

# ¿Es segura y eficaz la estrategia de no intubar en la estabilización inicial del recién nacido prematuro extremo?

Segundo Rite Gracia, Zenaida Galve Pradel

Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Materno-Infantil Miguel Servet. Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2012; 42: 5-7]

## *Is initial no intubation strategy safe and effective in very preterm infants?*

La supervivencia de los recién nacidos prematuros extremos, aquellos nacidos entre las 24 y 27 semanas de edad gestacional, se aproxima en la actualidad al 75%; sin embargo este hecho se acompaña de una alta prevalencia de secuelas respiratorias y, lo que es más preocupante, alteraciones en el neurodesarrollo<sup>1</sup>.

Tradicionalmente, los recién nacidos prematuros extremos han sido manejados con intubación y ventilación desde el nacimiento<sup>1,2</sup>. Sin embargo, estas intervenciones pueden contribuir al daño pulmonar: Los recién nacidos más inmaduros experimentan un paso brusco de un ambiente de hipoxia intraútero a otro de hiperoxia postnatal, lo que unido a la mayor inmadurez anatómica y funcional de la vía aérea disminuye la capacidad de respuesta al stress<sup>3</sup>. A esa predisposición a daño pulmonar, el neonatólogo añade la agresión que supone la ventilación asistida que incluye los daños relacionados con el traumatismo que ocasiona el tubo endotraqueal, el incremento de infección nosocomial y lo que posiblemente es más importante, y así tratan de prevenir las estrategias de ventilación no invasiva, el daño pulmonar inducido por la ventilación<sup>4,5</sup>. Es evidente que cuando un recién nacido no es ventilado es más difícil causar displasia broncopulmonar (DBP), lo que sugiere un papel importante de la ventilación con presión positiva en la patogénesis del daño pulmonar. Además, diversos estudios experimentales como el trabajo de Björklund<sup>6</sup> ponen de manifiesto como la ventilación, aun cuando es breve tras el nacimiento, es capaz de inducir la cascada inflamatoria que provoca daño pulmonar como muestra la falta de respuesta al surfactante que presentan aquellos corderos inmaduros que

habían recibido escasas insuflaciones tras el nacimiento. Por otro lado, si bien es cierto que la evidencia ha demostrado en los últimos años la asociación entre inflamación antenatal y DBP<sup>7</sup>, en esta situación la ventilación es particularmente dañina e incluso distintos autores especulan que probablemente la mera presencia bacteriana no sea suficiente para poner en marcha la liberación de citocinas proinflamatorias que en último término provocan DBP<sup>8,9</sup>.

En los últimos años y sobre todo ante el hecho de que el surfactante disminuye la mortalidad pero no la incidencia de DBP en esta población<sup>10</sup>, ha adquirido una mayor relevancia el soporte respiratorio no invasivo y fundamentalmente la presión positiva continua en la vía aérea nasal (CPAP nasal). Desde un punto de vista teórico, el soporte no invasivo aportaría una doble ventaja, en primer lugar evitar los problemas mecánicos locales generados por el tubo endotraqueal y, en segundo lugar, la prevención del volutrauma debido a sobredistensión y atelectasia. ¿Pero realmente hemos demostrado que estas estrategias mejoren los resultados en relación a la ventilación? El uso de la CPAP en Neonatología se remonta al trabajo de Gregory<sup>11</sup> de 1971, si bien este autor utilizó CPAP endotraqueal. En los años siguientes el soporte no invasivo fue desplazado a un segundo plano por el desarrollo de los nuevos ventiladores neonatales y la irrupción del surfactante. En el año 1987 encontramos el punto de inflexión en lo que se refiere a investigación sobre soporte no invasivo en Neonatología con la comunicación de los resultados del grupo de Columbia. Este centro norteamericano presentó en aquella fecha una

**Correspondencia:** Segundo Rite Gracia  
Alfonso X El Sabio, n.º 8, 5º C  
Zaragoza 50006  
e-mail: sriteg@salud.aragon.es, segundorite@yahoo.es  
Recibido: febrero de 2012. Aceptado: marzo de 2012

incidencia notablemente inferior de DBP en relación a otros centros, un menor uso de surfactante y destacaba en su práctica clínica un mayor uso de la CPAP nasal<sup>12,13</sup>.

