

PREVENCIÓN DE LA INJURIA PULMONAR EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO

*Grupo para la Prevención de la Injuria Pulmonar en el Recién Nacido Prematuro**

Introducción

Los miembros de la Red de Neonatología, entidad dependiente de la Coordinación de Redes de la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, dirigida por el Dr. Héctor Berzel, han decidido unificar criterios y realizar recomendaciones para la prevención de algunas de las morbilidades prevalentes en los recién nacidos prematuros, que surgen del análisis del registro continuo de niños menores de 1.500 g de peso al nacer.

En esta etapa consideramos prioritario ocuparnos de estrategias destinadas a la prevención de la infección intrahospitalaria, de la desnutrición postnatal, de la retinopatía del prematuro y de la injuria pulmonar, por tratarse de situaciones graves que ocurren frecuentemente en la población de recién nacidos prematuros de nuestras unidades de terapia intensiva neonatal.

Este capítulo, relacionado con acciones para la prevención de la injuria pulmonar, está conformado por representantes de diferentes hospitales de nuestro sistema, a saber:

Dra. Sandra Bugallo (Hospital Argerich)

Dr. Daniel Gangi (Hospital Santojani)

Dr. Jorge Gonzalez (Hospital Durand)

Dra. Liliana Saraceni (Hospital Rivadavia)

Dr. Claudio Solana (Hospital Sardá)

Dr. Jorge Tavošnanska (Hospital Fernandez)

La metodología de trabajo utilizada fue la siguiente: en primer lugar se subdividió el problema en subtemas relacionados con eventos prenatales, intra parto y postnatales. Luego se realizó una investigación bibliográfica dirigida para encontrar las evidencias más relevantes sobre estos diferentes

subtemas y posteriormente a discutirlos en el grupo se escribieron resumidamente los fundamentos y finalmente las recomendaciones que de ellos surgen. En todos los casos se tuvo en cuenta las características de nuestra población y los recursos humanos y técnicos disponibles; por lo tanto deben ser consideradas dentro de este contexto y no generalizadas a otras poblaciones, grupos etarios o perfil de hospitales.

Marco teórico

La supervivencia de recién nacidos (RN) prematuros con edades gestacionales y pesos de nacimiento (PN) cada vez menores produjo un incremento en el número de pacientes expuestos a padecer morbilidad asociada a la prematurez y entre ellas la injuria pulmonar es una de las más frecuentes.

La asistencia respiratoria mecánica (ARM) en RN prematuros puede producir daño pulmonar. Por sus iniciales en inglés se conoce a este efecto indeseable como VILI (Ventilator-Induced Lung Injury) y puede estar asociado con lesión estructural alveolar, edema pulmonar, inflamación y fibrosis. Los mecanismos que han sido involucrados en la VILI incluyen altas presiones en la vía aérea (barotrauma), volúmenes excesivos de gas (volutrauma), colapso alveolar (atelectrauma), inflamación y toxicidad por oxígeno (biotrauma) en pulmones que además suelen ser deficientes en surfactante.

Los RN prematuros son más susceptibles que los niños de término a la VILI y esta puede determinar severos disturbios en el desarrollo pulmonar conduciendo a la enfermedad pulmonar crónica del prematuro o displasia bronco-pulmonar (DBP), que según algunos resultados obtenidos en nuestro medio, afecta entre un 25 y un 30% de los RN menores de 1.500 g.

Esta misma secuencia de eventos fisiopatológi-

* Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Secretaría de Salud, Coordinación de Redes, Red de Neonatología.

cos pulmonares puede ocurrir sin los antecedentes de enfermedad respiratoria significativa ni de ARM, involucrándose en estos casos a la inmadurez pulmonar, al déficit de surfactante y a una baja capacidad de defensas antioxidantes, que conduciría a lesión celular e inflamación por disparar la cascada de mediadores inflamatorios (toxicidad por oxígeno y biotrauma). También se atribuye a una mayor frecuencia de infecciones pulmonares adquiridas, déficit de nutrientes esenciales (por ejemplo: Vitamina A), a la sobrecarga circulatoria en el circuito pulmonar por persistencia del ductus arterioso (DAP), etc. Todo esto configura lo que se conoce más recientemente como “nueva” DBP, para diferenciarla de aquella observada en los comienzos de la ARM, en las que el daño pulmonar era más fácilmente relacionado con el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y la VILI.

El Dr. A. Jobe y col. proponen una hipótesis unificada de anomalías que conducen a la DBP, en la cual los mediadores del daño son los mismos moduladores del desarrollo pulmonar y que los estímulos pro-inflamatorios promoverían y perpetuarían la respuesta inflamatoria que produce la injuria e inhibe la alveolización. Estos estímulos tienen muchas veces su origen en fenómenos ocurridos antes del nacimiento y podrían incluso ser la causa desencadenante de éste, como por ejemplo las infecciones ovulares, la hipoxia fetal crónica y los episodios de hipoperfusión o isquemia fetales o placentarios. Sobre este terreno predispuesto, la ARM puede desencadenar o agravar los procesos pro-inflamatorios pre-existentes.

Se sugiere como definición de DBP la propuesta por el grupo de trabajo del NICHD/NHLBI/ORD publicada por los Drs. A. Jobe y E. Bancalari (Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1723-1729), basada en criterios de severidad de la misma y sosteniéndose el nombre de DBP y no el de enfermedad pulmonar crónica para distinguirla claramente de otros procesos pulmonares crónicos de etapas posteriores de la vida.

