

Tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria en el Prematuro: Nueva Estrategias

Autor: Dr. Olimpo Moreno Vázquez
Doctor en Ciencias Médicas
Profesor de Mérito de la Universidad Médica de La Habana
Hospital Ginecobstétrico "Eusebio Hernández", La Habana

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del prematuro ha dejado de ser una de las primeras causas de mortalidad neonatal, gracias a las investigaciones sobre la aplicación del surfactante, que demostraron en diversos ensayos clínicos su utilidad y a la posterior generalización de su uso en el tratamiento de esta entidad.

El objeto de este trabajo es señalar el estado actual del tratamiento del SDR del prematuro, que consiste principalmente en disminuir la incidencia de esta enfermedad, disminuir la necesidad de la ventilación mecánica y de sus complicaciones, con el empleo antenatal de esteroides, además del tratamiento con surfactante profiláctico y de rescate temprano junto con el uso de la ventilación con presión positiva continua (VPPC, CPAP).

En las primeras horas de vida el diagnóstico diferencial del SDR del prematuro es a veces difícil, por lo que es justificable que en la literatura médica mundial se emplee más este término que el de enfermedad de la membrana hialina (EMH).

En los países desarrollados hay una gran proporción de neonatos de menos de 30 semanas de edad gestacional (EG), incluyendo algunos de 23 a 26 semanas, quienes tienen alto riesgo de SDR.

Mortalidad y complicaciones de la Enfermedad de Membrana Hialina

Mortalidad	0-10%
Neumotórax	5-8%
Hemorragia pulmonar	3-6%
Hemorragia intraventricular (HIV) (Grado III-IV)	3-10%
Ductus arterioso permeable (DAP)	12-20%
Displasia broncopulmonar (DBP)	10-30%
Sepsis de comienzo temprano	0-3%
Sepsis de comienzo tardío	4-10%

En los prematuros, sobre todo en los más inmaduros puede coincidir la EMH con la sepsis de comienzo temprano. (Revisión de Halliday H. 2006).

Empleo antenatal de esteroides y SDR del prematuro

Estimula la maduración estructural y la síntesis de surfactante.

Disminuye el empleo de surfactante profiláctico y de rescate temprano en prematuros de más de 28 semanas de EG.

Disminuye la incidencia del SDR del prematuro >26 semanas de EG.

Disminuye la severidad del SDR del prematuro, aún en menores 27 semanas de EG.

Disminuye la incidencia de HIV.

Disminuye la mortalidad del SDR del prematuro y el bloqueo aéreo.

No disminuye el DAP, la enterocolitis necrosante, la infección, ni la DBP, en menores de 30 semanas EG.

El empleo antenatal de esteroides y de surfactante postnatal tienen una acción aditiva y reducen la severidad del SDR del prematuro, el bloqueo aéreo y la mortalidad.

Ventilación con presión positiva nasal (VPPCN-CPAPN) en el SDR del prematuro

Durante la resucitación muchos neonatos enfermos o muy prematuros aumentan su capacidad residual funcional con VPPCN, pues se facilita la liberación y conservación del surfactante en el alvéolo y disminuye la necesidad de surfactante. Con la ventilación con presión positiva intermitente se debe emplear siempre presión positiva espiratoria (PEP), para ayudar establecer la capacidad residual funcional y mejorar la oxigenación.

La VPPCN en prematuros mayores de 28 semanas de EG previene o disminuye la severidad del SDR, evitando la ventilación mecánica, reduce la frecuencia de HIV grado III y IV y disminuye la DBP en los prematuros de más 30 semanas de EG.

La VPPCN se debe comenzar con 4-5 cm H₂O. Si es necesario se incrementa la presión hasta 8 cm H₂O. Con se alcanza una buena PaO₂ se disminuye gradualmente la FiO₂ y posteriormente la presión. Se desconecta con presión inferior a 4 cm H₂O. Cuando el prematuro se deteriora se comienza de nuevo y resulta útil la administración de óxido nítrico con VPPCN.

Riesgo de la VPPCN: bloqueo aéreo.

Ventilación con presión positiva intermitente nasal (VPPIN)

Esta presión intermitente no invasiva disminuye el esfuerzo respiratorio de los prematuros con SDR y reduce la distorsión de la pared torácica, con una menor necesidad de intubación traqueal. También acorta la duración del soporte respiratorio y evita los episodios apneicos.

Riesgo: lesión nasal.

Este método aún está en estudio.

Surfactante

El surfactante exógeno mejora el volumen pulmonar, la capacidad residual funcional y la compliance, lo que permite cambios rápidos en el soporte ventilatorio. Están en estudio la administración nebulizada de surfactante intraparto y en el prematuro.