Tras la evidencia observacional de Columbia y otros grupos<sup>14</sup> se repitieron a lo largo de las últimas dos décadas múltiples ensayos clínicos randomizados que han sustentado la generalización del soporte no invasivo en nuestras unidades. De todos estos trabajos cabe destacar que el soporte respiratorio no invasivo y concretamente la CPAP nasal reduce la necesidad de intubación y ventilación asistida<sup>15</sup> así como el aumento de la tasa de éxito tras extubación en recién nacidos prematuros<sup>16</sup>. Sin embargo, y a pesar de la generalización de esta práctica, la incidencia de displasia broncopulmonar no se ha modificado de forma sustancial en los últimos años<sup>17</sup>. Por ello surge con fuerza una cuestión: intubar o no intubar, o lo que es lo mismo CPAP nasal frente a surfactante en la estabilización inicial del recién nacido prematuro extremo, en un intento de limitar al máximo el efecto negativo que la ventilación, incluso cuando es breve, ha mostrado a nivel experimental. Y es que para todos los que trabajamos con recién nacidos inmaduros es obvio que un número importante de estos recién nacidos respirarán en la sala de partos, una parte de ellos continuará respirando con CPAP nasal, probablemente ayudados por la administración de cafeína. Muchos de estos recién nacidos nos demostrarán que no presentan síndrome de distrés respiratorio. En esta línea algunos estudios observacionales como el de Ammari<sup>18</sup> muestran cómo la inmensa mayoría de los recién nacidos más inmaduros pueden ser estabilizados con CPAP nasal, incluso a las 72 horas un 78% de los mayores de 26 semanas mantienen el éxito en la estabilización con CPAP nasal y solo los más extremos (23-25 semanas) ven reducido dicho éxito al 31%. Pero la evidencia observacional sabemos que no basta y era necesario disponer de datos basados en ensayos clínicos randomizados.

Desde el año 2008 han surgido varios ensayos clínicos randomizados que tratan de analizar esta alternativa, de ellos cabe destacar el trabajo del grupo australiano de Morley (Ensayo COIN)<sup>19</sup> y el de la red neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) de Estados Unidos (Ensayo SUPPORT)<sup>10</sup>. El primer trabajo analizó los efectos de la CPAP en la estabilización inicial en recién nacidos de 25-28 semanas de gestación con respiración espontánea a los 5 minutos de vida y signos de distrés respiratorio. El grupo de recién nacidos randomizado a CPAP nasal frente a ventilación presentó mejores resultados durante el primer mes de vida, tanto una menor duración de la ventilación asistida así como de DBP valorada a los 28 días. Sin embargo, la incidencia de DBP a las 36 semanas post-concepcionales no mostró diferencias entre los dos grupos. En el segundo trabajo se incluyó a una población más inmadura (24-27 semanas) y la randomización se realizó previa al nacimiento. El número de recién nacidos

vivos y sin ventilación asistida a los 7 días fue menor en el grupo randomizado a CPAP nasal; sin embargo, y a pesar de una leve tendencia favorable, no se encontraron diferencias en el resultado primario, muerte o DBP a las 36 semanas. Si bien no se trataba de un resultado primario, lo que lleva a tomar las conclusiones con ciertas reservas, los autores comunicaron una menor mortalidad en el subgrupo más inmaduro (24-25 semanas) entre los que fueron randomizados a CPAP nasal en su estabilización inicial. En noviembre de 2010 el profesor W. Carlo<sup>20</sup> presenta un metaanálisis preliminar que incluye a estos y otros ensayos de características similares que pone de manifiesto que, si bien la reducción absoluta del riesgo de DBP es solo de un 5% al aplicar CPAP nasal en la estabilización inicial, esta diferencia es significativa con un NNT de 20.