La DBP es una patología multifactorial; hasta el momento ninguna intervención aislada ha demostrado ser efectiva, por lo tanto es fácil suponer que diversas acciones deban ser ejecutadas simultáneamente para lograr disminuir su prevalencia o severidad. Las que a continuación se presentan son algunas de ellas, con fundamentos en las evidencias publicadas:

1. Acciones prenatales.
2. Acciones en sala de recepción.
3. Estrategias ventilatorias y de oxigenoterapia.

4. Acciones nutricionales y medicamentosas.
5. Acciones generales.

1. Acciones prenatales

1.a. Corticoides

Las revisiones sistemáticas realizadas sobre el uso de corticoides prenatales en mujeres embarazadas con amenaza de parto prematuro demuestran que reducen el riesgo de SDR en el recién nacido de pretérmino en un 46% (entre 54-37%). Cada 1.000 mujeres con riesgo de parto pretérmino que reciben corticoides se evitan 115 episodios de síndrome de dificultad respiratoria en los recién nacidos (entre 135-92). Se necesitan tratar 9 mujeres con corticoides antenatales para evitar un evento de SDR (entre 7 y 11).

Resumidamente, los corticoides:

1. Reducen el riesgo de muerte neonatal en un 49% (entre 50-26). Cada 1.000 mujeres que reciben corticoides se evitan 58 muertes neonatales (entre 60-31). Se necesitan tratar 17 mujeres para evitar una muerte (entre 16-32).
2. No mostraron efectos significativos sobre la infección materna.
3. Podrían tener un efecto protector para reducir el riesgo de infección neonatal sin embargo este resultado no fue significativo.
4. Administrados a mujeres con pre-eclampsia no mostraron efectos significativos en la hipertensión arterial. Estos resultados provienen de una investigación clínica aleatorizada.
5. Administrados en mujeres con pre-eclampsia mostraron un efecto beneficioso en la muerte neonatal, disminuyendo el riesgo de muerte en el RN en un 50% entre (72-11). Cada 1.000 mujeres con pre-eclampsia tratadas con corticoides antenatales se evitan 140 muertes (entre 200-30). Se necesitan tratar 7 mujeres para evitar una muerte neonatal (entre 5 y 33).
6. En mujeres con RPM reducen el riesgo de SDR en un 44% (entre 54 y 30%). Cada 1.000 mujeres con RPM tratadas con corticoides se evitan 154 niños con SDR. Se necesitan tratar 6 mujeres para evitar un evento.
7. No mostraron efectos significativos sobre la infección materna cuando se utilizan en mujeres con ruptura prematura de membranas.
8. No mostraron efectos significativos en la infección neonatal cuando se administran en mujeres con ruptura prematura de membranas.

Por otro lado, los efectos de los corticoides dosis única versus repetida en forma semanal no mues-

tran diferencias para el riesgo de SDR, para muerte perinatal y para infección materna.

En resumen, se recomienda la utilización de corticoides en todas las pacientes con riesgo de parto pretérmino (aún en aquellas con hipertensión arterial o con rotura prematura de membranas pretérmino) en esquemas únicos por vía IM.

1.b Antibióticos en la amenaza de parto prematuro (APP)

El parto pretérmino, con o sin rotura de membranas, es un problema importante en la atención obstétrica y neonatal. Contribuye significativamente a la morbilidad materna y a la morbimortalidad perinatal. La infección se ha considerado, en general, como causa de trabajo del parto pretérmino, pero preocupa especialmente en la amenaza de parto pretérmino por rotura de membranas.

APP con rotura prematura de membranas

La revisión de Kenyon coteja y reúne evidencias de gran calidad y a partir de su metanálisis podemos observar que los antibióticos se asocian con menor morbilidad materna y neonatal en casos de rotura de membranas pretérmino antes del trabajo del parto. Sin embargo, este mensaje conlleva un aviso en contra de los lactámicos.

En resumen, la conclusión más segura que puede extraerse es que deberían recomendarse antibióticos macrólidos a pacientes con amenaza de parto pretérmino con rotura de membranas. *Khalid S Khan, MBBS, MSc.*

APP con Membranas Integras

El metanálisis de ocho ensayos no demostró beneficios significativos del tratamiento antibiótico sobre la tasa de nacimientos prematuros o en la media de días de prolongación del embarazo. Del mismo modo, no se detectó un efecto significativo sobre los resultados en el neonato en cuanto al síndrome de distrés respiratorio y de sepsis neonatal. Sin embargo, el tratamiento antibiótico se asoció con una reducción de las infecciones en la madre (corioamnionitis, endometritis) y de la enterocolitis necrotizante neonatal. En el grupo que recibió antibióticos se observó un incremento de la mortalidad perinatal.

Conclusiones del revisor: Esta revisión no llega a demostrar un claro beneficio global del tratamiento antibiótico en el parto prematuro con membranas íntegras sobre los resultados neonatales, y crea preocupación acerca del aumento de mortalidad perinatal entre aquellos que recibieron antibióti-

cos; por ello, este tratamiento no puede recomendarse para la práctica sistemática. Se deben llevar a cabo más estudios para identificar un subgrupo de madres (y sus bebés) con mayor probabilidad de obtener un beneficio (King J, Flenady V, 2001).

2. Acciones en sala de recepción

Existe muy poca evidencia sobre las acciones adecuadas para la resucitación de RN prematuros en sala de partos, pero seguramente que el uso de oxígeno al 100%, frío y seco, administrado con instrumentos que no permiten medir los volúmenes de gas insuflado y sin válvula de presión espiratoria (Peep) no debe ser adecuado.

