



Administración de surfactante orofaríngeo en pretérminos menores a 32 semanas en el Hospital Universitario, entre 2017-2019

Servicio de Neonatología del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”.
Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo,
Uruguay.

Ciclo de Metodología Científica II-2019 Grupo 64

Br. Del Castillo, María¹; Br. Fernández, Andrea¹;
Br. Kelland, Daniela¹; Br. Lujambio, Nicolás¹;
Br. Pérez, Alexia¹; Br. Tagliabúe, Stephanie¹.
Dra. Devera, Andrea²; Dra. Silveira, Valentina³

1. Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II. Facultad de Medicina, Universidad de la República Uruguay.

2. Docente supervisor grado 2. Depto. de Neonatología. HC; Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

3. Docente supervisor grado 3. Depto. de Neonatología. HC; Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

Índice

Resumen.....	1-2
Introducción.....	3-7
Objetivo General y Objetivos Específicos.....	8
Metodología.....	9-10
Resultados.....	11-16
Discusión.....	17-19
Conclusiones y Perspectivas.....	20
Referencias Bibliográficas.....	22-22
Agradecimientos.....	23
Anexos.....	24 -27

Resumen

Introducción

Los recién nacidos pretérminos del Uruguay constituyen el 9%,² por lo que surge la necesidad de buscar estrategias adecuadas para su atención. Entre estas estrategias se destacan las medidas mínimamente invasivas para lograr apoyar la transición a la vida extrauterina, teniendo como objetivo disminuir la morbimortalidad de esta población. En este sentido, la maternidad del hospital de clínicas ha desarrollado estrategias en las que se incluye la administración de surfactante por vía orofaríngea.

Objetivos

Evaluar y comparar los resultados neonatales en pacientes en los que se les administró surfactante por vía orofaríngea al nacer versus pacientes a los que no se les administró surfactante a través de esta vía.

Metodología.

Estudio observacional de Cohorte-Retrospectivo. Se dividieron en 2 grupos, un grupo control de 18 pretérminos menores de 32 semanas de edad gestacional nacidos en el periodo de 2014-2016, los cuales no recibieron surfactante por vía orofaríngea al nacer y un grupo de casos de 28 pretérminos, nacidos en el periodo de Julio 2017- Agosto 2019 que recibieron surfactante orofaríngeo.

Resultados

La técnica se logró aplicar de forma reproducible y segura. Se observó una disminución en la necesidad de AVM, días de CPAP y días de Oxígeno respecto al grupo de casos, siendo esta diferencia no significativa. Respecto a las dosis de surfactante endotraqueal en el grupo de casos se observó una disminución en la mediana de dosis requeridas respecto al grupo control, siendo esta diferencia no significativa.

Conclusión

La administración de surfactante por vía orofaríngea al nacer puede ser considerada una práctica efectiva, factible, segura y simple, aplicable en centros no especializados en la recepción de recién nacidos pretérminos. Con este protocolo, es posible disminuir maniobras invasivas en los recién nacidos pretérminos. Este trabajo aporta evidencia significativa para el desarrollo de un estudio controlado de mayor magnitud.

Palabras Claves: SURFACTANTE, OROFARÍNGEO, PRETÉRMINO, CLAMPLEO, CORDÓN UMBILICAL

Oropharyngeal Surfactant Administration in Preterms under 32 Weeks at the University Hospital between 2017 and 2019

Abstract:

Introduction:

Preterm infants correspond to 9% of all newborns in Uruguay,² hence the need to seek appropriate strategies for their reception. Such strategies include minimally invasive measures to support the transition to extrauterine life, aiming to reduce the morbidity and mortality in this population. Therefore, the maternity of the University Hospital has developed strategies such as the administration of surfactant by oropharynx route.

Objectives

To evaluate and compare the results in patients who were administered prophylactic surfactant by oropharyngeal route versus patients who did not receive surfactant through this route of administration.

Methodology

An observational cohort-retrospective study was conducted. The selected infants, who were under 32 weeks of gestational age, were divided into 2 groups: a control group consisting of 18 preterm infants born between 2014-2016, who did not receive oropharyngeal surfactant at birth, and a case study group consisting of 28 preterm infants born between July 2017 and August 2019, who did receive oropharyngeal surfactant.

Results:

This technique was applied safely and is reproducible. Regarding the results, there was a decrease in the need of AVM, CPAP days and oxygen therapy days in the case study group, even though this difference was not significant. Regarding the doses of endotracheal surfactant in the case study group, a decrease in the median dose required was observed, in comparison to the control group, this difference was also not significant.

Conclusion:

These results demonstrate that the administration of surfactant by oropharyngeal route can be considered an effective, feasible, safe and simple option that can be applied in centres not specialized in the reception of preterm infants. This protocol proved that it can be possible to reduce invasive techniques in preterm newborns. This study provides significant evidence for the development of future larger controlled studies.

Key Words: SURFACTANT, OROPHARYNGEAL, PRETERM, CLAMPING, UMBILICAL CORD

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, a nivel mundial, alrededor de un 10% del total de nacimientos corresponde a nacimientos prematuros y se ha visto que las cifras van en aumento.¹ En Uruguay, según datos del Ministerio de Salud Pública del año 2016 un 9% del total de nacimientos corresponden a nacimientos prematuros.² Teniendo en cuenta las cifras anteriormente mencionadas, surge el interés de estudiar con mayor profundidad medidas efectivas y aplicables dirigidas a los recién nacidos prematuros, facilitando de esta forma su adaptación a la vida extrauterina, mejorando la calidad de vida y supervivencia.

Adaptación a la vida Extrauterina

La adaptación a la vida extrauterina es un proceso fascinante, pero a la vez muy complejo que aún no se conoce por completo. Los primeros minutos de vida son los más críticos para una adaptación exitosa.³ Entre las medidas que se llevan a cabo durante la recepción del recién nacido, el clampeo oportuno del cordón umbilical ha demostrado ser una medida beneficiosa permitiendo una transfusión placentaria adecuada. Este proceso consta en el pasaje de sangre residual desde la placenta al feto durante los primeros minutos de vida, esto puede ser logrado mediante el clampeo oportuno del cordón umbilical. Estudios en animales y humanos sugieren que el pinzamiento temprano del cordón previo al inicio de la respiración espontánea puede afectar negativamente el sistema cardiovascular provocando alteraciones en la perfusión cerebral, Sistema Entérico, Respiratorio y Renal. El clampeo precoz del cordón resulta en un volumen sanguíneo remanente a nivel de la placenta de hasta un 30%, en cambio, el clampeo oportuno reduce este volumen residual a un 13% a los 3-5 minutos. Por lo tanto, un clampeo oportuno permite incrementar el volumen sanguíneo del neonato, logrando un aumento de las reservas de hierro en los primeros seis meses de vida, siendo esta una medida importante en la prevención de Anemia Ferropénica, muy prevalente en nuestro medio y en la prematuridad. En neonatos pretérminos, la transfusión placentaria mediante clampeo tardío incrementa hasta un 25% el volumen sanguíneo del recién nacido; ha demostrado reducir la incidencia de hemorragia intraventricular, la necesidad de transfusiones e inotrópicos, y de enterocolitis necrotizante.⁴

