

Soporte respiratorio no invasivo en el recién nacido prematuro al nacimiento: efectos de un cambio en la estrategia inicial de soporte

S. Rite Gracia, Z. Galve Pradel, C. Ruiz de la Cuesta Martín, R. Pinillos Pisón, V. Rebage Moisés, S. Rite Montañés, A. Romo Montejo

Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2014; 44: 5-10]

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se ha extendido el uso del soporte respiratorio no invasivo no solo como modo de asistencia en cuidados intensivos, sino también como método para la estabilización inicial del recién nacido prematuro. Distintos estudios concluyen que la estrategia de no intubar no es inferior a la intubación y administración de surfactante e incluso puede proporcionar resultados beneficiosos. **Objetivo y métodos:** Se analizó el tipo de estabilización inicial de los recién nacidos de edad gestacional ≤ 28 semanas en dos períodos (2006 y 2012) en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza y las posibles implicaciones del cambio de estrategia realizado. Se recogieron distintas variables perinatales y se analizó su influencia en la evolución respiratoria y el resultado muerte o displasia broncopulmonar moderada-grave. Se llevó a cabo un modelo de regresión logística para determinar la influencia independiente del soporte inicial en las variables a estudio. **Resultados:** El grupo del año 2006 incluyó 39 recién nacidos con edad gestacional de $26,31 \pm 1,38$ semanas y peso de $892,77 \pm 257,67$ g frente a 30 en el año 2012 con edad gestacional de $26,50 \pm 1,41$ ($p=0,327$) y peso $934,90 \pm 215,67$ g ($p=0,606$). En el primer grupo un 82,05% fue intubado tras el nacimiento frente a un 56,66% en el segundo ($p=0,021$). En 2012 los recién nacidos vivos recibieron menor número de dosis de surfactante ($p=0,023$) y el número de recién nacidos vivos y sin ventilación mecánica a los 7 días fue de 10/39 vs. 18/30 ($p=0,004$). Existió una reducción no significativa de muerte o DBP moderada-grave (19/39 vs. 11/30). El análisis de regresión logística evidenció una mayor incidencia de muerte o DBP moderada-grave en aquellos que habían sido intubados al nacimiento de forma independiente a otras variables asociadas; $\beta=2,059$; $p=0,023$ (OR: 7,837; 95% CI 1,32-46,54). **Conclusiones:** El descenso en el número de recién nacidos de edad gestacional ≤ 28 semanas intubados al nacimiento se relaciona con una tasa menor de soporte respiratorio en la primera semana de vida y una menor administración de surfactante. Esta estrategia podría contribuir a reducir la incidencia de muerte o displasia broncopulmonar moderada-grave en esta población.

PALABRAS CLAVE

Recién nacido prematuro; soporte respiratorio no invasivo; intubación.

Non-invasive respiratory support in the preterm infant at birth: effects of a change in the initial support strategy

ABSTRACT

Introduction: The use of non-invasive respiratory support has spread in last years not only as a way of respiratory support in the neonatal intensive care unit but also as a method of initial stabilization of the preterm infant. Several studies conclude that no intubation strategy is not inferior to intubation and surfactant replacement and may even provide beneficial results. **Objective and Methods:** The type of initial stabilization and the possible implications of the change in strategy carried out,

Correspondencia: Segundo Rite Gracia
Alfonso X El Sabio, 8, 5.º C. 50006 Zaragoza
e-mail: sriteg@salud.aragon.es
Recibido: enero de 2014. Aceptado: enero de 2014

was analyzed in preterm infants of gestational age ≤ 28 weeks in two periods (2006 and 2012) in Miguel Servet Hospital of Zaragoza. Different perinatal variables were collected and analyzed for their influence on the respiratory status and the result death or moderate-severe bronchopulmonary dysplasia. A logistic regression model was carried out to determine the independent influence of the initial support in the studied variables. Results: The year 2006 group included 39 preterm infants with gestational age of 26.31 ± 1.38 weeks and weight of 892.77 ± 257.67 g versus 30 preterm infants in 2012 with gestational age of 26.50 ± 1.41 weeks ($p=0.327$) and weight of 934.90 ± 215.67 g ($p=0.606$). In the first group 82.5% were intubated after birth versus 56.66% in the second group ($p=0.021$). In 2012 the preterm infants received fewer doses of surfactant ($p=0.023$) and the number of infants alive and free from the need of mechanical ventilation was 10/39 versus 18/30 ($p=0.004$). A non-significant reduction of death or moderate-severe BPD was observed (19/39 versus 11/30). Logistic regression analysis showed a higher incidence of death or moderate-severe BPD in those who had been intubated at birth independently of other associated variables; $\beta=2.059$; $p=0.023$ (OR: 7.837; 95% CI 1.32-46.54). Conclusions: The decline in the number of intubated infants of gestational age ≤ 28 weeks at birth is related to a lower rate of respiratory support in the first week of life and less surfactant administration. This strategy could help to reduce the incidence of death or moderate-severe bronchopulmonary dysplasia.