Todas las maniobras y técnicas enseñadas en las guías y cursos sobre reanimación en general hacen pocas consideraciones con respecto a los RN prematuros extremos y surgen si evidencias científicas de la experiencia en niños de término o aún mayores y de adultos. Siendo fisiológicamente un prematuro de 800 g, tan diferente a un niño de 3 kg al nacer y sus requerimientos son tan diversos, cómo podemos pensar que sus necesidades en el momento de nacer pueden ser iguales.

Todos los RN parten de pulmones sin aire y llenos de líquido, pero los prematuros extremos además tienen muy baja compliance, son deficientes en surfactante y con pocas posibilidades de mantener una buena CRF. En ellos, las técnicas utilizadas en RN de término o niños mayores pueden ser completamente perjudiciales a la luz de los conocimientos actuales sobre las características particulares de vulnerabilidad para desarrollar injuria pulmonar a partir de cualquiera o de los mecanismos probablemente involucrados (barotrauma, volutrauma, atelectrauma y bio-trauma).

Cuáles deben ser las presiones de insuflado para las primeras respiraciones y las subsiguientes, con qué tiempos inspiratorios, con qué presión al final de la inspiración, con qué concentración de oxígeno, son sólo algunas de las muchas preguntas que actualmente no tienen respuesta.

Unas pocas insuflaciones sostenidas al nacer de 35 a 40 ml/kg produce en modelos animales la liberación de citoquinas proinflamatorias con lesiones histológicas. El uso de oxígeno al 100% durante la reanimación determina altos niveles de metabolitos de estrés oxidativo hasta un mes después. Por otro lado, una baja CRF durante los primeros minutos de vida, hipoxemia prolongada o una hipercapnia severa también puede determinar efectos adversos no bien determinados.

Mas aún, no existe ninguna evidencia que el uso de masaje cardíaco externo, bicarbonato de sodio, adrenalina y expansores de volumen tengan alguna utilidad o incluso si no pueden producir algún daño.

3. Estrategias ventilatorias y de oxigenoterapia

3.a. PPC nasal

La presión positiva continua nasal (PPCn) o CPAP en la vía aérea es un método efectivo de tratamiento del SDR. En 1971, Gregory y col. mostraron que en recién nacidos prematuros con SDR idiopático la PPC mejoraba la presión parcial de O₂ arterial y permitía un rápido descenso de la FiO₂ en las 12 horas siguientes (Gregory 1971). Posteriormente se demostró que aumenta la CRF (Richardson, 1978) y mejora la oxigenación (Krouskop 1975, Harris 1976, Yu 1977). Dilata la laringe (Gaon 1999), reduce la resistencia de la vía aérea supraglótica (Miller 1990) y reduce la incidencia de apneas obstructivas (Miller 1985). Mejora la sincronía de los movimientos respiratorios toraco-abdominales (Locke 1991). Incrementa el reflejo de insuflación de Hering-Breuer luego de una oclusión de la vía aérea (Martin 1977).

Las principales indicaciones probadas de PPCn son:

- SDR (por baja CRF).
- DAP (para el edema pulmonar).
- Apneas (obstructivas y mixtas).
- Malasias (por dilatación de la vía aérea superior).
- Soporte post-extubación o antes del reingreso a ARM.

Existen diversos modos de aplicar PPCn. Con respecto al tipo de pieza nasal a emplear, se ha estudiado que los dispositivos binasales cortos tienen la menor resistencia al flujo de gas comparados con los unilaterales o nasofaríngeos y parecen disminuir el trabajo respiratorio, aunque aún el tubo endotraqueal ubicado en nasofaringe es muy utilizado por su mayor sencillez en su fijación y menores costos (De Paoli AG y col) (Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;86:F42-F45).

Estudios en corderos prematuros han comprobado que el uso de PPC genera menores indicadores de injuria pulmonar en los lavados bronquioalveolares, comparado con la ARM o los animales no ventilados (Jobe A y col. Pediatr Res 2002;52:387-392).

El Hospital de Niños de la Universidad de Columbia en Nueva York (EEUU) utiliza desde hace más de 20 años la PPCn como primer método de tratamiento de RN con requerimientos de oxígeno suplementarios y obtiene en prematuros extremos

similares porcentajes de sobrevida que las mejores unidades de EEUU con las menores cifras de DBP y de utilización de surfactante, en líneas generales la "Estrategia Columbia" consiste en: inicio precoz de PPCn (5' a 10' post-parto) en RN con SDR, presión inicial de 5 cmH₂O y FiO₂ ajustada para mantener PaO₂ entre 50 y 70 mm Hg. Las indicaciones de intubación son: PaO₂ <50 mm Hg con FiO₂ >0.6, PaCO₂ >65 mm Hg o acidosis metabólica intratable (pH <7.2) (Polin RA, Rakesh S. Semin Neonatol 2002; 7:379-389).

Utilizando este mismo esquema de tratamiento, De Klerk y De Klerk en Nueva Zelanda, encuentra que en RN con un peso entre 1.000 y 1.500 g, la introducción de la PPC como primera línea de tratamiento ventilatorio, redujo la necesidad de ARM (65 vs. 14%), de uso de surfactante (40 vs. 12%), los días de ARM y oxigenoterapia, de DBP a los 28 días (11 vs. 0%), aunque no así a las 36 semanas y los días de internación (Neonat Int Care 2001;14:58-65). Ya Gitterman y col. en Suiza había comprobado que utilizando PPCn precoz en pacientes menores de 1.500 g al nacer con signos de SDR, había tenido menor necesidad de intubación endotraqueal que un grupo control histórico que había permanecido en halo de oxígeno hasta reunir los criterios de ARM (Eur J Pediatr 1997; 156:384-388).