Si se realiza clampeo previo a la ventilación mecánica, se produce una disminución de la precarga, esto puede generar una disminución del gasto cardiaco ocasionando posteriormente hipoxia. Se vio que esta condición puede evitarse si se logra el inicio de la ventilación previa al clampeo del cordón.⁵

Durante este período, el recién nacido se somete a grandes cambios fisiológicos, los pulmones pasan de estar colapsados a cumplir la función de intercambio gaseoso; el sistema cardiovascular pasa rápidamente de la su circulación fetal en paralelo a una circulación neonatal en serie facilitando el aporte de oxígeno a nivel tisular.³ Se sabe que los recién nacidos pretérminos tienen mayor riesgo de complicaciones durante el periodo de adaptación a la vida extrauterina, generando así un aumento importante de la mortalidad en este periodo y morbilidad a corto y largo plazo.⁵ Los prematuros menores a 32 semanas presentan una mayor morbimortalidad neonatal y mayor tasa de secuelas.

Medidas mínimamente invasivas

Un gran porcentaje de los pretérminos requieren el uso de soporte ventilatorio en los primeros minutos post parto o pocas horas posteriores al nacimiento. Los pulmones de los pretérminos son más susceptibles a injuria ya que se encuentran contenidos dentro de una caja torácica poco rígida, son estructuralmente inmaduros y deficientes en Surfactante, siendo estos más propensos a daño pulmonar al utilizar la ventilación mecánica. Como una alternativa a la ventilación mecánica, actualmente se está optando por la utilización de la ventilación continua a presión positiva (CPAP) desde la sala de partos. Se ha visto que el uso del CPAP en sala de parto, en comparación con la intubación, ha logrado reducir la mortalidad y la broncodisplasia pulmonar (BDP) en recién nacidos pretérminos.⁷

Surfactante y Enfermedad de Membrana Hialina

El surfactante es un agente tensoactivo producido por los neumocitos tipo II del pulmón, secretado en la superficie pulmonar entre las 24 y 34 semanas de gestación. El mismo tiene tres grandes funciones; disminuir la tensión superficial de la interfase aire-líquido alveolar, mantener la estabilidad pulmonar evitando el colapso alveolar y por último previene el edema alveolar.⁸ En los recién nacidos pretérminos existe una deficiencia y una disfunción de surfactante pulmonar, haciendo que los pulmones sean funcionalmente inmaduros lo que puede llevar a que se desarrolle la enfermedad conocida como Enfermedad de Membrana Hialina (EMH).⁹ Los signos de EMH, como son la polipnea, tirajes, quejidos y la insuficiencia respiratoria usualmente comienzan inmediatamente después del parto y aumentan en severidad durante las primeras 12 a 48 horas de vida.¹⁰ Esta condición clínica es el factor más importante en la mortalidad y morbilidad de los recién nacidos prematuros.¹¹ La EMH se da en pretérminos que tienen una estructura y función

pulmonar inmadura, un sistema cardiovascular inmaduro y una pared torácica muy distensible. Como tratamiento se ha desarrollado el uso de surfactante pulmonar exógeno. El surfactante exógeno disminuye la tensión superficial pulmonar, tiene la capacidad de absorberse rápidamente y distribuirse de manera uniforme formando una monocapa sobre los alvéolos, previniendo la formación de atelectasias al final de la espiración. Este agente tensioactivo puede administrarse tanto para prevenir como para tratar a esta enfermedad.⁸ El surfactante exógeno puede ser de origen animal o sintético, siendo este último de baja disponibilidad. La recomendación, para el surfactante de origen porcino, es dosificar y administrar el surfactante en base al peso del recién nacido.¹⁰ Su uso como tratamiento se instaura una vez que se tiene evidencia que el neonato presenta EMH, por otra parte, el tratamiento profiláctico se basa en la administración de Surfactante en todo pretérminos, bajo la asunción de que todos tienen déficit o disfunción de éste. El tratamiento con surfactante logra mejorar el intercambio gaseoso y reducir la mortalidad en un 30-40% de pretérminos con EMH.⁸ El uso profiláctico ofrece la ventaja de reemplazar el surfactante deficiente antes de que se instale una insuficiencia respiratoria, disminuyendo así la necesidad de soporte ventilatorio, evitando el barotrauma que se puede generar al disminuir el tiempo de asistencia ventilatoria.⁹ Se ha visto que el surfactante precoz, durante las primeras 2 horas de vida, en comparación con el surfactante administrado de forma selectiva y tardía, ha logrado reducir la mortalidad, la incidencia de (BDP), la necesidad de ventilación mecánica y el tiempo de oxigenoterapia.¹²

Durante mucho tiempo los pretérminos que desarrollaban EMH eran tratados mediante una combinación de intubación orotraqueal temprana y terapia con surfactante exógeno.¹³ Existe evidencia reciente que sugiere que la BDP se asocia a una elevación de citoquinas pro inflamatorias en los pulmones y que, a su vez, la elevación de las citoquinas es inducida por la intubación endotraqueal y la administración intermitente de ventilación con presión positiva, medidas usadas comúnmente en el inicio de la ventilación de los pretérminos.¹⁴ Para la administración de Surfactante una de las primeras técnicas utilizadas era la intubación orotraqueal durante la ventilación mecánica, esto, traía consigo varias complicaciones como son la inestabilidad hemodinámica, colonización traqueal elevando el riesgo de neumonía nosocomial, reducción de la oxigenación encefálica e injuria pulmonar.¹⁵

Posteriormente se desarrolló otra técnica de administración de surfactante conocida como Intubación-Surfactante-Extubación (InSurE) que consistía en la intubación de los pretérminos, luego se suministraba el surfactante y posteriormente se extubaba seguido de la administración de CPAP. Las ventajas encontradas con este método fue la implementación combinada del CPAP temprano y del tratamiento con surfactante. Sin embargo, la intubación traqueal es necesaria para

este procedimiento, trayendo consigo los riesgos anteriormente mencionados.¹⁶ De esto parte la necesidad de desarrollar procedimientos menos invasivos que eviten la intubación y administración endotraqueal de Surfactante.