Se administra a todo prematuro con SDR tan pronto como sea posible después de la intubación. El surfactante profiláctico y de rescate reducen la incidencia y la severidad del SDR, el bloqueo aéreo y la DBP en prematuros mayores de 30 semanas EG y la mortalidad en prematuros con deficiencia de surfactante.

El surfactante profiláctico produce mejores resultados que el de rescate. El surfactante de rescate temprano (primeras 2 horas) logra un mejor resultado que el tardío; más de 6 horas se considera como un empleo muy tardío.

El surfactante reduce la necesidad de emplear óxido nítrico y oxigenación extracorpórea.

No existe una diferencia en la respuesta clínica de la administración de surfactante con su empleo en dos, tres o cuatro posiciones diferentes. El surfactante natural es superior al sintético. No se ha señalado aumento de secuelas neurológicas por el tratamiento con surfactante exógeno.

Dosis de surfactante: Generalmente se emplea a 100 mg/kg de fosfolípidos; aunque puede ser hasta a 200 mg/kg.

Estrategias en el tratamiento del SDR del prematuro

En la amenaza de parto inmaduro desde las 26 semanas de EG: empleo antenatal de esteroides, antibióticos y surfactante postnatal.

La betametasona es el esteroide de elección, indicado en dos dosis de 12 mg por vía intramuscular con un intervalo de 24 horas a toda embarazada de menos de 35 semanas de EG con amenaza de parto pretérmino, incluyendo ruptura prematura de las membranas y hemorragia anteparto. Es beneficiosa entre 24 horas y 7 días de administrada. Si no se produce el parto en ese intervalo se considera repetir otro curso de tratamiento. No se recomienda más de dos cursos por posible daño cerebral.

Cesárea con anestesia peridural.

Intubación traqueal y surfactante exógeno a todo prematuro que nazca muy deprimido. Evitar la resucitación con 100% de oxígeno, siempre que sea posible. Durante la transición la SPO₂ puede estar entre 50-80%. Si tiene esfuerzo respiratorio se retira el tubo endotraqueal y se emplea VPPCN.

La VPPCN y el surfactante profiláctico están indicados en los prematuros menores de 30 semanas de EG en el salón de partos (en los primeros 20-30

minutos de vida) o en la unidad neonatal en la primera hora de vida, si la madre no ha recibido esteroides. Se retira el tubo endotraqueal y se emplea la VPPCN. El surfactante se diluye uniformemente en el líquido pulmonar. Pero si no hay un buen esfuerzo respiratorio se intuba al prematuro y se ventila mecánicamente con presión positiva intermitente y presión espiratoria positiva.

En el prematuro con VPPCN que requiere una FiO_2 mayor de 50% o ventilación mecánica debe administrarse una segunda dosis de surfactante.

El tratamiento de rescate temprano está indicado en todo prematuro estabilizado que antes de las dos horas de vida tenga un SDR que necesite una FiO_2 mayor de 40% para alcanzar una PaO_2 mayor 50 mmHg. Si tiene buen esfuerzo respiratorio se extuba y se pasa a VPPCN.

El tratamiento de rescate tardío es el que se emplea en todo prematuro con SDR que después de dos horas de vida esté con una FiO_2 mayor de 40% y tenga una PaO_2 inferior a 50 mmHg.

Se pueden repetir hasta 3 dosis (excepcionalmente 4 dosis) de surfactante exógeno con un intervalo de unas 6 horas, si los parámetros ventilatorios están aún elevados con la finalidad de lograr rápidamente una FiO_2 de 30% e iniciar la desconexión del ventilador. Esto disminuye el bloqueo aéreo, la DBP, la infección nosocomial y la mortalidad.

Puede realizarse un curso de surfactante repetido después de 6 días de edad en aquellos prematuros menores de 1000g con fracaso inicial del tratamiento con surfactante, después de descartarse malformaciones congénitas.

Se debe evitar siempre la hipocapnia porque aumenta el riesgo de leucomalacia periventricular y de DBP, así como los picos de hiperoxia que pueden producir HIV.

Mantener estrictamente por médicos y enfermeras una SPO_2 de 90-95%. Ya que cifras más elevadas favorecen la DBP. Se debe comenzar la desconexión de la ventilación mecánica cuando el neonato tenga un buen estado general y gasométrico, con parámetros ventilatorios de: FiO_2 30 %, PIP 10-12 cm H_2O y FR 10-12/min. La cafeína parenteral facilita la extubacion y disminuye la DBP.

Antes de retirar el tubo endotraqueal se recomienda poner al neonato en VPPC unas horas y después de la extubación, sobre todo en los neonatos más inmaduros, unas horas o días con CPAPN, para evitar la atelectasia postextubacion, la hipoxia y la reintubación.