Otro ensayo recientemente presentado como resumen comparó la evolución neurológica a los 6-8 años entre los pacientes que recibieron CPAP precoz (Columbia) vs. otros que recibieron manejo convencional (2 centros de Boston): no hubo diferencias en los CI, los tests de comportamiento ni en la incidencia de PC, aunque sí hubo mayor porcentaje de PC en aquellos pacientes que registraron episodios de baja pCO₂ en cualquiera de los centros (Sanocka U et al, SPR 2002).

Debe tenerse en cuenta que aún en los centros con mayor experiencia con el uso precoz de PPCn, su éxito disminuye progresivamente a menor peso de nacimiento y edad gestacional. En el mismo Hospital de Niños de New York, de todos los pacientes entre 500 y 750 g de PN solo el 26% no requirió intubación endotraqueal y el 47% de los que pesaron entre 750 y 1.000 g, llegando ya a un 70 y 83% en los nacidos entre 1.000 y 1.250 y entre 1.250 y 1.500 g respectivamente.

Lamentablemente no existen ensayos clínicos randomizados que comparen la efectividad de la PPCn con la ARM convencional, ni por el grupo de Columbia ni por otros grupos que con similares resultados de morbi-mortalidad, utilizan ARM con-

vencional en forma casi rutinaria en RN prematuros.

En los últimos años se han publicado varios estudios comparando el uso de surfactante y ARM en forma tradicional vs. una breve intubación endotraqueal para instilar el surfactante, seguido de pronta extubación y PPCn. Verder y col, en 2 ensayos prospectivos de PPCn precoz, con o sin administración de surfactante, mostró que los RN tratados con surfactante tuvieron mejor evolución que aquellos que sólo recibieron CPAP y que su uso precoz era mejor aún (Verder H y col. *N Engl J Med* 1994; 331:1051-5, Verder H y col. *Pediatrics* 103 (2):e24, 1999).

Más recientemente, se presentó en forma de resumen y aún no fue publicado, un extenso ensayo clínico randomizado comparando cuatro estrategias de tratamiento del SDR, dos con ARM convencional y dos con PPCn más surfactante como profilaxis o rescate en cada caso. Los resultados de ese estudio muestran, en resumen, que no hubo diferencias en la duración de la ARM o en los requerimientos de O_2 a los 28 días o a las 36 semanas postconcepcionales, aunque sí los RN de los dos grupos que fueron tratados con PPCn tuvieron significativamente menor porcentaje y tiempo de ARM en los primeros cinco días de nacidos que los grupos tratados con ventilación mecánica (Thompson MA, et al *Pediatr Res* 2002(A)).

Finalmente, se está llevando a cabo en la Maternidad Sardá un ensayo clínico prospectivo y randomizado de PPCn mediante tubo naso-faríngeo en RN con SDR precoz, con o sin surfactante previo, con el objetivo de determinar en nuestro medio el porcentaje de pacientes que requieren ARM y su morbi-mortalidad en RN entre 750 y 1.500 g con SDR y $FiO_2 > 0.3$.

Son múltiples los estudios sobre la utilidad de la PPCn en salida de ARM para reducir los riesgos de fracaso por apneas, el análisis de los mismos muestra que con PPCn inmediatamente a la extubación o antes de la re-intubación disminuye la cantidad de pacientes que deben volver a ARM. En los últimos años se han publicado también, varios ensayos clínicos comparando la eficacia de la PPCn más IMV sincronizada con ese mismo objetivo, con resultados alentadores.

3.b. Ventilación mecánica

Diversos estudios en modelos animales han demostrado que más que las presiones aplicadas en las vías aéreas, son los volúmenes de gas insuflados dentro del pulmón los que generan mayor injuria pulmonar, es decir que es más temible

el volutrauma que el barotrauma y esto puede ocurrir desde las primeras respiraciones postparto. Cuanto mayores los volúmenes corrientes utilizados durante la ventilación, menor la compliance pulmonar medida en las horas siguientes.

Lograr y mantener una capacidad residual funcional (CRF) adecuada es la clave del tratamiento de los pacientes con inmadurez pulmonar y SDR para mejorar su intercambio gaseoso, reducir el shunt intra pulmonar y por lo tanto los requerimientos de oxígeno.

El colapso pulmonar y la atelectasia producen aumento de los mediadores inflamatorios en el lavado traqueobronquial de modelos animales y estos son más bajos cuando se aplica una presión al final de la espiración (Peep) suficiente como para evitar el colapso pero no tan alta como para producir sobredistensión pulmonar. La combinación de ambas circunstancias desfavorables tendrían un efecto sinérgico, es decir que partiendo de alvéolos colapsados llegar a la hiperinsuflación (atelectrauma + volutrauma) en cada ciclo respiratorio favorecería el desarrollo de la secuencia de injuria pulmonar.

La hipercapnia permisiva permite reducir el soporte ventilatorio y podría reducir el riesgo de daño pulmonar, aunque los ensayos clínicos hasta la fecha no han confirmado esta hipótesis. Estudios epidemiológicos han encontrado que la hipocapnia se asocia con mayor riesgo de DBP y secuelas neurológicas, por lo tanto debe ser evitada, pero la hipercapnia permisiva tampoco debe estar condicionada al colapso pulmonar y a una baja CRF ni con hiperexpansión, porque ambos extremos generan mayor injuria. Por lo tanto, la hipercapnia controlada se debe establecer como el uso de bajos volúmenes corrientes en pacientes con buena CRF y sin sobredistensión pulmonar.