Luego de esta técnica, se implementó la administración de surfactante mínimamente invasivo, Less invasive surfactant administration (LISA). Esta técnica se utilizó por primera vez en 1992, Dinamarca, por Verder y Cols. LISA, a diferencia de los otros métodos de administración de surfactante, permite que el infante mantenga su respiración espontánea y que la laringe mantenga su función fisiológica. Consiste en la utilización de CPAP y la administración de surfactante en pretérminos con ventilación espontánea. Mediante el uso de un laringoscopio o fórceps de Magill se introduce un catéter fino de 1.3 mm a nivel de la tráquea, lo que se conoce como traqueoclisis, permitiendo la función de la glotis y la respiración espontánea. Concomitantemente, para el control de una administración adecuada, se coloca una sonda nasogástrica que aspira el contenido gástrico y cuantifica su volumen, certificando de esta manera que el surfactante suministrado se haya dirigido en su mayoría a los pulmones.¹⁷ Estudios metanalíticos han demostrado que el LISA es superior y más efectivo que el InSurE reduciendo las tasas de mortalidad y morbilidad a corto plazo como es la necesidad de AVM y a largo plazo como son la hemorragia intraventricular, BDP, Retinopatía del prematuro (ROP) y la necesidad de oxigenoterapia.^{17; 18} A pesar de ser una técnica efectiva y segura, no está exenta de complicaciones como son la apnea, bradicardia y desaturación.¹⁷

Entre los años de 2001-2002 en la Universidad de Virginia, Estados Unidos, se realizó un estudio que tenía como objetivo evaluar la factibilidad y seguridad de la administración de Surfactante nasofaríngeo durante el parto. Se vio que esta técnica evita la intubación y la ventilación con presión positiva, métodos utilizados comúnmente en la práctica médica, previniendo de esta forma el baro trauma generado por la intubación. El procedimiento consistía en la inyección de surfactante en la faringe posterior, sin el uso de instrumentación endotraqueal, cuando la cabeza del neonato aparecía en el perineo de la madre, seguido de la colocación de una máscara CPAP cuando los hombros del recién nacido estaban hacia afuera, para posteriormente estimularlo a iniciar la respiración espontánea. Luego el neonato se mantenía con CPAP nasal (nCPAP) por un mínimo de 48 horas. En este estudio se llegó a la conclusión de que el uso de surfactante nasofaríngeo durante el nacimiento es relativamente seguro y fácil de realizar.¹⁸

En el estudio de Lambershka et al, 2018, realizado en Praga, República Checa, entre los años de 2013-2014, se investigó sobre la administración de surfactante faríngeo, con el uso simultáneo de insuflación pulmonar inmediatamente al nacer. Observaron que esta es una técnica segura y factible, en recién nacidos menores de 25 semanas de edad gestacional. También se vio que en muchos casos el uso de esta técnica puede disminuir la necesidad de intubación de rescate.¹⁹

Debido a la evidencia expuesta anteriormente y en la búsqueda de usar una técnica que sea mínimamente invasiva, logrando con esta una mejoría en la morbilidad de los prematuros, es que se comenzó a utilizar la técnica de administración de surfactante orofaríngeo previo al pinzamiento del cordón umbilical y antes de la primera inspiración. Siendo esto último demostrado en estudios con animales que concluyeron que el surfactante se distribuye homogéneamente y la función pulmonar se mantiene por un periodo más largo de tiempo cuando se administra el surfactante en un pulmón colapsado en comparación con un pulmón aireado.¹⁸

El servicio de Neonatología del Hospital de Clínicas durante décadas ha investigado estrategias para el manejo de la adaptación a la vida extrauterina del recién nacido. En los últimos años ha sido pionero en la incorporación de conductas asistenciales que disminuyen la invasividad de la transición a la vida extrauterina del prematuro y han generado notables cambios en los resultados perinatales. Desde el año 2017, el servicio de Neonatología del Hospital Universitario ha incorporado el protocolo de administración de surfactante orofaríngeo a la recepción de pretérminos con riesgo de desarrollar EMH. Desde entonces, es de interés continuar profundizando sobre esta técnica, estudiando parámetros relevantes que se pueden modificar a consecuencia de la implementación de la misma, con el objetivo de mejorar la evolución de estos pacientes.

Objetivo General

Evaluar y comparar los resultados neonatales en pacientes en los que se les administró surfactante en la orofaringe versus pacientes a los que no se les administró.

Objetivos Específicos

- Determinar la necesidad de surfactante endotraqueal en el grupo que recibió surfactante orofaríngeo.
- Evaluar la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica en los recién nacidos que recibieron surfactante orofaríngeo en comparación con el grupo que no recibió.
- Comparar el tiempo de requerimiento de CPAP en los recién nacidos que recibieron surfactante orofaríngeo en comparación con los que no recibieron.
- Evaluar la cantidad de días de oxigenoterapia en los recién nacidos que recibieron surfactante orofaríngeo en comparación con los que no recibieron.
- Evaluar la factibilidad y seguridad de la administración de surfactante por vía orofaríngea.

Metodología

La investigación se llevó a cabo mediante revisión de Historias Clínicas, desarrollando un estudio observacional de cohorte retrospectiva.

Para la realización de esta investigación se cuenta con la aprobación del comité de Ética del Hospital de Clínicas y con el consentimiento informado y firmado por los padres responsables de los neonatos incluidos en el estudio. Los datos obtenidos mediante el análisis de historias clínicas se manejaron con total confidencialidad, manteniendo los datos de la planilla de registro, así como la cédula de identidad y nombre de la madre y del recién nacido bajo anonimato.

Se estudiaron recién nacidos menores de 32 semanas de edad gestacional que fueron recepcionados en la maternidad del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. La población estudiada comprendió recién nacidos menores de 32 semanas nacidos en el periodo de 2014-2016, a los cuales no se administró surfactante profiláctico por vía orofaríngea y los neonatos menores de 32 semanas nacidos en el periodo de Junio de 2017 y Agosto de 2019, en los cuales se les administró surfactante profiláctico por vía orofaríngea previo a la primera inspiración. La selección de la muestra fue probabilística, por muestreo de conveniencia. La misma incluyó, 18 recién nacidos incluidos en el periodo de 2014-2016 y 28 neonatos correspondientes al periodo de Julio de 2017 a Agosto de 2019.

Fueron excluidos aquellos recién nacidos con anomalías congénitas, asfixia perinatal, y/ o un rescate gástrico del volumen de surfactante administrado mayor al 80%.

Las variables analizadas fueron: administración de surfactante orofaríngeo, necesidad de AVM dentro de las primeras 24 horas, días de CPAP post ligadura oportuna de cordón, dosis de surfactante administrada por vía endotraqueal, días de oxigenoterapia, presencia de Hemorragia Intraventricular, Broncodisplasia pulmonar, Enterocolitis necrotizante, Retinopatía del pretérminos y Sepsis.

Los datos se expresan como Media y Desvío estándar, cuando presentan una distribución normal y como Mediana y Rango para las distribuciones no gaussianas.

Para analizar las variables discretas y para la comparación de proporciones, se utiliza Chi cuadrado. Para la comparación de grupos se utilizó el test de Mann Whitney.

