



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes

Título de la Tesis

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA FALLA EN
LA TÉCNICA INSURE (Intubación- Surfactante-Extubación)
EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS <1500 g, EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

**PRESENTA:
DR. JAVIER ERNESTO LARA CANUL**

**PROFESOR TITULAR:
DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO**

**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. DENEZ ALGEDI MORALES BARQUET**



MÉXICO,D.F.

AÑO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA FALLA EN EL
PROCEDIMIENTO INSURE (Intubación- Surfactante-Extubación)
PARA LA ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE EN RECIÉN
NACIDOS PREMATUROS <1500 g, EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PERINATOLOGIA**

**RISK FACTORS ASSOCIATED TO FAILURE OF THE INSURE PROCEDURE
(INTUBATION-SURFACTANT-EXTUBATION) FOR SURFACTANT
ADMINISTRATION IN PRETERM INFANTS <1500 g, AT THE “INSTITUTO
NACIONAL DE PERINATOLOGÍA”**

AUTOR Y COAUTOR

Dra. Deneb Morales Barquet *, Dr. Javier Lara Canul ** Dra. Gabriela Arreola
Ramírez ***

*Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intermedios del recién nacido

** Médico residente del curso de Neonatología

*** Médico adscrito a Seguimiento pediátrico

LUGAR DONDE SE REALIZO EL ESTUDIO:

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

CORRESPONDENCIA

Dra. Deneb Morales Barquet

dra.denebmorales@gmail.com

Montes Urales 800
Colonia Lomas Virreyes
CP: 11000 México, D.F.

Teléfono (55) 55209900 ext. 409

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Título de Tesis

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA FALLA EN LA TÉCNICA INSURE
(Intubación- Surfactante-Extubación) EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS
<1500 g, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**



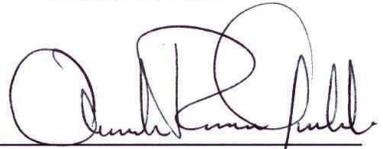
Dr. Enrique Alfonso Gómez Sanchez
Director de Enseñanza



Dra. Silvia Romero Maldonado
Profesor Titular



Dra. Deneb Algedi Morales Barquet
Director de Tesis



Dra. Gabriela Arreola Ramírez
Asesor Metodológico

INDICE

Resumen	5
Abstract	7
1 Introducción	9
2 Material y Métodos	19
3 Resultados.....	21
4 Discusión.....	24
5 Conclusiones	28
6 Referencias.....	29
7 Anexos.....	32

RESUMEN

El Síndrome de Dificultad respiratoria (SDR) es causado por la deficiencia de surfactante pulmonar. Actualmente el tratamiento inicial debe ser con presión continua de las vía aéreas por vía nasal (CPAPn), lo cual ha logrado disminuir la necesidad de Intubación orotraqueal (IOT), Ventilación Mecánica (VM) y Displasia broncopulmonar (DBP). El procedimiento **INSURE (Intubación- Surfactante y extubación)** para la administración de surfactante se ha asociado con una menor necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de vida. El objetivo de nuestro fue determinar la frecuencia de falla del procedimiento INSURE definido como la necesidad de re-intubación en las siguientes 72 horas, así como los principales factores de riesgo asociados con falla así como los principales desenlaces neonatales.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, que incluyó a todos los recién nacidos prematuros con peso al nacer menor o igual a 1500g a los que se administró surfactante mediante el procedimiento INSURE, en el periodo comprendido del 01 de Marzo de 2011 al 31 de Marzo del 2014.

