5%), infecciosas (16%), de crecimiento y nutrición (4,6%), trastornos del sistema nervioso central (4,2%), apneas (1,4%), trauma (1,2%), reflujo (1,1%), eventos aparentemente amenazadores para la vida (0,4%), causas medio ambientales (0,2%), y otras (5,1%). Las causas de rehospitalización en el primer año fueron: respiratorias (43,7%), quirúrgicas (22,9%), infecciosas (15,2%), del sistema nervioso central (4,2%), del crecimiento y nutricionales (3,9%), apneas (1,9%),

reflujo (1,5%), trauma (1,1%), causas medio ambientales (0,1%), y otras (5,1%).

Para el resultado primario de todas las hospitalizaciones antes del control de seguimiento, los predictores fueron la cirugía de derivación por hidrocefalia, la estadía hospitalaria >120 días por causas pulmonares, la enterocolitis necrotizante espontánea o la perforación gastrointestinal espontánea, una fracción de oxígeno inspirada (F_{iO_2}) mayor a las 36 semanas, y el sexo masculino. El sistema de puntuación sólo tuvo una precisión moderada ya que el área bajo la curva ROC fue de 0,63. La puntuación mínima fue de 5, y la máxima puntuación posible fue de 10,9.

Utilizando el análisis CART, los niños con estadías hospitalarias >120 días por causas pulmonares tuvieron una tasa de rehospitalización del 66% frente al 42% para aquellos dados de alta antes de los 120 días (79% si se realizó cirugía de derivación por hidrocefalia frente a un 41% si no). La tasa general de errores de clasificación fue del 0,40.

Rehospitalización en el primer año por causas respiratorias

Mediante el análisis de regresión, la rehospitalización en el primer año por causas respiratorias fue predicha por el alta con broncodilatadores, la estadía hospitalaria >120 días por problemas pulmonares, mayor número de episodios de infecciones de aparición tardía con cultivos negativos tratados con antibióticos por más de 5 días, seguros médicos no privados, y sexo masculino. El área bajo la curva ROC fue de 0,63. El sistema de puntuación tuvo una puntuación mínima de 5 y una puntuación máxima posible de 7,8.

Por análisis CART, los niños ventilados con respiración mecánica asistida por ≥ 22 días tuvieron una tasa de rehospitalización por problemas respiratorios del 19% (24% si la F_{iO_2} a las 36 semanas era >0,25 mientras se recibía ventilación intermitente/ presión positiva continua en la vía aérea/halo de oxígeno vs. 16% con una F_{iO_2} menor) vs. 11% en los ventilados durante un periodo menor. En este último grupo, los lactantes con una estadía hospitalaria >120 días por causas pulmonares tuvieron una tasa de rehospitalización por problemas respiratorios del 38% vs. el 11% en aquellos con una estadía más corta. La tasa general tasa de errores de clasificación fue de 0,42.

Discusión

Los sistemas de puntuación y los modelos CART identifican a los niños con mayor riesgo de rehospitalización. Esta información sobre el riesgo de

rehospitalización podría ayudar a los padres y proveedores de atención médica en la planificación de los cuidados tras el alta.

Los aspectos innovadores de este estudio son el desarrollo de sistemas de puntuación utilizando análisis de regresión y el desarrollo de modelos CART. Los sistemas de puntuación permiten la estimación de la magnitud del riesgo para un individuo de una manera fácil de usar, en comparación con las ecuaciones de regresión o los ORs en los cuales es difícil determinar una medida precisa o exacta de riesgo.

Aunque el método CART para la construcción de modelos puede ser complejo, los árboles de decisión resultantes son fáciles de utilizar y son similares a los algoritmos utilizados en la mayoría de las guías clínicas. El análisis CART es útil para identificar los puntos de corte óptimos de las variables continuas y para ordenar las variables de acuerdo a su importancia, de tal manera que las variables más importantes se clasifican más alto en los árboles. Este tipo de análisis es intuitivo para los médicos que están acostumbrados a utilizar árboles de decisión.