Aunque no existen estudios que demuestren que la respiración sincronizada reduce el riesgo de DBP, si se ha encontrado un menor trabajo respiratorio y mejor intercambio de gases cuando el paciente se encuentra "adaptado" al respirador, para lograr esto no se debe sedar ni paralizar a estos pacientes. Cuantas más y mejores respiraciones espontáneas, menor el apoyo ventilatorio mecánico y menor el compromiso del retorno venoso y menos riesgo de hipotensión e hipoperfusión. La mejor sincronización entre el paciente y el respirador suele ser consecuencia de una buena ventilación en un paciente confortable, es decir sin secreciones ni obstrucciones en la vía aérea, dolor o estrés.

3.c. Oxigenoterapia

La DBP está relacionada con estrés oxidativo, por lo tanto altas concentraciones de oxígeno en el aire inspirado, pueden tener per se, un efecto perjudicial sobre el epitelio traqueo bronquial. El estudio STOP-ROP estableció que niveles de saturación de oxígeno más altos (96-99% vs. 89-94%) por al menos dos semanas en pacientes con retinopatía del prematuro en umbral de tratamiento quirúrgico, no sólo no reducía la progresión de la enfermedad sino que sorpresivamente, tuvieron peor evolución respiratoria. En otro estudio más reciente (Boost Trial) se encontró que los pacientes prematuros sometidos a un nivel de saturación mayor (95-98% vs. 91-94%) no sólo no tuvieron mejor neurodesarrollo, crecimiento o sobrevida, sino que tuvieron mayor duración de oxigenoterapia, más DBP a las 36 semanas y mayor necesidad de oxígeno domiciliario.

No existe un consenso sobre cuál debe ser el nivel de saturación de los RN prematuros ni hay estándares para evaluar sus necesidades de oxígeno. En octubre de 2003, el Ministerio de Salud de la Nación, publicó las *Recomendaciones para el control de saturación de oxígeno óptima en prematuros*, elaboradas por el Comité de Estudios Feto Neonatales (CEFEN) de la Sociedad Argentina de Pediatría y aprobadas por el Grupo de Trabajo Colaborativo Multicéntrico para la "Prevención de la Ceguera de la Infancia por Retinopatía del Prematuro-ROP", donde se propone para pacientes que estén recibiendo oxígeno suplementario, menores de 1.200 g o 32 semanas una saturación deseada entre 88 y 92% y de 88 a 94% en los mayores de ese peso o edad gestacional, por lo menos hasta las ocho semanas de nacidos o hasta completar la vascularización retiniana. Además se proporcionan otras guías de manejo general del oxígeno y de situaciones especiales.

4. Acciones nutricionales y medicamentosas

4.a. Nutrición

El lactante prematuro de muy bajo peso al nacer está enormemente comprometido en cuanto a sus reservas energéticas no proteicas disponibles, las cuales son de solo aproximadamente 100 a 120 kcal (menos del 2% de grasa corporal mas almacenamientos mínimos de glucógeno) en comparación con las reservas del RN de término, esas escasas reservas llevan a que sino se proporciona muy

pronto un aporte nutricional adecuado al lactante de muy bajo peso al nacer, probablemente producirá un estado catabólico con destrucción de proteínas tisulares en muy poco tiempo tras el nacimiento, especialmente en caso de RN con SDR grave.

La nutrición adecuada constituye un punto clave en el manejo del niño en riesgo de DBP, el inositol, ácidos grasos libres, la vitamina E y A se han propuesto como nutrientes que pueden prevenir algunas formas de DBP. De todos ellos solamente la vitamina A ha demostrado en estudios jugar un rol en la reducción de la mortalidad y DBP. Un estado de desnutrición producirá además un retraso del desarrollo somático y de alvéolos nuevos. El niño desnutrido puede ser también más propenso a las infecciones y más sensible a la toxicidad por O₂.

Los niños con DBP grave pueden tener niveles plasmáticos más bajos de vitamina A, lo que conduce al desarrollo de metaplasia epidermoide del epitelio traqueobronquial y por lo tanto el aporte suplementario de retinol en la dieta restablece el epitelio normal de las vías respiratorias en 5 o 7 días. Por consiguiente los neonatos de muy bajo peso al nacer deben recibir vitamina A, aunque los ensayos clínicos muestran que la cantidad de pacientes que es necesario tratar para prevenir un caso de DBP es alto.

4.b. Medicaciones

Solamente los corticoides postnatales y el surfactante exógeno merecen ser mencionados. Los metanálisis de los estudios realizados con **corticoides postnatales** para la prevención o el tratamiento precoz de la DBP no han demostrado efectos beneficiosos a mediano y largo plazo e incluso se describen efectos adversos, algunos de ellos graves, como un mayor riesgo de perforaciones intestinales cuando se lo empleó en forma sistémica desde los primeros días de nacidos para la prevención de la DBP, también se describen mayores riesgo de sufrir infecciones. A mediano y largo plazo se han observado trastornos en el crecimiento y estudios en animales sugieren posibles alteraciones en el neurodesarrollo, por lo cual su uso actualmente no se encuentra indicado en la práctica diaria. Tampoco los estudios con aerosoles de corticoides han demostrado un efecto beneficioso para la prevención de la DBP.

El **surfactante exógeno** es una terapéutica probadamente eficaz para la prevención del SDR o para su tratamiento.