Cuidados generales: mantenimiento de temperatura normal, administración apropiada de líquidos según balance hídrico evolutivo, buen aporte nutricional y mantenimiento de adecuada presión arterial.

Estudio de posible sepsis y uso de antibióticos hasta que la sepsis sea definitivamente excluida.

La Indometacina profiláctica reduce la incidencia de DAP y de HIV severa. El Ibuprofeno también disminuye la incidencia de DAP.

La vitamina A por vía intramuscular se recomienda durante 4 semanas pues disminuye la incidencia de DBP.

Referencias bibliográficas

Finer NN, Carlo WA, Duara S et al. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2004; 114(3): 651-7.

Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J et al. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks gestation: is routine practice evidence based? *Pediatrics* 2004; 113 (6): 1593-1602.

2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 13: Neonatal Resuscitation Guidelines. *Circulation* 2005; 112: IV-188-95

Taeusch HW, Ramirez-Schrempp D, Laing IA. Surfactant treatment of respiratory disorders. In Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's Disease of the newborn*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005: 670-685.

Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very premature infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD001243.

Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate*. 2005; 87: 27-34.

Halliday HL. Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. *Biol Neonate* 2006; 89: 823-9.

Katz LA, Klein JM. Repeat surfactant therapy for postsurfactant slump. *L Perinatology* 2006; 414-22.

Aghai ZH, Saslow JG, Nakhla T et al. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) decreases work of breathing (WOB) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) compared to nasal continuous positive airways pressure (NCPAP). *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(9):875-81.

Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE et al. Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 377 (9526): 1913-9.

Roberts D, Daiziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD00454.

Collaborative Trial of repeat doses of steroids (ACTUDS) study group. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526): 1913-9.

Fiori HH, Frischer CC, Fiori RM. Selective surfactant prophylaxis in preterm infants born at < or =31 weeks gestation using the stable microbubble test in gastric aspirates. *J Perinat Med* 2006; 34(1): 66-70.

Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2007; 35: 175-186.

Contributors and reviewers for Neonatal Resuscitation Guidelines. International guidelines for neonatal resuscitation: an excerpt from the guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: international consensus on science. *Pediatrics*. 2000;106 (3): e29. Available at: www.Pdiatrics.org/cgi/content/106/3/e29. Accessed December 20, 2007.

Morley CJ, Davis PG. Continuous positive airway pressure: scientific and clinical rationale. *Current Opinion in Pediatrics* 2008; 20: 119-124.

Engle WA and the Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-Replacement therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate. *Pediatrics* 2008; 121: 419-432. DOI: 10.1542/peds.2007-3283

NIH Consensus Development Panel on the effect of corticoids for fetal maturation on perinatal outcomes. Effect o corticoids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273:413-418 (Abstract).

Morley CJ. Systemic review of prophylaxis vs rescue surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1997; 77: F70-F74 (Free Full Text).

Early nasal continuous positive airway pressure treatment reduces the need for intubation in very low weight infants. *Eur J Pediatr* 1997; PMID: 9177982.

Comparison of two strategies for surfactant prophylaxis in very premature infants: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1998; PMID 960 6227.

Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics* 1999; PMID: 10224173.

Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, Pohlandt F. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics* 1999; 103: 951-967 (Abstract/Free Full Text).

Cwley P. Prophylactic corticoids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 93 (5): 730-736.

Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. 2000; *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001456.

Soll RF, Morley CJ. Prophylaxis versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. 2001; *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000510.

DeKlerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. *J. Pdiatr Child Health* 2001; 37: 161-167

Thomson MA. Early nasal; CPAP plus prophylactic surfactant for neonates at risk of RDS: the IFADS trial (abstract). *Pediatr Res* 2001; 50: 304A.

Morley CJ, Davis P, Doyle L. Continuous positive airway pressure randomized controlled trial in Australia (letter). *Pediatrics* 2001; 108: 1383 (Free Full Text).

Aly H. Nasal prongs continuous positive airway pressure: a simple yet powerful tool. *Pediatrics* 2001; 108: 759-761.(Abstract/Free Full Text).

Screenan C, Lemke RP, Hudson Mason A, Osiovich K. High flow nasal cannula in the management of the apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics* 2001; 107: 1081-1083 (Abstract/Free full Text).

Pollin RA, Sahni R. Newer experience with CPAP. *Semin Neonatol* 2002;7: 379-389. (Cross Ref Medline).

Dunn MS, Reilly MC. Approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Paediatr Respir Rev* 2003; 2-8.

Lefort S, Diniz EM, Vaz FA. Clinical course of premature infants intubated in the delivery room, submitted or not to porcine-derived lung surfactant therapy within the first hour of life. *J Matern Neonatal Med* 2003; 14(3): 187-196.