Como resumen de estos trabajos podemos destacar que la CPAP nasal es comparable (o quizás un poco mejor) a la intubación/surfactante en la estabilización inicial del recién nacido de extremado bajo peso en la sala de partos. Algunos recién nacidos prematuros extremos precisarán intubación (con o sin necesidad de surfactante) por falta de respiración efectiva tras el nacimiento, otros responderán bien a la CPAP como única intervención, algunos responderán bien a la CPAP pero precisarán posteriormente en UCI neonatal administración de surfactante con o sin ventilación, e incluso algunos de nuestros recién nacidos prematuros más inmaduros permanecerán estables probablemente sin nada de lo anterior.

Si bien es cierto que las estrategias de soporte no invasivo precoz en la sala de partos abren la posibilidad de disminuir la morbilidad de esta población, nuevas cuestiones surgen; la primera ¿qué hacer cuando la CPAP nasal fracasa? En este sentido en los últimos años la ventilación con presión positiva intermitente nasal (NIPPV) ha demostrado su capacidad para aumentar los efectos beneficiosos de la CPAP nasal<sup>21</sup> e incluso pequeños ensayos randomizados recientes muestran una drástica reducción de la incidencia de DBP en relación a la CPAP nasal y la ventilación convencional<sup>22,23</sup>. La escasa entidad de estos estudios obliga a la realización de ensayos clínicos mayores para confirmar estos hallazgos. En segundo lugar, para todos aquellos que tratamos a estos niños resulta evidente que estas estrategias probablemente estén retrasando la administración de surfactante en algunos recién nacidos que muy probablemente se beneficiarían de su administración. En este sentido es esencial la identificación lo más precoz posible de aquellos recién nacidos en los que una peor evolución de su distrés respiratorio pueda minimizarse con estrategias como la administración de surfactante precoz, breve ventilación y continuar con CPAP nasal<sup>24</sup>, mientras otras estrategias todavía en fase de estudio como la administración de surfactante mediante sonda sin ventilación<sup>25</sup> o su administración aerosolizada<sup>26</sup>, demuestren eficacia y seguridad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morley CJ. CPAP and low oxygen saturation for very preterm babies? *New England J Med* 2010; 362: 2024-2026.
2. Hascoet JM, Espagne S, Hamon I. CPAP and the preterm infant: lessons from the COIN trial and other studies. *Early Hum Dev* 2008; 84: 791-793.
3. Peter de Winter J, De Vries AG, Zimmermann LJ. Noninvasive respiratory support in newborns. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 777-782.
4. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1159-1164.
5. Hernández LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2364-2368.
6. Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997; 42: 348-355.
7. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Choriomnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996; 97: 210-215.
8. Kramer BW, Kramer S, Ikegami M, Jobe AH. Injury, inflammation and remodeling in fetal sheep lung after intra-amniotic endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L452-459.
9. Jobe AH, Ikegami M. Antenatal infection/inflammation and postnatal lung maturation and injury. *Respir Res* 2001; 2: 27-32.
10. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus Surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1970-1979.
11. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971; 284: 1333-1340.
12. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987; 79: 26-30.
13. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 2000; 105: 1194-1201.
14. Vanpee M, Walfridsson-Schultz U, Katz-Salamon M, Zupancic JA, Pursley D, Johnsson B. Resuscitation and ventilation strategies for extremely preterm infants: a comparison study between two neonatal centers in Boston and Stockholm. *Acta Paediatr* 2007; 96: 10-16.
15. Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002271.
16. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD00143.
17. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126: 443-456.
18. Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147: 341-347.
19. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or Intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008; 358: 700-708.
20. Carlo W. Is CPAP starting in the delivery room superior to prophylactic surfactant in extremely low birth weights infants? Presentado en el 34th Annual International Conference. Miami Neonatology 2010. 4 de noviembre de 2010.
21. Davis PG, Lemyre B, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD003212.
22. Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr* 2007; 150: 521-526.
23. Ramanathan R. Nasal respiratory support through the nares: its time has come. *J Perinatol* 2010; 30: 567-572.
24. Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol* 2007; 27: 422-427.
25. Kribs A, Härtel C, Kattner E, et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klin Padiatr* 2010; 222: 13-17.
26. Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. An open label, pilot study of Aerosurf® combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23: 303-309.