Todos los estudios controlados han demostrado que los principales resultados de su empleo son, según la estrategia de administración que se adop-

te: una mejoría del cuadro respiratorio si se usa como tratamiento o una disminución de la incidencia o severidad del SDR en aquellos niños que reciben profilaxis. El meta-análisis de estos estudios encuentra una disminución del riesgo de neumotórax, enfisema intersticial pulmonar, mortalidad neonatal y del riesgo de displasia bronco pulmonar (DBP) o muerte (ver *Tabla 4*), sin registrarse diferencias significativas en los porcentajes de hemorragias peri-intra ventriculares (HIV), ductus arterioso permeable (DAP), enterocolitis necrotizante (ECN), DBP aislada o retinopatía del prematuro (ROP).

Ensayos clínicos comparativos entre los surfactantes de origen natural y los sintéticos, muestra que los primeros tienen efectos pulmonares más rápidos y a largo plazo los meta-análisis han demostrado mayor sobrevida con ellos, aunque el número necesario a tratar para prevenir un fallecimiento pos SDR es alto.

Existen dos estrategias claramente definidas para el empleo de surfactante exógeno: la profilaxis y el rescate. La primera consiste en su administración inmediatamente al nacimiento a todo bebé prematuro en peligro de padecer una EMH, según criterios de riesgo pre-establecidos por cada centro. Rescate significa solamente indicar el tratamiento cuando existen evidencias de enfermedad y no antes, es decir como tratamiento de la enfermedad establecida. Una y otra tienen sus ventajas y defectos y han sido extensamente probadas en ensayos clínicos e incluso comparadas entre sí.

Finalmente, en la mayoría de los casos es necesario el empleo de dosis adicionales a la primera y en esto también se debe ser muy estricto, pues un error frecuente consiste en permitir un deterioro significativo en el estado respiratorio del niño antes de indicarse un nuevo tratamiento y muchas veces perdiéndose los beneficios logrados y que sean necesarios grandes esfuerzos para volver al estado previo.

Las recomendaciones sobre su uso se amplían en el capítulo sobre estrategias ventilatorias.

5. Acciones generales

Las complicaciones neonatales más fuertemente asociadas con el desarrollo de DBP en los RN prematuros son el ductus arterioso permeable y las infecciones adquiridas, por lo tanto su prevención o tratamiento precoz pueden contribuir a reducir su aparición. La combinación de ambas complicaciones potencia el riesgo de cada una de ellas por separado.

Algunos estudios han encontrado que la administración de volúmenes altos de líquidos en los primeros días de vida se asoció con mayor riesgo de desarrollar DBP. Aunque estos resultados no han sido confirmados por otros estudios, se recomienda administrar líquidos en forma cuidadosa permitiendo la contracción fisiológica del espacio extracelular pero sin descuidar evitar las pérdidas de agua libre por evaporación a nivel de piel.

Recomendaciones

Las siguientes recomendaciones están dirigidas especialmente para los RN prematuros menores de 1.500g de peso de nacimiento y basadas en los conceptos anteriormente expuestos que fueron obtenidos de la literatura. Algunas están sustentadas por evidencias científicas y muchas otras en la opinión de expertos en los diferentes temas y en las prácticas clínicas más aceptadas en la actualidad. Como tales, las recomendaciones no son normas rígidas ni inmodificables, sino sólo conceptos generales que pueden ser adaptados a cada paciente en particular. Como se expuso en los fundamentos, se dividieron en recomendaciones para distintas acciones perinatales. Todo lo no mencionado, es porque no obtuvimos el suficiente aval científico, ni un consenso de los expertos, ni de los miembros del grupo.

Acciones prenatales

- Administración de una serie de betametasona en toda embarazada con amenaza de parto prematuro luego de cumplidas las 24 semanas de edad gestacional y hasta las 34 semanas.
- Uteroinhibición durante el tiempo necesario para completar la inducción de la maduración pulmonar fetal con corticoides maternos.
- Antibióticos, especialmente macrólidos, en APP con membranas rotas.

Acciones en sala de recepción

- Todo RN será evaluado y eventualmente reanimado por personal entrenado y calificado siguiendo los algoritmos del Curso de Resucitación Neonatal de la AAP/AHA.
- Se empleará O₂ calentado y humidificado al 100% para comenzar la ventilación en pacientes que así lo requieran. En cuanto la saturación de oxígeno supere 80% se reducirá la concentración del oxígeno empleado, con el objetivo de mantener nive-

les entre 88 y 92% en menores de 32 semanas y de 88 a 94% en los mayores a esa edad gestacional.

- Se respetarán las indicaciones precisas de intubación endotraqueal y a quienes así lo requieren, se debe intentar la extubación en cuanto se estabilizan los signos vitales.
- La ventilación se hará mediante bolsa autoinflable con válvula de PEEP o bolsa de anestesia conectada a un manómetro, produciendo insuflaciones suaves y observando la menor excursión torácica posible que permita la ventilación.
- Aquellos pacientes que continúen con SDR y/o requerimientos de oxígeno superiores a 0,3, deben instituirse las medidas para su rápida internación en UTIN y continuar su tratamiento con PPC nasal o ARM.
- Todo el personal que asista a un RN en sala de reanimación debe tener aprobado y actualizado el curso de RCP.

Para el cumplimiento de estas recomendaciones, todas las salas de reanimación deben contar con bolsas capaces de ventilar con PEEP y conectadas a un manómetro, con facilidades para hacer mezclas de oxígeno y aire y poder administrarlo calentado y humidificado, con saturómetro de oxígeno y eventualmente un respirador si no se puede asegurar un rápido traslado a la UTIN de los pacientes que requieren ARM.