KEYWORDS

Preterm infant; non invasive respiratory support; intubation.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en los cuidados neonatales, en la última década no se ha logrado reducir la tasa de displasia broncopulmonar (DBP) entre los supervivientes de la prematuridad⁽¹⁾, incluso algunos grupos señalan que existe una tendencia a incrementarse⁽²⁾. Un 75% de los recién nacidos afectados de DBP presentan un peso al nacimiento menor de 1.000 g^(3,4). El riesgo de desarrollar DBP se incrementa con el descenso del peso al nacimiento, con incidencias comunicadas de hasta el 85% en aquellos con un peso entre 500-600 g; y solo de un 5% entre aquellos con un peso mayor de 1.500 g al nacimiento^(3,4). Incluso una mínima exposición al oxígeno suplementario y a la ventilación mecánica puede contribuir al desarrollo de DBP en los recién nacidos más inmaduros como demuestran tanto estudios experimentales como observacionales⁽³⁻⁵⁾. Este hecho es de importante relevancia para los servicios de salud ya que estos niños presentan un riesgo elevado de reingreso hospitalario en los dos primeros años de vida, e incluso en la adolescencia se han comunicado anomalías en la función pulmonar y persistencia de síntomas respiratorios^(6,7).

El tejido pulmonar resulta fácilmente dañado por la ventilación mecánica debido a la inmadurez estructural y la deficiencia de surfactante entre otras causas⁽⁸⁾. De cara a mantener una capacidad residual funcional y mejorar la complianza pulmonar y la oxigenación, la presión positiva continua nasal en la vía aérea (CPAP) ha sido señalada como una posible forma de iniciar el soporte respiratorio^(9,10). Distintos estudios observacionales, tanto en la era

previa al uso de los esteroides antenatales y tras la introducción del surfactante, han demostrado una asociación entre tasas bajas de DBP y un uso precoz de CPAP nasal tras el nacimiento para evitar la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica^(11,12). En los últimos años diversos ensayos randomizados han comparado CPAP nasal frente a intubación endotraqueal tras el nacimiento^(9,10,13), en todos ellos se ha comprobado que dicha estrategia es segura y no inferior a la intubación con una discreta tendencia a favor del soporte no invasivo; además en la actualidad varios metaanálisis⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ al incrementar el tamaño muestral demuestran resultados favorables.

Como consecuencia de toda esta información la actitud de los neonatólogos en la estabilización de los recién nacidos más inmaduros se ha visto progresivamente modificada. El objetivo del presente estudio es analizar si la reducción significativa en el número de recién nacidos prematuros con edad gestacional ≤ 28 semanas intubados al nacimiento se relaciona con una mejor evolución respiratoria y en definitiva con una mejoría de los resultados en términos de muerte o displasia broncopulmonar moderada-grave.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo que incluyó a los recién nacidos con edad gestacional ≤ 28 semanas ingresados en la unidad de Neonatología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza en los años 2006 y 2012. Se escogió el año 2006 por tratarse de un año previo a buena parte de la evidencia científica que ha motivado un cambio de

actitud en el manejo del recién nacido prematuro más inmaduro en la sala de partos como así demuestra el porcentaje de recién nacidos intubados al nacimiento con esa edad gestacional. Como criterios de exclusión se consideraron: la existencia de malformaciones congénitas, aquellos recién nacidos prematuros en los que ante la escasa viabilidad se tomó la decisión de no realizar maniobras de reanimación y finalmente aquellos nacidos en otros centros hospitalarios.

Se recogieron diferentes variables prenatales y perinatales así como de evolución neonatal. En la evaluación de la condición clínica al ingreso en la unidad de Neonatología se determinó el índice de riesgo clínico (CRIB) y en relación con las variables respiratorias se recogió la duración de la ventilación mecánica, el número de dosis de surfactante administradas, la tasa de recién nacidos vivos y sin ventilación mecánica a los 7 días así como la incidencia de muerte o DBP moderada-grave (definida como la necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas de edad gestacional)⁽¹⁷⁾.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS para Windows versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos). Previamente al análisis de los datos se comprobó el ajuste a la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y se observó que la mayoría de ellas no tenían una distribución normal, por lo que se emplearon test estadísticos no paramétricos para el análisis de datos. En la comparación de variables entre los dos años a estudio

se utilizó test de Chi² y exacto de Fisher para variables cualitativas y test de la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. En el grupo total se analizó la asociación entre las distintas variables incluidas y el resultado muerte o DBP moderada-grave determinando la razón de ventaja (odds ratio; OR) y su intervalo de confianza para el 95%.