Protocolo Administración de Surfactante Orofaríngeo.

En el momento del nacimiento, cuando se produce el nacimiento del recién nacido el equipo de Obstetricia cede el lugar al equipo de Neonatología, compuesto por al menos 2 técnicos, los cuales uno de ellos realiza la recepción del recién nacido envolviéndolo con una bolsa de nylon, ya que se trata de menores de 32 semanas, manteniendo la circulación fetoplacentaria. Luego se coloca al recién nacido sobre la unidad móvil de recepción (Figura 1) en el caso de que sea un parto o sobre los muslos de la madre en las cesáreas. Simultáneamente el otro representante del equipo de Neonatología administra un bolo de 4 ml/Kg de Survanta® (que fue previamente cargado en una jeringa y mantenido a temperatura ambiente) con una sonda de alimentación orofaríngea que se coloca en la hipofaringe antes que el recién nacido realiza la primera inspiración. Al mismo tiempo de administrado el Survanta® se coloca una pieza nasal en el neonato para comenzar la administración de presión positiva (CPAP) sobre la vía aérea. Este procedimiento no lleva más que 5 segundos, lo cual se calculó a través de la grabación de video del procedimiento.²⁴ Posteriormente si el neonato inicia la respiración espontánea se espera a que el cordón umbilical quede blanco y flácido, luego se procede a la ligadura del mismo y se continúa con los procedimientos de recepción del recién nacido pretérminos.

Resultados.

El protocolo de recepción se aplicó al grupo de recién nacidos del periodo de 2017-2019. En la tabla de caracterización poblacional (Tabla 1) se muestran los recién nacidos a los que se les realizó el protocolo de recepción con administración de surfactante por vía orofaríngea.

En cuanto a la población estudiada se puede apreciar que todos los pacientes son menores a 32 semanas con una media 29,1 semanas \pm 1,9, en cuanto al sexo el masculino predomina sobre el femenino; también se puede apreciar que la gran mayoría de los pacientes recibió corticoides prenatales de forma completa y la vía de nacimiento predominante fue a través de cesárea. Teniendo en cuenta el peso al nacer, toda la población incluida en este estudio presentó bajo peso al nacer, con una media de 1322 g \pm 406.5.

Tabla 1. Característica de la población.

	Población: Casos (n=28)
EG semanas (X \pm S)	29,1 \pm 1,9
Peso gramos (X \pm S)	1322 \pm 406,5
APGAR 1 min Vigoroso. FR (N)	0,5 (14/28)
APGAR 1 min Moderado. FR (N)	0,39 (11/28)
APGAR 1 min Deprimido. FR (N)	0,1 (3/28)
APGAR 5 min Vigoroso. FR (N)	0,75 (21/28)
APGAR 5 min Moderado. FR (N)	0,25 (7/28)
APGAR 5 min Deprimido. FR (N)	0 (0/28)
Sexo Masculino. FR (N)	0,64 (18/28)
Sexo Femenino. FR (N)	0,35 (10/28)
Corticoides Completo (N)	0,78 (22/28)
Corticoides Incompleto (N)	0,21 (6/28)
Vía de nacimiento Vaginal .FR (N)	0,17 (5/28)
Vía de nacimiento Cesárea. FR (N)	0,82 (23/28)

X: Media

S: Desvió estándar

FR (N): Frecuencia Relativa (Muestra)

APGAR

Teniendo en cuenta la distribución de la variable APGAR al 5to minuto, dentro del grupo de casos, se observa que la mayoría de ellos fueron vigorosos, siendo su valor de 21 neonatos. Solamente 7 pacientes fueron moderado y no hubo neonatos deprimidos. (Tabla 2)

Tabla 2. Frecuencia Relativa, APGAR grupos casos

Grupo Casos 2017-2019		
	FR (N= 28)	
APGAR	1 Minuto	5 Minutos
Vigoroso	0,5 (14/28)	0,75 (21/28)
Moderado	0,39 (11/28)	0,25 (7/28)
Deprimido	0,1 (3/28)	0 (0/28)

FR(N): Frecuencia Relativa (Muestra)

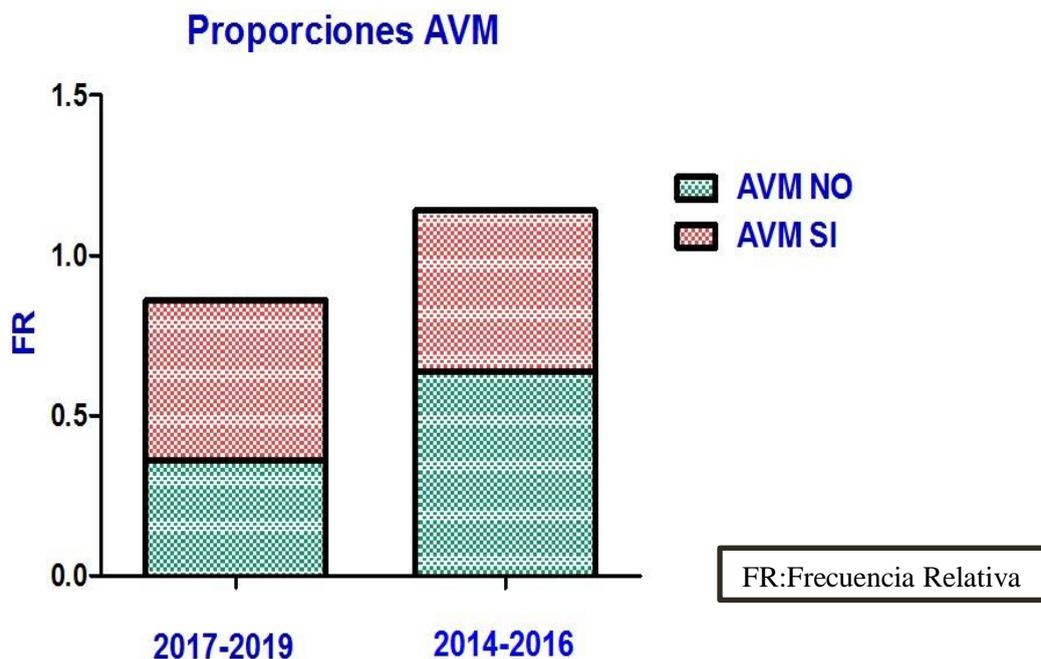
Ventilación Mecánica Asistida (AVM).

Con respecto a los requerimientos de AVM, 10 neonatos del grupo de casos lo requirieron en las primeras 24 horas, con una frecuencia relativa de 0.35. Del grupo control 9 pretérminos requirieron AVM en las primeras 24 horas con una frecuencia relativa de 0,5. El valor p fue de 0,08 siendo este no significativo (Tabla 3, Gráfico 1). En cuanto a la asistencia ventilatoria mecánica se visualiza una frecuencia relativa menor en el grupo de casos que los controles.