Estrategias ventilatorias PPC

- Se iniciará PPC por vía nasal inmediatamente a todo RN con una edad gestacional inferior a 32 semanas o un PN inferior a 1.500 g si tiene respiraciones efectivas y requiere una concentración de oxígeno mayor a 0,3 para mantener una saturación entre 88 y 92%.
- Debe tenerse en cuenta que a menor peso de nacimiento menores las posibilidades de evitar la intubación endotraqueal por lo que recomendamos su uso a partir de los 750 g de PN.
- Se comenzará con presiones de 4 a 5 cm H₂O e igual FiO₂ que la empleada previamente. Objetivos: desaparición del quejido espiratorio si lo hubiera, estabilización alveolar y de la caja torácica (menor esfuerzo respiratorio) y mejoría de la oxigenación (aumento de la saturación que permita comenzar a reducir la FiO₂). De no cumplirse estos objetivos se podrá aumentar la presión hasta 6 o 7 cm H₂O.
- En lo posible se aplicará PPC mediante piezas binasales cortas, en caso contrario tubo nasofaríngeo o piezas binasales largas. Se puede generar las PPC con los mismos respiradores o

mediante tubuladura bajo agua.

- Se considerará fracaso de PPC a la presencia de apneas reiteradas no atribuibles a defectos técnicos (obstrucción de la pieza nasal, mala ubicación de la misma o pérdida de presión en el circuito), a requerimiento de FiO₂ iguales o mayores a 0,5 y/o a una PaCO₂ igual o mayor a 60 mmHg con pH menor a 7,25. En este caso ingresará a ARM y recibirá inmediatamente la primera dosis de surfactante por vía endotraqueal y continuando con las estrategias ventilatorias detalladas posteriormente en la sección ARM.
- En caso de obtenerse los objetivos buscados y habiendo transcurrido al menos 36 horas desde el nacimiento, para reducir los riesgos de colapso pulmonar, con estabilidad clínica, gasométrica y requerimientos de FiO₂ inferiores a 0,25, comenzará la salida de PPC, comenzándose a reducir la presión de a 1 cm H₂O cada 6 horas, hasta llegar a 2 cm H₂O momento en el cual, de continuar estable, se retirará la pieza nasal para pasar a halo cefálico si aún es necesario administrar oxígeno suplementario.
- En caso de emplearse luego de la salida de ARM y ante la presencia de apneas, puede intentarse PPC más SIMV. Es decir, que se pasa de modo CPAP a SIMV en el respirador, con una frecuencia respiratoria mecánica entre 10 y 15 rpm, igual presión espiratoria que la PPC que recibía, presión inspiratoria máxima de 10 a 12 cmH₂O, tiempo inspiratorio de 0,5 segundos e igual FiO₂. Debe estar sincronizada con las respiraciones espontáneas del paciente (modo SIMV), ya que no existen evidencias que pueda ser útil de otro modo.

ARM

- Criterios de ingreso: Las listadas en fracaso de PPC. Apneas refractarias a las xantinas y a la PPC nasal. Hernia diafragmática.
- Criterios de salida: Luego de 12 a 24 horas de estabilidad clínica, presentando una saturación de oxígeno entre 88 y 92% con una FiO₂ igual o menor a 0,4 y una PCO₂ igual o menor a 45 mmHg con una frecuencia respiratoria mecánica igual o menor a 20 por minuto y una PIM igual o menor a 15 cmH₂O. Luego de la administración de surfactante, si presenta criterios de salida, se debe pasar a PPC nasal por al menos 36 a 48 hs para asegurar la estabilidad clínica y evitar el riesgo de colapso alveolar progresivo.
- Si existe el antecedente de un fracaso previo de extubación o antes del reingreso a ARM en caso

de estar en halo cefálico, se recomienda hacer una prueba de PPC nasal.

- Para la etapa aguda de la ARM, se sugiere iniciar la ventilación con frecuencias respiratorias altas (50-60 rpm), con tiempos inspiratorios cortos (0,25-0,3 segundos), con una PEEP entre 4 y 6 cmH₂O y la menor PIM que permita una excursión torácica menor aún a la espontánea del paciente y que permita auscultar entrada de aire en los pulmones.
- Se deben extremar las precauciones para evitar el colapso y la sobredistensión pulmonar. Aunque la Rx de tórax no es útil para calcular el volumen pulmonar ni la CRF, si tiene valor para los extremos, es decir que entre 7 y 8 espacios intercostales posteriores de expansión pulmonar en la mayoría de los casos permite descartar un volumen muy bajo (colapso) o muy alto (sobredistensión).
- Se debe evitar la hiperventilación de los pacientes en ARM (hipocapnia) y se pueden aceptar PCO₂ en el rango de 45 a 55 mmHg, o más aún en la medida que el pH no sea inferior a 7,25 y no exista colapso o sobredistensión pulmonar radiológica.
- Una buena CRF es la que permite el mejor intercambio de gases y por lo tanto utilizar las menores concentraciones de oxígeno para mantener una buena PaO₂ (>a/A o <A-a) y la menor PCO₂. Depende directamente de la PEEP y en segundo lugar de la presión media en la vía aérea (MAP).
- Por sus ventajas comparativas respecto a los surfactantes sintéticos, se recomienda emplear los de origen natural.
- La indicación de ARM por SDR es la misma que la de aplicación de la primera dosis de surfactante, por lo que debe continuar a la colocación del tubo endotraqueal (TET) una vez confirmada su correcta ubicación. La segunda dosis se evaluará según la condición del paciente transcurridas al menos seis horas de la primera. Si aún se encuentra en ARM con una FiO₂ superior o igual a 0,3 y/o una MAP igual o superior a 7 cmH₂O se indicará su aplicación.
- No se debe demorar su empleo una vez reunidos los criterios para su indicación. Si no hubo buena respuesta a dos dosis se sugiere no administrar más surfactante. Si la hubo y ésta fue transitoria, se recomienda seguir los mismos criterios que para la segunda pero sin sobrepasar las cuatro dosis.
- Luego de administrada una dosis de surfactante se deben esperar importantes cambios en la oxigenación y posteriormente en la compliance pulmonar, comenzando desde su aplicación y hasta horas después, por lo cual el control estricto