Las variables que resultaron relacionadas significativamente en el análisis univariante fueron incluidas en un modelo de regresión logística para identificar la influencia aislada de cada una de ellas sobre el resultado muerte o DBP moderada o grave. Se incluyeron las variables edad gestacional, peso, embarazo múltiple e intubación en sala de partos. Este modelo se realizó con las técnicas de introducción hacia delante y hacia atrás para identificar las variables significativas relacionadas con el resultado a estudio. Se calculó la OR y su correspondiente intervalo de confianza.

RESULTADOS

Un total de 39 y 30 recién nacidos cumplían los criterios de inclusión en los dos años a estudio (2006 y 2012). En la tabla I se resumen algunas de las variables perinatales más significativas. No hubo diferencias significativas tanto en peso al nacimiento ($892,7 \pm 257,7$ vs. $934,9 \pm 215,6$ g; $p=0,327$) como en edad gestacional ($26,3 \pm 1,4$ vs. $26,5 \pm 1,4$ semanas; $p=0,606$). El número de recién nacidos cuyas madres recibieron una tanda completa de corticoides fue menor en el primer grupo (17/39 vs. 19/30),

Tabla I. Resumen comparativo de las variables analizadas.

	2006 n=39	2012 n=30	p
Peso al nacimiento (g)	892,7±257,7	934,9±215,6	0,327
Edad gestacional (semanas)	26,3±1,4	26,5±1,4	0,606
Esteroides posnatales (tanda completa)	17/39	19/30	0,145
Embarazo múltiple	18/39	9/30	0,173
Parto por cesárea	29/39	16/30	0,866
Apgar 5 minutos	8,2±1,8	7,2±1,9	0,016
Intubación sala de parto	32/39	17/30	0,021
Índice CRIB	5,1±3,7	3,9±3,7	0,063
FiO ₂ mínima 12 horas	29,2±8,8	22,4±3,7	0,000
Número dosis de surfactante	1,33±0,74	0,93±0,74	0,023
Supervivencia libre de ventilación mecánica a los 7 días	25,6%	60%	0,004
Muerte o DBP moderada-grave	48,7%	36,7%	0,317

si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En el año 2006 un 82,05% de estos recién nacidos fue intubado tras el nacimiento, mientras que esta cifra descendió en 2012 al 56,66% ($p=0,021$). A pesar de un Apgar a los 5 minutos significativamente menor en el grupo de 2012 ($8,2\pm 1,8$ vs. $7,2\pm 1,9$; $p=0,016$), el índice de CRIB mostró una mejor condición clínica de los recién nacidos de este año ($5,1\pm 3,7$ vs. $3,9\pm 3,7$), aunque no estadísticamente significativa a expensas fundamentalmente de una menor necesidad de oxígeno durante las primeras 12 horas de vida, siendo estas diferencias significativas.

En relación a la situación respiratoria en los primeros días de vida, cabe destacar un menor número de dosis de surfactante administradas en el segundo grupo ($1,33$ vs. $0,93$; $p=0,023$) y un número mayor de recién nacidos vivos y libres de ventilación mecánica a los 7 días de vida ($25,6$ vs. 60%). En términos globales la duración de la ventilación fue también menor aunque si objetivarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,116$). Al analizar las diferencias en relación al resultado primario se comprobó una reducción discretamente mayor del 10% en la tasa de muerte o DBP moderada-grave, aunque estas diferencias no fueron significativas dado el carácter reducido de las muestras a estudio.

El análisis univariante mostró que la intubación en la sala de partos se asociaba de forma muy significativa con el riesgo de muerte o DBP moderada-grave, con una OR de 12 (95% CI 2,5-57,5); sin embargo, otras variables como la edad gestacional, el peso y el embarazo múltiple también presentaron una asociación significativa. Sin embargo, el estudio de regresión logística demostró que la variable intubación al nacimiento se seguía asociando de forma relevante al riesgo de muerte o DBP moderada-grave; $\beta=2,059$; $p=0,023$ (OR: 7,837; 95% CI 1,32-46,54), siendo el coeficiente de determinación del modelo ($R^{(2)}$ de Nagelkerke) de 0,531, lo que demuestra que, si bien otras variables pueden no haber sido tenidas en consideración, la variable a estudio explica en este modelo una parte importante del resultado.