RESULTADOS Se estudiaron 183 casos que fueron manejados con el procedimiento INSURE, encontrando un 38.8 % de falla a la técnica INSURE siendo la principal causa de falla la presencia de apneas y atelectasias. Como factores de riesgo se encontraron una menor edad gestacional, menor peso al nacimiento y un mayor grado de dificultad respiratoria (de acuerdo a la calificación de Silverman-Andersen) previo al INSURE. Así mismo se encontró una gran variabilidad en el tiempo de aplicación de metilxantinas (medido en horas) posterior al procedimiento INSURE, por lo que se se realizó un análisis multivariado con regresión logística, entrando al análisis para predicción de falla ó éxito al INSURE: menor peso al nacer, menor edad gestacional y el número de horas transcurridas para la administración de xantinas, detectando para peso (p 0.002) con un OR ajustado 1.002 (IC 95% 1.001 ,1.004), y edad gestacional (p

0.003) con un OR ajustado 0.931 (IC 95% 0.867, 1.000). Dentro de los desenlaces neonatales, se encontró una asociación significativa con mayor uso de ventilación mecánica, ventilación naso-faríngea, días de oxígeno suplementario y DBP en el grupo de falla.

CONCLUSION: En nuestro estudio se encontró un incremento del riesgo de falla al procedimiento INSURE con una menor edad gestacional, un menor peso al nacimiento, así como una tendencia a falla con un mayor número de horas transcurridos para la administración de la dosis de impregnación de metilxantinas posterior al procedimiento. La falla al procedimiento, se asoció con una mayor morbilidad respiratoria.

Palabras clave: Síndrome de Dificultad respiratoria (SDR), falla al procedimiento INSURE y factores de riesgo.

ABSTRACT

Respiratory Distress Syndrome (RDS) is caused by pulmonary surfactant deficiency. Actually the initial respiratory support is the nasal continuous positive airway pressure (Nasal CPAP), that is associated with decreased the need of intubation, mechanical ventilation and Bronchopulmonary dysplasia (BPD). The INSURE procedure (Intubation-Surfactant-Extubation) for surfactant administration, is associated with a lower the need of supplementary oxygen at 28 days of life. Our objective was to identify the frequency of failure of the INSURE procedure, the risk factors and neonatal outcomes associated with the failure of the INSURE procedure.

METHODS: An observational, retrospective, descriptive study included all newborns with birth weight <1500 g which surfactant was administered by INSURE procedure, between March 1^o, 2011 to 31 March 2014.

RESULTS: 183 cases were handled with the INSURE procedure, finding a 38.8% failure to INSURE procedure remains the leading cause of failure and the presence of apneas and atelectasis. Risk factors found a lower gestational age, lower birth weight and a higher degree of respiratory distress (according to the classification of Silverman) prior to INSURE. Also found a great variability in the time of application of methylxanthines (measured in hours) after INSURE procedure. After control for confounding variables, INSURE failure was significantly associated with lower birth weight (p 0.002) with adjusted OR 1.002 (IC 95% 1.001 ,1.004), gestational age (p 0.003) with adjusted OR 0.931 (IC 95% 0.867, 1.000), and the number of hours spent for administration of xanthines. Within the neonatal outcomes, a significant

association with increased use of mechanical ventilation, ventilation nasopharyngeal, days of supplemental oxygen and DBP in the group found fault.

CONCLUSION: In our study, an increased risk of failure to INSURE procedure a lower gestational age, lower birth weight, and trend with the greater number of hours elapsed for the administration of the loading dose of methylxanthines after the procedure was found. Failure procedure was associated with increased respiratory morbidity.

Keywords: Respiratory distress syndrome (RDS), INSURE procedure failure and risk factors.

INTRODUCCIÓN

La mejoría en el cuidado de los recién nacidos prematuros en las últimas décadas ha logrado la supervivencia de neonatos cada vez más inmaduros, con un incremento en las morbilidad, entre ellas la enfermedad pulmonar crónica.¹

La DBP es una enfermedad pulmonar crónica asociada con la prematuridad que se caracteriza por una lesión pulmonar temprana y que se define como la dependencia de oxígeno suplementario los primeros 28 días de vida y clasificada en severidad a la semana 36 de gestación corregida para los recién nacidos pretérmino (RNPT) menores a 32 semanas de gestación al nacimiento y a los 56 días de vida para los mayores de 32 semanas de gestación al nacimiento (Cuadro I).^{2,3,4,5}