El sistema de puntuación que utiliza análisis de regresión y el modelo CART para todas las rehospitalizaciones dentro de los 18 a 22 meses proporciona información complementaria y útil sobre las razones de la rehospitalización. Por ejemplo, los niños que se sometieron a cirugía de derivación por hidrocefalia tuvieron un riesgo mucho mayor de rehospitalización de acuerdo con los dos modelos (probablemente debido a que las complicaciones de la derivación y la necesidad de revisión no son infrecuentes y podrían dar lugar a readmisiones), pero el número de niños en que se realizó derivación es una fracción relativamente pequeña de todos los neonatos con PNEB, y la hospitalización por más de 120 días por causas pulmonares, que incluye a un mayor número de niños, es mayor en el modelo CART.

Sin embargo, la magnitud del riesgo causado por la hospitalización prolongada de un niño es menor que el asociado con una derivación, como se indica tanto por una menor puntuación en el sistema de puntos y una menor proporción de niños rehospitalizados en el modelo CART.

Otras variables, como la enterocolitis necrotizante o la perforación gastrointestinal espontánea (sistema de puntuación), la F_{iO_2} a las 36 semanas (sistema de puntuación), días totales de ventilación asistida (modelo CART), y el sexo masculino (sistema de puntuación y modelo CART) no fueron sorprendentes debido a su importancia conocida

como marcadores de morbilidad intrahospitalaria así como a su vulnerabilidad a peores resultados (por ejemplo, sexo masculino).

La evaluación del sistema de puntuación y del modelo CART para la rehospitalización por problemas respiratorios en el primer año reveló que la mayoría de las variables no se compartían. Este hallazgo podría deberse a que la selección de las variables de cada método es diferente, con un sesgo hacia la selección de variables continuas (por ejemplo, días de ventilación, FIO₂, edad de la madre) que pueden ser evaluadas para un umbral mediante el uso de análisis CART.

Por el contrario, el sistema de puntuación basado en regresión logística eligió principalmente variables dicotómicas (sí/no) (por ejemplo, alta con broncodilatadores, permanencia del niño en el hospital por más de 120 días por causas pulmonares, seguros privados frente a otros). El tema común es que los indicadores de mayor morbilidad respiratoria (sistema de puntuación: alta con broncodilatadores y permanencia del niño en el hospital por más de 120 días por causas pulmonares; modelo CART: total de días con ventilación mecánica y FIO₂ a las 36 semanas) se asociaron con rehospitalización por enfermedad respiratoria en el primer año.

Es posible que halla un elemento de "profecía autocumplida" en este análisis, dado que los niños con estos indicadores de morbilidad respiratoria podrían ser objeto de mayor vigilancia por parte de sus cuidadores o médicos y podrían ser ingresados en el hospital más a menudo.

También cabe señalar que haber tenido múltiples episodios de infecciones de aparición tardía con cultivos negativos tratados con antibióticos por 5 días o más fue un factor de riesgo tanto para el análisis de regresión como para el análisis CART. Es posible que estos niños también tengan un mayor riesgo de presuntas o comprobadas infecciones después del alta, lo que especulan los autores podría ser resultado de las variaciones en la susceptibilidad individual o en la respuesta a las infecciones. Los seguros privados se asociaron con un menor riesgo de rehospitalización en comparación con los seguros no privados (por lo general Medicaid). Este hallazgo ya ha sido observado antes en un estudio de disparidades en las minorías raciales/étnicas durante la rehospitalización de niños con PNEB y se considera que es un marcador del nivel socioeconómico relativamente bajo. Los autores especulan que esto podría ser un marcador de una combinación de diferentes variables (por ejemplo, polución ambiental, conductas relacionadas con el cuidado de la salud) que pue-

den aumentar el riesgo de rehospitalizaciones por problemas respiratorios.