Tabla 3. Frecuencia Relativa de necesidad de AVM en las primeras 24 horas. Grupos casos y controles.

Grupo casos 2017-2019		Grupos control 2014-2016
AVM	FR (N=28)	FR (N=18)
AVM si	0,36 (10/28)	0,5 (9/18)
AVM no	0,64 (18/28)	0,5 (9/18)

FR(N): Frecuencia Relativa (Muestra)



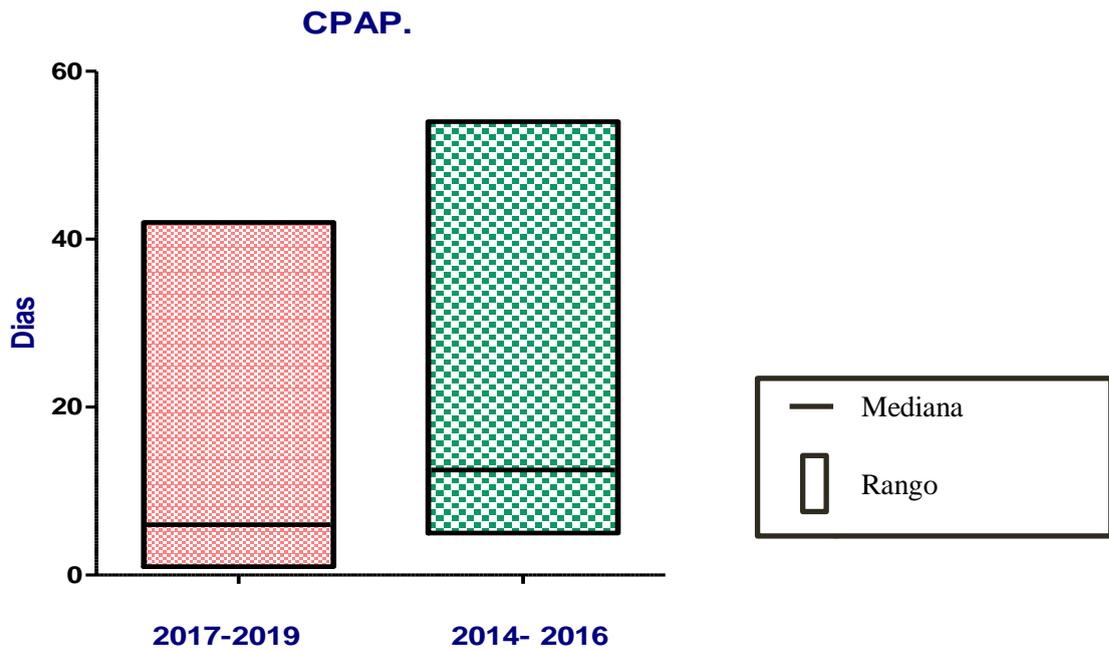
Gráfica 1: Se observa las proporciones de AVM en ambos periodos. Se puede apreciar que en el periodo de 2017-2019 la frecuencia relativa de los pacientes que no recibieron AVM fue de 0,64 en comparación con el periodo de 2014-2016 en el cual la frecuencia relativa fue de 0,50

Ventilación con presión positiva (CPAP)

En cuanto al requerimiento de CPAP, todos los neonatos de ambos grupos requieren CPAP post-ligadura, con una mediana de 6 días y un rango de 1 a 42 días en el grupo de casos. En el grupo control se obtuvo una mediana de 12,5 días y un rango de 5 a 54 días. Su valor P fue de 0,3 siendo este no significativo (Tabla 4, Gráfico 2). Comparando entre ambos grupos se observa que los dos requieren CPAP post ligadura pero el grupo control lo necesita por más días.

Tabla 4. Tiempo de CPAP en días. Grupos casos y controles.

Tiempo de CPAP días			
	2014-2016	2017-2019	Valor P
Mediana y Rango	12,5; (5-54)	6; (1-42)	0,3



Gráfica 2: Se observa los días de CPAP requeridos en cada grupo. Se puede apreciar que el grupo de casos se obtuvo una mediana de 6 días y un rango de 1-42 días, por otra parte el grupo control obtuvo una mediana de 12,5 días y un rango de 5-54 días.

Dosis de surfactante.

En relación a las dosis de surfactante endotraqueal se observa que en el grupo de casos la mediana es de una dosis, mientras que en el grupo control presentan una mediana de dos dosis. Es relevante destacar que en el grupo de casos a pesar que la mediana es de 1 dosis, el rango inferior es de cero conteniendo a 7 de los 28 pacientes del grupo.

Tabla 5. Dosis de surfactante. Grupos casos y controles

Dosis Surfactante			
	2014-2016	2017-2019	Valor P
Mediana y Rango	2 ; (0-3)	1 ; (0-3)	0,07

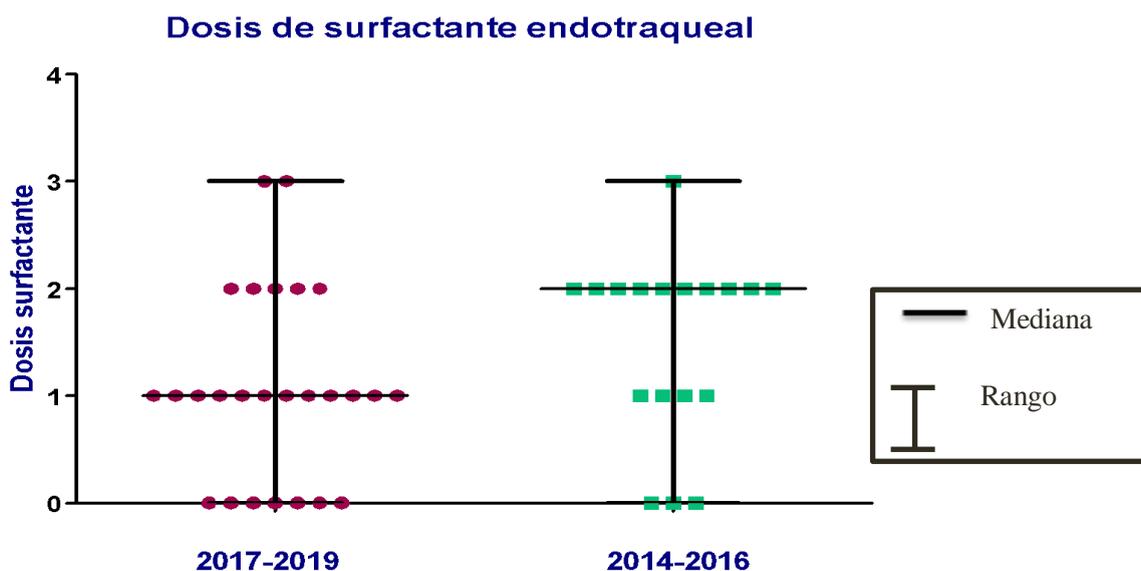


Gráfico 3: Se puede observar las dosis de surfactante endotraqueal requeridas en cada uno de los grupos. Se puede visualizar que en el grupo de casos la mayoría de los neonatos requirieron una dosis de surfactante de rescate, por otra parte el grupo control la mayor parte necesito 2 dosis de rescate.