El SDR sigue siendo uno de los principales problemas en el tratamiento de los recién nacidos prematuros, y de bajo peso al nacer, considerándose la principal causa de dificultad respiratoria en el recién nacido prematuro, especialmente en menores de 27 semanas de edad gestacional.⁶

Existe un crecimiento en la evidencia que sugiere que el uso temprano de CPAPn puede disminuir la necesidad de intubación, VM y DBP sin un incremento en las complicaciones y morbilidad. Por lo que existe un incremento de su uso como estrategia inicial de soporte ventilatorio en recién nacidos prematuros.^{7,8}

Tanto el CPAPn como el remplazo con surfactante se ha visto que causan el mismo resultado final en el establecimiento y mantenimiento de la capacidad funcional residual.^{9,10}

Se ha demostrado que en los recién nacidos que son estabilizados en la sala de partos únicamente con CPAPn vs. Aplicación de surfactante profiláctico, no tienen diferencias en el riesgo de DBP con un RR 0.78 (IC 95% 0.59-1.03).¹¹

Actualmente se considera que el tratamiento inicial del SDR es con CPAPn ya que es efectivo y disminuye la necesidad de IOT y VM.⁶

Existen al menos tres grandes estudios que evalúan la estrategia de estabilización inicial con CPAP nasal versus el manejo convencional de intubar y administrar surfactante en los RN prematuros. El CPAP Or nasal INTubation at birth (COIN) que incluyó un total de 610 prematuros entre 25.0 y 28.6 semanas de gestación, comparó el uso de CPAP temprano vs intubación temprana. El Surfactant Positive Pressure and Oxygen Randomized Trial (SUPPORT) incluyó 1,316 pacientes de entre 24.0 y 27.6 semanas de gestación, comparó la estabilización con CPAP versus la administración temprana de surfactante posterior a la intubación y seguido de ventilación mecánica y el estudio Vermont Oxford Network Delivery Room Management (VON DRM) que incluyó 648 pacientes nacidos entre las 26.0 y 29.6 semanas de gestación que comparó la estabilización temprana con CPAP en la sala de partos versus intubación, surfactante profiláctico y VM, sin embargo existió un tercer grupo de infantes que fue intubado y al cual se le aplicó surfactante profiláctico para ser rápidamente extubado a CPAP. Los resultados

derivados de estos tres estudios son consistentes y demuestran que, no existe una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de muerte o enfermedad pulmonar crónica en los pacientes manejados con CPAP desde el inicio.^{8,9,12}

En el estudio COIN no se encontró diferencia entre el grupo manejado con CPAP y el grupo manejado con intubación en los resultados primarios, muerte, o tratamiento con oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional corregidas (odds ratio [OR] de 0.80 [IC 95% 0.58-1.12]). Como era de esperarse el grupo con CPAP usó significativamente menos surfactante y empleó menos tiempo de VM; así también, el grupo de infantes estabilizado con CPAP requirió de menos esteroides posnatales para la enfermedad pulmonar crónica, sin embargo presentó significativamente más neumotórax (9.1% versus 3.0%), cabe mencionar que en este estudio se utilizó presión de CPAP a 8cm de H₂O.⁷

En el estudio SUPPORT los investigadores no encontraron diferencias en los resultados primarios de mortalidad o enfermedad pulmonar crónica (OR 0.95 [IC 95% 0.85-1.05]). Y de acuerdo a los hallazgos encontrados en el estudio COIN, los pacientes que utilizaron CPAP en la sala de partos recibieron menos surfactante, emplearon menor tiempo de VM y recibieron menos esteroides posnatales. El aumento en el número de pacientes con neumotórax observado en el estudio COIN no fue notado en este estudio, posiblemente a que la presión inicial empleada en el CPAP fue menor (5cm H₂O).^{8,9}

El estudio VON DRM tampoco hubo diferencia entre los resultados primarios de mortalidad o DBP a las 36 semanas de gestación corregidas entre el grupo

manejado con CPAP y aquellos tratados con el manejo convencional (RR 0.83 [IC 95% 0.64-1.09]). Así mismo no hubo diferencia estadísticamente significativa sobre la mortalidad y otras complicaciones de la prematurez.^{9,12}