clínico del paciente, de la saturación de oxígeno, del EAB y la Rx de tórax deben ser continuos, estrechos y dinámicos para responder con los cambios adecuados.

- Se sugiere mantener la ARM o al menos una PPC nasal por 36 a 48 horas, luego de iniciado un tratamiento con surfactante, para evitar riesgos de pérdida de CRF y deterioro respiratorio del paciente.
- Los tiempos inspiratorios se irán aumentando luego de la etapa aguda, en la medida que mejora el SDR y se disminuye la FR del ventilador, pudiéndose llegar hasta 0,4 a 0,5 segundos al final de la misma.
- No es conveniente utilizar FR menores a 20 o 15 rpm antes de la extubación, para reducir el trabajo respiratorio del paciente, ni PPC mediante TET, por el mismo motivo.
- En caso de disponer de respiradores sincronizados se recomienda su empleo al igual que el de monitores de función pulmonar. Será decisión de cada grupo y según su experiencia, el empleo de otras alternativas ventilatorias, como presión de soporte, alta frecuencia, etc.

Oxigenoterapia

- Se deben adoptar las *Recomendaciones para el Control de la Saturación de Oxígeno Óptima en Prematuros*, elaboradas por el Comité de Estudios Feto Neonatales (CEFEN) de la Sociedad Argentina de Pediatría y validadas por el Ministerio de Salud, anteriormente mencionadas, al igual que para el manejo de las situaciones especiales.

Acciones nutricionales y medicamentosas

- Es esencial evitar la desnutrición postnatal, asegurar los aportes calóricos y proteicos recomendados y al igual que el de otros micronutrientes, minerales y vitaminas para asegurar el mejor crecimiento posible, comparable al del niño in útero. Ver las *Recomendaciones del Grupo de Trabajo sobre Nutrición del Prematuro*.
- No existe suficiente consenso actualmente para el uso precoz de dosis altas de vitamina A intramuscular para la prevención de la DBP.
- No existen evidencias que avalen el uso de otros nutrientes para la prevención de la DBP como inositol, vitamina E, etc.
- No deben utilizarse los corticoides sistémicos ni inhalatorios postnatales para la prevención de la DBP.

- Debe utilizarse surfactante exógeno en pacientes con SDR como fue recomendado en *Estrategias ventilatorias*. No debe demorarse la administración de la primera ni de las dosis siguientes una vez reunidos los criterios de tratamiento.

Acciones generales

- Se debe permitir la respiración espontánea del paciente, por lo cual no se debe paralizar ni sedar rutinariamente.
- Se debe utilizar analgesia para procedimientos dolorosos.
- No se debe intervenir empíricamente sobre la tensión arterial con expansores o drogas inotrópicas, sin descartarse previamente compromiso del retorno venoso por sobredistensión pulmonar, parálisis farmacológica o excesiva sedación.
- Minimizar las extracciones de sangre y transfundir según guías del servicio.
- No se debe aspirar la vía aérea por rutina en los primeros días postnatales, a menos que existan secreciones abundantes que comprometan la ventilación o produzcan discomfort en el paciente. Si se debe aspirar; tratar de evitar el uso de solución salina u otros agentes fluidificantes en la etapa aguda del SDR.
- Es esencial una adecuada calorificación y humectación de la mezcla gaseosa administrada.

"La experiencia más bella que podemos tener es la del misterio. Es la emoción fundamental que se encuentra en la base del verdadero arte y la verdadera ciencia. Quien conoce [...] es como un candil que se ha apagado."

ALBERT EINSTEIN, 1950

*Homenaje de la **Revista Sardá** a los 125 años del nacimiento de Albert Einstein y el centenario –1905– en que publicó en *Annalen der Physik* cuatro trabajos que conmoverían los cimientos de la ciencia: "Una nueva determinación de las dimensiones moleculares"; el 9 de junio, "Sobre un nuevo punto de vista heurístico en lo que concierne a la producción y transformación de la luz", en el que demuestra que la radiación electromagnética interactúa con la materia como si tuviese una estructura granular (el llamado efecto fotoeléctrico); el 18 de julio, "Sobre el movimiento de pequeñas partículas suspendidas en líquidos estacionarios por la teoría cinético-molecular del calor", su primer ensayo sobre el movimiento browniano, que sostenía que la existencia de átomos podía verificarse midiendo las oscilaciones de partículas microscópicas en un vaso de agua, y el 26 de septiembre, "Sobre la electrodinámica de los cuerpos en movimiento", su primer ensayo sobre la teoría especial de la relatividad. Un segundo ensayo más breve, que él describió como "Una modificación de la teoría del espacio y el tiempo", publicado el 21 de noviembre, contiene la célebre ecuación **$E=mc^2$** .*