Días de oxígeno.

En cuanto al oxígeno medido en días se puede observar que el grupo de casos requirió menos días de oxígeno con una mediana de 1 día, y un rango de 0 a 24 días. Mientras que el grupo control se observó una mediana de 6 días y un rango de 0 a 53 días. Teniendo un valor P de 0,2, el cual tampoco es significativo. (Gráfica 4, Tabla 6).

Tabla 6. Días de O₂. Grupo de casos y controles.

Días de O ₂			
	2014-2016	2017-2019	Valor P
Mediana y Rango	6 ; 53-0	1; 24-0	0,2



Gráfica 4: Se pueden observar los días de oxígeno requeridos en los 2 grupos. Se puede ver una clara diferencia en relación a la cantidad de días necesarios de Oxígeno de ambos grupos. El grupo de casos tuvo una mediana de 1 día y un rango de 0-24 días. Por otra parte el grupo control tuvo una mediana de 6 días y un rango de 0-53 días.

Discusión

La técnica de administración profiláctica de Surfactante orofaríngeo con clampeo oportuno del cordón umbilical, previo a la primera inspiración, es una técnica innovadora en la cual actualmente solo se cuenta con 2 estudios internacionales. A nivel nacional, en el Hospital de Clínicas se ha comenzado a incorporar esta técnica en la recepción de pretérminos. A partir de esto, se realizó una publicación a comienzos del año 2019 de 4 casos a los cuales se les implementó esta técnica.²⁰ Basándonos en las conclusiones de esta publicación y teniendo en cuenta que no hubo complicaciones al aplicar este procedimiento, es que surge la necesidad de seguir enriqueciendo los conocimientos acerca de esta técnica mínimamente invasiva.

El grupo de estudio consistió de 28 neonatos y el grupo control, al cual se lo comparó, fue de 18 neonatos. Dichos grupos comparten características similares en cuanto a: corticoides prenatales recibidos con al menos una dosis, vía de nacimiento y edad gestacional; presentando todos los neonatos bajo peso al nacer. Ambos grupos se les realizó clampeo oportuno de cordón, CPAP preligadura; destacando que al grupo control no se le realizó surfactante profiláctico por vía orofaríngea y al grupo de casos sí se les realizó.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se puede observar que el grupo al cual se le administró surfactante no presentó un aumento de las complicaciones vinculadas a la EMH e incluso se observó que con la técnica estudiada logró disminuir la necesidad de AVM en comparación al grupo que no se les realizó esta técnica. Según una revisión publicada por Rojas Reyes et al, 2012, el uso profiláctico de surfactante ofrece la ventaja de reemplazar el surfactante deficiente antes de que se instale una insuficiencia respiratoria, disminuyendo así la necesidad de soporte ventilatorio, evitando el barotrauma que se puede generar al disminuir el tiempo de asistencia ventilatoria.⁹ En un estudio realizado por Tereza Lamberska MD et al, publicado en 2018, demostró que en pacientes prematuros, a los que se les administró surfactante orofaríngeo se lograba disminuir la necesidad de Intubación Orotraqueal y Asistencia Ventilatoria Mecánica (AVM), donde solo el 32% requirieron AVM en las primeras 24 horas.¹⁹ Los datos del grupo casos del estudio mencionado, se asemeja a los resultados obtenidos en este trabajo, donde sólo 36% de los neonatos del grupo de casos requirió AVM en las primeras 24 horas. Teniendo en cuenta que ambos grupos son comparables, podemos plantear que la disminución de AVM en el grupo de casos se deba a la administración de surfactante profiláctico por vía orofaríngea.

Por otra parte podemos observar que ambos grupos requirieron apoyo ventilatorio mediante CPAP postligadura de cordón umbilical. El grupo de casos, a diferencia del grupo de control lo requirió por más días. Si bien al saber que ambos grupos son comparables y teniendo en cuenta que

hubo una disminución de la necesidad de AVM en el grupo de casos, esto nos hace pensar que estas diferencias en el requerimiento de CPAP post ligadura también se deban al uso del surfactante orofaríngeo dado que el grupo de pacientes que lo recibió requirió con menos frecuencia métodos de ventilación invasivos. Ya que con esta técnica, al evitar la intubación para la administración del surfactante, se evita el barotrauma generado por este, haciendo así que los pretérminos que recibieron surfactante por vía orofaríngea puedan respirar por si solos antes que los pretérminos del grupo control. Estos resultados también se correlacionan con otra de las variables estudiadas como fueron los días de oxígeno recibidos, donde el grupo de casos requirió menos días de oxigenoterapia en comparación con el grupo control. Una revisión realizada por Alan H. Jobe y Machilo Ikegami, 2000, expresa que el surfactante administrado de manera precoz, durante las primeras 2 horas de vida, en comparación con el surfactante administrado de forma selectiva y tardía, ha logrado reducir la mortalidad, la incidencia de (BDP), la necesidad de ventilación mecánica y el tiempo de oxigenoterapia.¹² Esto nos lleva a pensar que la administración profiláctica de surfactante al evitar la instauración de una insuficiencia respiratoria hace que los requerimiento tanto de AVM, CPAP post ligadura y días de oxigenoterapia sean menores. Si bien no podemos afirmar que estas disminuciones se deban al surfactante profiláctico o a la vía de administración orofaríngea de surfactante, ya que esta última al disminuir la invasividad de la administración también influye sobre las variables anteriormente mencionadas.

En cuanto a la necesidad de dosis posteriores de surfactante se vio que en el grupo de casos la mayoría de los neonatos necesitaron 1 dosis en comparación con el grupo control que la mayoría necesito 2 dosis. Estos resultados nos hacen pensar que la técnica de administración profiláctica de surfactante puede lograr una mayor estabilidad en la condición respiratoria del recién nacido pretérminos, evitando así la necesidad de dosis adicionales de surfactante por métodos de administración más invasivos y que requieren para su administración técnicos expertos en vía aérea. Actualmente no hay publicaciones que hayan estudiado sobre la necesidad de administración de dosis posteriores a la del surfactante profiláctico, se considera importante ampliar la investigación de éste punto para futuros estudios.

Este estudio presentó la ventaja de que las muestras estudiada son comparables. En las debilidades del estudio se observó que el tener una población con un tamaño muestral pequeño se reflejó en obtener valores estadísticamente no significativos; consideramos que con una población mayor se podrían obtener resultados de mayor impacto.