Goldsmith JP, Karotkin EH. Continuous positive airway pressure. In: Goldsmith JP, Karotkin EH, eds. *Assisted ventilation of the neonate*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2003:127-147.

Partial pressure of carbon dioxide in extremely low birth weight infants supported by nasal prongs continuous positive airway pressure. *Pediatrics* 2003.

Nguyen AT, Aly H, Milner J et al. Partial pressure of carbon dioxide in extremely low birth weight infants supported by nasal prongs continuous positive airway pressure. *Pediatrics* 2003; 112 (3). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/112/3/e208.

Crowther CA, Harding J. Repeat dose of prenatal corticoids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003935.

Kopalman AE, Holbert D. Use of oxygen cannula in extremely low birth weight infants is associated with unusual traumas and bleeding, and possibly with coagulase negative staphylococcal sepsis. *J Perinatol* 2003; 23: 94-97.

Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics* 2004; PMID:15 342841.

Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. *Pediatrics* 2004; PMID: 15342835.

Dani C, Bertini G, Pezzati M et al. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks' gestation. *Pediatrics* 2004; 113(6): e 560-e563.

Escobedo MB, Gunkel JH, Kennedy KA et al. Early surfactant for neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized trial. *J Pediatr* 2004; 144 (6): 804-808.

Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J et al. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation: is routine practice evidence based? *Pediatrics* 2004; 113 (6):1593-1602.

Aly H, Milner JD, Patel K, El- AE. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure NCPAP improve over time in extremely low birth weight (ELBW) infants?. *Pediatrics* 2004; 114: 697-702 (Abstract/Free Full Text).

Waugh JB, Grange WM. An evaluation of 2 new devices for nasal high flow gas therapy. *Resp care* 2004; 49: 902-906 (Medline).

Kattwinkel L. Synthetic surfactants: The search goes on. *Pediatrics* 2005; 115 (4): 1075-1076 (doi: 10.1542/peds.2005-0202)

Sinha SK. A multicenter, randomized, controlled trial of Lkucinant versus Poractant Alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2005; 115 (4): 1030-1038 (doi:10. 1542/peds. 2004-2231)

Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate* 2005; 87: 27-34.

Moya FR. A multicenter, randomized, masked, comparison trial of Lucinant, Colfosceril palmitate and Beractant for the prevention of respiratory distress syndrome among very preterm infants. *Pediatrics* 2005; 115 (4): 1018-1029 (doi: 10.1542/peds.2004-2183)

Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics* 2005; PMID:15930230.

Finer NN, Carlo WA, Duara S et al. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. *Pediatrics* 2005; 115 (1): 197-8

Finer NN. Nasal cannula use in the preterm infant: oxygen or pressure? *Pediatrics* 2005; 116: 1216-1217 (Free full text).

Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes AA. Is it safer to intubate in the delivery room. *Pdiatrics* 2005;115 (6): 1660-1665.

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(3): 341-347.

Kamlin CO, O'Donnell CP, Davis PG and et. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. *J Pediatr* 2006; 148 (5): 585-9.

Kribs A. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics* 2006; 117(5): 1858-1859.

Campbell DM, Shah PS, Shah V, Kelly EN. Nasal continuous positive airway pressure from high flow cannula versus infant flow for preterm infants. *J Perinatol* 2006; 26: 546-549. (Cross Ref ISI Medline).

Saslow JG, Aghai ZH, Nakhla et al. Work of breathing using high flow nasal cannula in preterm infants. *J Perinatol* 2006; 476-480 (Cross REF ISI) (Medline).

Resuscitation of two ventilation strategies for extremely preterm infants: a very comparison between two neonatal center in Boston and Stockholm. *Acta Pediatr* 2007; PMID: 17187596. Shoemaker MT, Pierce MR, Yoder BA, DiGeronimo RJ. High flow nasal cannula versus nasal CPAP for neonatal respiratory disease: a retrospective study. *J Perinatol* 2007; 27: 85-91 (Cross Ref ISI) (Medline)

Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2007; 35: 175-186. Been JB, Zimmermann LJI. What's new in surfactant? *Eur J Pediatr* 2007; DOI IO.1007/s00431-007-0501-4.

Te Pas AB, Lopriore E, Engbers ML, Walther FJ. Early respiratory management of respiratory distress syndrome in very preterm infants and bronchopulmonary dysplasia : a case-control study. *PLoS ONE* 2:e192.

Kubicka ZJ, Limaure J, Darnall RA. Heated humidify high-flow nasal cannula therapy: yet another way to deliver continuous positive airway pressure? *Pediatrics* 2008; 121: 82-88. Engle WA and the Committee on Fetus and Newborn. Surfactant replacement therapy for respiratory distress in premature and term neonates. *Pediatrics* 2008; 121: 419-432.