Un metaanálisis realizado por Rojas y colaboradores en el año 2012 evaluó el uso de surfactante profiláctico versus el uso de surfactante como tratamiento en pacientes con SDR ya establecido en recién nacidos muy prematuros con riesgo de SDR. En este estudio, aunque el uso temprano de surfactante profiláctico en infantes con riesgo de desarrollar SRD comparado con el grupo al que se le aplicó surfactante selectivamente por SDR ya establecido, se demostró una disminución en el riesgo de fuga aérea y mortalidad, grandes estudios recientes reflejan que la práctica actual (que incluye la gran utilización de esteroides prenatales y el uso de rutina de CPAP durante la estabilización al nacimiento) no sustentan esas diferencias y demuestran un menor riesgo de enfermedad pulmonar crónica o muerte cuando se usa la estabilización inicial con CPAP y aplicación selectiva de surfactante a los infantes que requieren de intubación endotraqueal.^{9,13}

Un metaanálisis dos estudios (SUPPORT y VON DRM) incluida en la revisión de Rojas y colaboradores demuestran un aumento en el riesgo de mortalidad o DBP asociada con el uso de surfactante profiláctico cuando es comparada con la estabilización inicial con CPAP y uso selectivo de surfactante (n=1744) (DR 0.06 [IC 95% 1.02-1.24], RD 0.06 [IC 95% 0.01-0.10]).^{9,13}

En el estudio realizado por Rojas y colaboradores se incluyeron recién nacidos prematuros de entre 27 y 31 semanas de gestación con evidencia de dificultad

respiratoria y tratados con oxígeno suplementario en la sala de partos y se determinó si la administración temprana de surfactante sin uso de ventilación mandatoria intermitente mejora los resultados y disminuye la necesidad de VM. El grupo tratado (n= 141) se trató con oxígeno suplementario en la sala de partos y se intubó en la primera hora de vida para aplicación temprana de surfactante con extubación inmediata a presión positiva nasal continua en la vía aérea versus la utilización de presión positiva nasal continua de la vía aérea únicamente (grupo control n=138). Se encontraron diferencias significativas en cuanto a la necesidad de VM, siendo más baja en el grupo tratado comparado con el grupo control (26% vs 39% [RR 0.69; IC 95% 0.49-0.97]) y en la fuga aérea (neumotórax e enfisema intersticial) menos frecuentemente en el grupo con tratamiento comparado con el grupo control (2% vs 9% [RR 0.25; IC 95% 0.07-0.85]). No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad (RR 1.0; IC 95% 0.48-2.05), DBP (RR 0.84; IC 95% 0.66-1.05), hemorragia intraventricular grado III o IV (RR 0.71; IC 95% 0.12-4.16) y leucomalacia periventricular (RR 0.35; IC 95% 0.01-8.64).^{1,13}

La probabilidad de éxito en prematuros extremos aumenta a mayor edad gestacional y peso al nacer. Ammari y colaboradores observaron que el CPAP fue exitoso en 76% de los neonatos con peso menor de 1,250g y en 50% con peso menor a 750g. De los neonatos con peso al nacer menor de 700g, el 73% recibieron apoyo inicial con CPAP siendo exitoso en el 33%. En el grupo de 800 a 899g, el 91% iniciaron CPAP y fue exitoso en el 84%. La gravedad inicial de la dificultad respiratoria (gradiente alveolo/arterial de oxígeno) es un factor adverso

en el éxito del CPAP. Sin embargo, los autores observaron que varios indicadores de gravedad fueron pobres predictores de falla de CPAP.¹⁴

Un estudio randomizado demostró que los recién nacidos menores de 30 semanas de edad gestacional con SDR que no requieren de VM tienen mejores resultados a corto plazo si el surfactante se administra inmediatamente a la colocación del CPAP que cuando el paciente ya se encuentra en VM. De hecho a los 7 días de vida, ningún paciente a quien se le administró surfactante cuando se encontraba en CPAP, pero el 43% de los pacientes a quienes se les administro cuando se encontraban en VM continuaban aún con ventilación mecánica. Por lo que el método de asistencia respiratoria llamado INSURE disminuye la necesidad de VM, la duración de la terapia respiratoria y el suplemento con oxígeno, además de la administraciones de surfactante y la duración de la estancia hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).¹⁵