Por lo tanto a través de la discusión de los datos obtenidos se llegó a la conclusión de que se obtuvieron mejores resultados en el grupo de casos que en el grupo control. Estas diferencias las podemos adjudicar a la técnica de administración estudiada si bien esto último no se pudo

demostrar. Se debe tener en cuenta que no se logró obtener valores estadísticamente significativos, posiblemente debido al pequeño número muestral.

Conclusión

Se puede concluir que la administración orofaríngea de surfactante es un procedimiento sencillo y seguro. Nuestros resultados orientan a tener en cuenta que la administración de surfactante por vía orofaríngea antes de la primera inspiración espontánea y previo al clampeo del cordón umbilical, puede ser considerada una práctica efectiva, factible, segura que se puede aplicar en centros no especializados en la recepción de recién nacidos pretérminos. Además al ser una técnica fácil, puede ser empleada por cualquier trabajador de la salud responsable de la recepción de pretérminos.

Este protocolo de aplicación de surfactante por vía orofaríngeo, demostró ser posible disminuir la invasividad hacia los recién nacidos pretérminos sin generar un aumento de los resultados negativos.

Este estudio se podrá utilizar como base para futuras investigaciones con el fin de generar nuevos conocimientos para mejorar la atención del recién nacido prematuro.

Perspectivas

Se espera con este estudio que la técnica antes mencionada pueda ser utilizada en otros centros de salud y por personal no especializado en el área de neonatología como pediatras, enfermeros, licenciados en enfermería, ya que es una técnica sencilla y que no requiere de maniobras de mayor destreza ni materiales costosos. Además se desea que el estudio impulse a que se siga investigando sobre el tema, pudiendo comparar las diferentes técnicas de administración, reforzando los conocimientos ya obtenidos en estos últimos años, logrando nuevos conocimientos, en la medida de lo posible con un grupo muestral mayor.

Se enfatiza en la necesidad de realizar estudios a futuro que puedan evaluar la relación entre el surfactante orofaríngeo y las complicaciones más frecuentemente asociadas a estos pacientes, como son: hemorragia intraventricular, Broncodisplasia pulmonar, Retinopatía del pretérminos, sepsis, atelectasias, neumotórax y enterocolitis necrotizante.

Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. 19 de febrero de 2018. Nacimientos prematuros: datos y cifras. Disponible en línea: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
2. Sindicato Médico del Uruguay. 19 de noviembre de 2018. Prematurez: el 9% de los niños que nacen anualmente en Uruguay lo hacen antes de las 37 semanas de gestación. Disponible en línea: <https://www.smu.org.uy/prematurez-el-9-de-los-ninos-que-nacen-anualmente-en-uruguay-lo-hacen-antes-de-las-37-semanas-de-gestacion/>.
3. Stark M, Polglase GR. Cord clamping in term and pre-term infants: how should clinicians proceed. Publicación en línea. 2018. doi: 10.5694/mja17.01287
4. Katheria AC, Lakshminrusimha S, Rabe H, McAdams R and Mercer JS. Placental transfusion: a review. *Journal of Perinatology* 2017. 105–111
5. Kuehne B, Kirchaessner C, **Becker I**, Kuckelkorn M, Valter M, Kribs A, Oberthuer A. Mask Continuous Positive Airway Pressure Therapy with Simultaneous Extrauterine Placental Transfusion for Resuscitation of Preterm Infants - A Preliminary Study. *Biomedicine Hub* 2018 vol: 3 (2) pp: 1-10
6. Behrman RE, Butler AS. *Preterm Birth: Causes, consequences and prevention*. Washington, DC: Institute of Medicine of the National Academies; 2007
7. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347.
8. Jobe A, Ikegami M. Lung development and function in preterm infants in the surfactant treatment era. *Annu Rev Physiol* 2000; 62:825-46
9. Rojas-Reyes M, Morley C, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012
10. Banerjee S, Fernandez R, Grenville F, Goss K, Mactier H, Reynolds P, Sweet D, and Roehr C. Surfactant replacement therapy for respiratory distress síndrome in preterm infants: United Kingdom national consensus. *Pediatric Research*. 2019. 86:12-14 <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0344-5>
11. Chun J, Sung S, Ho Y, Kim J, Park G, Yoon S, Ahn S, Chang Y, Park W. Prophylactic versus early rescue surfactant treatment in preterm infants born at less than 30 weeks gestation or with birth weight less than or equal 1,250 grams. *Journal of Korea Medical Science* 2017 vol: 32 (8) pp: 1288-1294

12. Jobe A, Ikegami M. Lung development and function in preterm infants in the surfactant treatment era. *Annu Rev Physiol.* 2000; 62:825-46
13. Aguar M, Vento M, and Dargaville PA. Minimally Invasive Surfactant Therapy: An Update. *NeoReviews* Vol.15 No.7 July 2014. 275-282.
14. González S, Keshishian R, Díaz-Rossello J. Administración de surfactante sin intubación endotraqueal: reporte de primeros pacientes en Uruguay. *Arch Pediatr Urug* 2014; 85(4):235-41.
15. Abdel-Latif M, Osborn D. Pharyngeal instillation of surfactant before the first breath for prevention of morbidity and mortality in preterm infants at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011
16. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa A, Haiden N, Hayde M, Waldhoer T, Fulko R, and Berger A. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology.* 2013; 103:252-258.
17. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition* Published Online First: 11 July 2019. doi: 10.1136/archdischild-2018-316557
18. Kattwinkel J, Robinson M, Bloom B, Delmore P, Ferguson J. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *J Perinatol* 2004; 24(6):360-5
19. Lamberska T, Settelmayerova E, Smisek J, Luksova M, Maloskova G, Plavka R. Oropharyngeal surfactant can improve initial stabilisation and reduce rescue intubation in infants born below 25 weeks of gestation. *Acta Paediatr.* 2018. 107(1):73-78. doi: 10.1111/apa.14060.
20. Tejeira S, Silveira V, Núñez K, Torres Y, Couchet P, Carrara D, Rodríguez M, Blasina F, Díaz Rossello JL. Administración de surfactante profiláctico por vía orofaríngea previo al pinzamiento de cordón umbilical en el recién nacido de muy bajo peso en la maternidad del Hospital Universitario. *Archivo Pediatría Uruguay.* 2019; 90(1):18-24

Agradecimientos

Se agradece al servicio de Neonatología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, a los docentes responsables de la investigación Dra. Valentina Silveira y Dra. Andrea Devera y al responsable del Servicio de Neonatología Prof. Dr. Gonzalo Giambruno y a todos los profesionales, y padres de los pacientes que contribuyeron para que este estudio sea posible.