DISCUSIÓN

Este estudio retrospectivo muestra un claro cambio en la actitud de manejo inicial del recién nacido prematuro más inmaduro como prueba la reducción drástica del número de recién nacidos de esta población que son intubados al nacimiento. Tradicionalmente los recién nacidos prematuros extremos han sido manejados con intubación y ven-

tilación desde el nacimiento^(18,19). Sin embargo, estas intervenciones suponen un paso brusco desde un ambiente de hipoxia intraútero a otro de hiperoxia neonatal, lo que unido a la mayor inmadurez anatómica y funcional de la vía aérea, disminuye la capacidad de respuesta al estrés⁽²⁰⁾. 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^(21,22). Es evidente que cuando un recién nacido no es ventilado es más difícil causar 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⁽⁵⁾ ponen de manifiesto cómo la ventilación, aun cuando es breve tras el nacimiento, es capaz de inducir la cascada inflamatoria que provoca daño pulmonar. 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⁽¹⁰⁾, ha adquirido una mayor relevancia el soporte respiratorio no invasivo y fundamentalmente la 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. Sin embargo y a pesar de que múltiples estudios avalan el uso de la CPAP nasal, fundamentalmente como estrategia para prevenir el fracaso posextubación en esta población^(23,24), y la consiguiente generalización en el uso de este soporte, en la práctica la incidencia de DBP no se ha modificado de forma sustancial⁽¹⁾.

La cuestión más relevante en los últimos años es si el uso del soporte no invasivo lo debemos extender incluso a esos primeros minutos de vida, donde probablemente el daño que ocasiona la ventilación asistida sea más significativo. Y es que para todos los que trabajamos con recién nacidos inmaduros es obvio que un número importante de estos recién nacidos son capaces de tener una respiración efectiva en la sala de partos. En esta línea algunos estudios observacionales como el de Ammari⁽²⁵⁾ 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 mantiene el éxito en la estabilización con CPAP nasal y solo los más extremos (23-25 semanas) ven reducido dicho éxito al 31%.

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⁽⁹⁾ (Ensayo COIN) y el de la red neonatal del Instituto de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) de Estados Unidos⁽¹⁰⁾ (Ensayo SUPPORT); en estos estudios, si bien los resultados a nivel respiratorio durante el primer mes de vida eran favorables a los recién nacidos que habían recibido CPAP nasal al nacimiento, cuando se analizó el resultado primario muerte o DBP moderada-grave existía una tendencia también favorable pero en este caso no significativa. En noviembre de 2010 Carlo⁽¹⁴⁾ 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 discreta, sin embargo se puede considerar significativa. En los últimos 2 años se han añadido otros dos metaanálisis que revisan este tema y las conclusiones son semejantes^(15,16). En este sentido concluyen que la CPAP nasal es comparable (o quizás un poco mejor) que la intubación/surfactante en la estabilización inicial de esta población. El último de estos estudios señala que un recién nacido puede sobrevivir a las 36 semanas libre de DBP por cada 25 recién nacidos que hayan sido estabilizados con CPAP nasal en la sala de partos en lugar de haber sido intubados.

En este estudio hemos querido analizar si, en nuestra propia población de recién nacidos prematuros con edad gestacional ≤ 28 semanas, el cambio de actitud que en la estabilización inicial de estos niños hemos experimentado sobre la base de toda esta información se ha relacionado con un cambio en el resultado fundamentalmente en su condición respiratoria. Nuestros resultados apoyan la evidencia obtenida a partir de los ensayos clínicos al demostrar no solo resultados favorables desde el punto de vista respiratorio a corto plazo como la reducción drástica del número de niños que precisan ventilación asistida en la primera semana de vida, sino además la existencia de una clara asociación entre la intubación inicial y el resultado de muerte o DBP moderada-grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
2. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
3. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007;357:1946-55.
4. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006;367:1421-31.
5. 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;42:348-55.
6. Doyle LW, Anderson PJ. Long-term outcomes of Bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:391-5.
7. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics* 2006;118:108-13.
8. Schmölzer GM, Te Pas AB, Davis PG, Morley CJ. Reducing lung injury during neonatal resuscitation of preterm infants. *J Pediatr* 2008;153:741-5.
9. 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;358:700-8.
10. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1970-9.
11. 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.
12. 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? *Pediatrics* 2000;105:1194-201.
13. Sandri F, Plavka R, Ancora G, et al. Prophylactic or Early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010;125:e1402-9.
14. 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.
15. Wright CJ, Kirpalani H. Targeting inflammation to prevent Bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies? *Pediatrics* 2011;128(1):111-26.
16. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, O'Reilly M, Po-Yin C. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5980.

17. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, et al. Bronchopulmonary dysplasia: definitions and classifications. *An Pediatr (Barc)* 2013;79(4):262.e1-6.
18. Morley CJ. CPAP and low oxygen saturation for very preterm babies? *N Engl J Med* 2010;362:2024-6.
19. Hascoet JM, Espagne S, Hamon I. CPAP and the preterm infant: lessons from the COIN trial and other studies. *Early Hum Dev* 2008;84:791-3.
20. Peter de Winter J, De Vries AG, Zimmermann LJI. Non-invasive respiratory support in newborns. *Eur J Pediatr* 2010;169:777-82.
21. 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;137:1159-64.
22. 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;66:2364-8.
23. 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.
24. 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.
25. 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;147:341-7.