Las fortalezas de este estudio incluyen la muestra relativamente grande de niños con PNEB reclutada de varios sitios y la recopilación de datos en forma prospectiva por personal entrenado. Además, los sistemas de puntuación y los modelos CART utilizan variables relativamente bien definidas que son fáciles de utilizar y no utilizan umbrales arbitrarios. Las variables contribuyen a las conclusiones en base a su poder predictivo real (por ejemplo, el sistema de puntuación utiliza variables de peso de acuerdo con su contribución independiente, y el modelo CART tiene las variables más estrechamente asociadas con el resultado en la parte superior del árbol, y se determinan los umbrales óptimos para cada variable en el modelo). Las estructuras del modelo son evidentes, y son fáciles de utilizar.

Una limitación de este estudio es que sacrifica algo de capacidad predictiva por la capacidad de generalización. Los modelos no son muy precisos, probablemente debido a que variables tales como el centro o región geográfica que dan cuenta de algunas de las variaciones en la rehospitalización no fueron evaluadas.

Las diferencias entre centros en las tasas de DBP y DBP/muerte son bien conocidas, y es posible que la magnitud de la variación en las secuelas de las enfermedades respiratorias después del alta pueda también variar entre los centros; la evaluación de la variación entre estos centros estuvo más allá del alcance de este estudio. Sin embargo, las tasas de rehospitalización en el presente estudio son más o menos comparables a las de estudios anteriores de la RIN, así como a las de otros estudios en los Estados Unidos y otros países desarrollados.

La decisión de admitir a un niño en el hospital es una decisión médica, y aunque la práctica habitual es el uso del mejor juicio clínico, las variaciones en los criterios o umbrales para la readmisión también pueden variar entre los centros e incluso entre médicos actuantes dentro de los centros. Un método que pueda aplicarse fácilmente en la práctica clínica de rutina debería incluir datos clínicos que ya estén disponibles o datos que se puedan obtener fácilmente en la mayoría de los hospitales. Esto deja fuera el estudio de la función pulmonar y la polisomnografía, los marcadores genómicos/proteómicos/metabólicos y otros métodos sofisticados que podrían mejorar la capacidad de predecir resultados adversos, pero son demasiado caros, difíciles de realizar, requieren mucho trabajo,

o simplemente no están disponibles en la mayoría de los hospitales.

Sin embargo, la capacidad de predicción suele ser buena, incluso cuando las variables clínicas se utilizan solas.

Una posible limitación de este estudio es que los centros participantes son académicos, con una base de referencia y una población de pacientes diferente a la de los centros más pequeños no académicos. Las diferencias en las poblaciones de pacientes (y sus características asociadas, tales como el estado del seguro) y las prácticas de atención clínica hacen que sea difícil extrapolar modelos a los centros fuera de la RIN o en otros países. Este problema se puede superar mediante la evaluación de estos modelos en otros centros o por el desarrollo de modelos específicos para la región utilizando métodos similares.

Además, la integridad y la exactitud de los datos de rehospitalización, así como la historia de uso de diuréticos y broncodilatadores, se desconocieron debido a que estos datos fueron recolectados mediante el uso de la historia del paciente y no de forma prospectiva. Una debilidad del presente es-

tudio es la falta de seguimiento completo y que una proporción importante de niños no contaban con los datos para ciertas variables.

Sin embargo, estas limitaciones se encuentran en la mayoría de los estudios similares, y sería necesaria la recopilación prospectiva de datos en el consultorio y en las visitas a la clínica y una cuidadosa revisión de los registros hospitalarios de rehospitalizaciones para superar estas limitaciones.

Conclusiones

Los sistemas de puntuación y los modelos CART permiten la identificación de los neonatos con PNEB que están en mayor riesgo de rehospitalización durante la infancia. Estos modelos podrían indicar la necesidad de vigilancia adicional en las estrategias de atención después del alta, como la inmunoprofilaxis para el virus sincicial respiratorio, el control de infecciones en las guarderías, y las visitas de atención primaria más frecuentes. Además, el análisis detallado de los datos de rehospitalización recogidos prospectivamente podría proporcionar una nueva comprensión de las razones subyacentes para la rehospitalización y las posibles estrategias de prevención.