Anexos

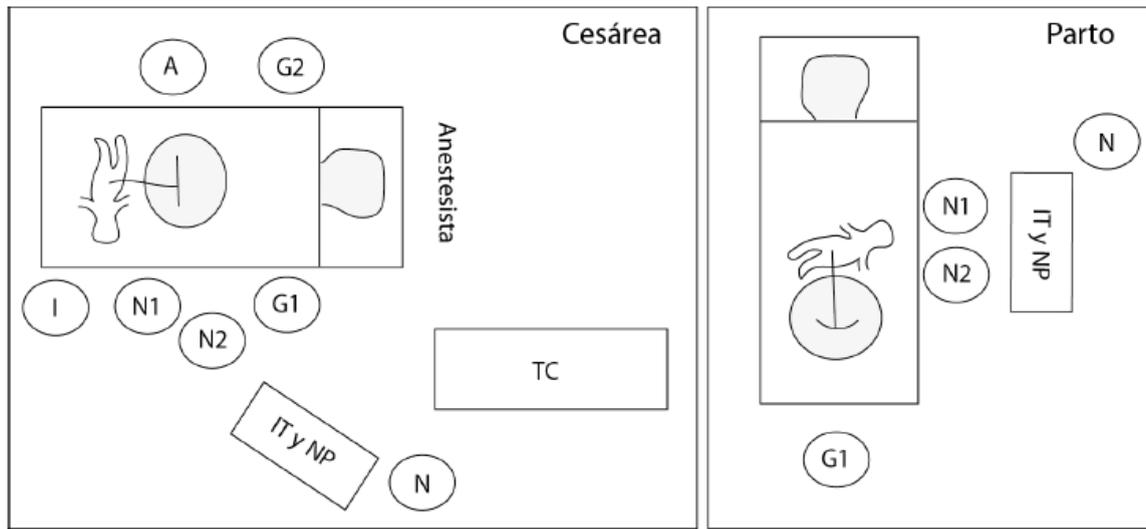


Figura 1. Extraído de Uso de Presión Positiva durante la transición neonatal; Devera. Andrea; 2018; Disposición de los integrantes del equipo de asistencia al binomio materno-neonatal en el momento del nacimiento de un recién nacido; Pagina 20.

N1 y N2: Neonatólogos 1 y 2. G1 y G2: Ginecoobstetras 1 y 2. N: Nurse del equipo neonatal. IT: incubadora de traslado. NP: Neopuff®. TC: termocuna. A: ayudante. I: Instrumentista.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Administración de surfactante orofaríngeo previo al pinzamiento del cordón umbilical en recién nacidos menores a 32 semanas, en la maternidad del Hospital Universitario, entre Julio de 2017 y Agosto 2019

Nombre de los investigadores responsables: Dra. Valentina Silveira, Dra. Andrea Devera

Ámbito institucional en el que se desarrollara el estudio: Departamento de Neonatología, Hospital de clínicas Dr. Manuel Quíntela, Facultad de Medicina

Lugar físico en el cual se practicarán los procedimientos que requieran la presencia de la persona que debe dar su consentimiento: Sala de Parto de la Maternidad del H.C.

Objetivos del estudio

Cuando su hijo/a nace prematuro necesita de apoyo para adaptarse a la vida fuera del útero lo que incluye iniciar la respiración y esto le permite mantener la función cardiaca normal. Muchas veces necesita que se le administre una medicación y que se realicen ciertas maniobras que ayuda en la maduración de la función respiratoria y por lo tanto a la adaptación a la vida extra uterina. Es beneficioso para él bebe cortar el cordón umbilical luego de unos minutos del nacimiento por lo que se recomienda hacerlo en todos los recién nacidos. En la maternidad del hospital de clínicas la ligadura de cordón luego de unos minutos del nacimiento se realiza habitualmente a todos los bebes. Previo a la ligadura del cordón se apoya la respiración del bebe con un sistema de ventilación no invasiva que aplica presión positiva en la vía aérea y ayuda en el inicio de la respiración del recién nacido prematuro.

Simultáneamente se administra vía orofaríngea con una sonda de alimentación surfactante. El surfactante es una medicación que ayuda a la adaptación respiratoria de los bebes prematuros.

En este trabajo se propone analizar la evolución clínica de los bebes desde que implementamos esta nueva técnica de administración de surfactante.

Metodología

Se trata de un estudio observacional, analítico de cohorte retro-prospectivo en el cual realizaremos la asistencia inicial de su hijo/a prematuro como es habitual. Para ello en cuanto nazca, lo colocamos en una mesita si nace por parto o sobre el vientre de la madre si nace por cesárea, permitiendo que el niño se mantenga conectado a través del cordón umbilical con la placenta. Mientras la placenta deja de funcionar colocamos el sistema de ventilación no invasiva (neopuff) y

le administramos mediante el uso de una sonda de alimentación surfactante a nivel orofaríngeo. Esta práctica todavía no se realiza siempre en nuestro país, porque los estudios que demuestran su beneficio son recientes.

Por este motivo es necesario estudiar algunos parámetros importantes que puede modificarse a consecuencia de esta forma de atención médica en los primeros minutos a los recién nacidos. Los que pueden mejorar la evolución de los niños.

Además, este estudio podrá ser utilizado como base para futuras investigaciones que pueden generar nuevos conocimientos que van a permitir desarrollar estrategia para mejorar la atención de todos los recién nacidos prematuros. 6

Este estudio no tienen riesgos para su salud, o para la salud del bebé.

En la atención del recién nacido estará el neonatólogo que asiste a su bebé como es habitual. Se garantiza la confidencialidad de todos los datos obtenidos durante el estudio.

Es importante que usted sepa que si acepta ser parte de la investigación tiene derecho a abandonarlo en cualquier momento sin necesidad de explicar el motivo y no causará ningún perjuicio patrimonial ni moral ni afectará en forma alguna la atención médica correspondiente. Si decide participar en este estudio no tendrá derecho a remuneración ni compensación de carácter económico. En caso de no aceptar la participación la atención hacia usted y su hijo/a no se verá afectada en ninguna manera.

Consentimiento Informado

.....oriental, de.....años de edad, acepto participar en la

Administración de surfactante por vía orofaríngea previo al pinzamiento del cordón umbilical previo al pinzamiento del cordón umbilical en recién nacidos menores a 32 semanas, nacidos en el hospital Universitario.

Asimismo declaro que:

- a) He sido informada de forma clara y completa de los objetivos de dicho estudio y de la metodología que se empleó.
- b) Autorizo a utilizar los registros de la historia clínica en el marco del proyecto anteriormente nombrado

c) Se han respondido todas las preguntas de manera satisfactoria.

d) He sido especialmente informada de mi derecho a solicitar la suspensión de la participación por mi sola voluntad y sin explicación de causas y sin consecuencias jurídicas.

Se mantendrá en todo momento la confidencialidad de mis datos y de los resultados obtenidos del estudio.

Montevideo.....de.....de.....

Lugar:.....

Firma y Contrafirma de la participante.....

Dirección de la Participante.....

Teléfono de contacto.....

Firma y contrafirma del Doctor.....