En 1992 en un Hospital Danés, Verder y colaboradores describieron la estabilización inicial con CPAP con un nuevo enfoque llamado INSURE (Intubar, Surfactante y Extubar) en la que se administró una dosis inicial de surfactante antes del curso de la enfermedad, esta estrategia parecía más deseable para revertir los datos de SDR usando una sola dosis de agente tensoactivo. Los resultados reportaron una disminución en la necesidad de repetir la dosis de surfactante, en los requerimientos de oxígeno y en la necesidad de continuar con VM en los pacientes tratados de manera temprana.^{9,10,11}

La técnica INSURE, es efectiva en la reducción de la necesidad de VM, la duración del soporte respiratorio y la necesidad de aplicación de surfactante en RNPT con SDR. Sin embargo, a pesar de los beneficios, la técnica INSURE falla en evitar la VM en algunos pacientes.^{16,17}

En diversos estudios se ha encontrado que la cafeína puede ser efectiva en evitar falla a la extubación cuando se administra al menos 24 horas previas a la extubación o dentro las siguientes 6 horas después de una extubación no programada, sin embargo no cuenta con una indicación precisa en casos en donde se administra por técnica INSURE.¹⁸

En un estudio realizado por Brix y colaboradores en el año 2012, se evaluaron 219 prematuros menores de 32 semanas de gestación que habían sido tratados con surfactante con técnica INSURE. De esos pacientes 96 fueron tratados con técnica INSURE y 123 necesitaron de VM prolongada. Los recién nacidos tratados con la técnica INSURE tuvieron una media de edad gestacional de 29 semanas de gestación con una mediana de peso al nacimiento de 1,158gr. Los resultados encontrados sugieren un incremento en el riesgo de falla al INSURE en recién nacidos menores de 28 semanas de gestación (OR 3.4; IC 95% 1.3-9.1) y el APGAR menor de 10 a los 5 minutos (OR 2.8; IC 95% 1.1-7.7), sin encontrar diferencias tomando en cuenta el peso menor de 1,000gr al nacimiento (OR 1.4; IC 95% 0.5-3.6).¹⁹

Dani y colaboradores en el año 2010 estudiaron una cohorte de 125 pacientes con edad gestacional menor de 30 semanas y los dividieron en tres grupos: 1)

pacientes que requirieron VM desde la sala de partos; 2) Pacientes con respiración espontánea que fueron tratados solo con CPAPn; 3) recién nacidos que fueron tratados con la técnica INSURE. A pesar de la baja edad gestacional, se encontró que sólo el 24% requirió de VM, 60% recibió técnica INSURE y el 16% solo fue tratado con CPAPn. Como era de esperarse, los infantes que requirieron de VM tuvieron menor frecuencia de aplicación de esteroides prenatales, tuvieron una menor edad gestacional y peso al nacer así como una mayor incidencia de hemorragia intraventricular, mortalidad y morbilidad + DBP que los otros dos grupos. En el grupo INSURE, el 91% de los pacientes fueron exitosamente tratados con este método. Los pacientes del grupo exitoso tuvieron menor severidad de SDR lo cual se evidencio por el menor requerimiento de FiO_2 (fracción inspirado de oxígeno), elevada relación pO_2/FiO_2 y relación arterio/alveolar de oxígeno (a/ApO_2) y una menor necesidad de reaplicación de surfactante que los pacientes en quienes no fue exitoso (fallo). Por otra parte, demostraron una baja incidencia de sepsis y neumotórax, menor mortalidad y menor estancia en la UCIN. Múltiples análisis de regresión logística demostraron que el bajo peso menor de 750gr (RR 2.77, IC 95% 1.26-6.14), pO_2/FiO_2 menor de 218 (RR 1.88, IC 95% 1.26-2.80) y un a/ApO_2 menor de 0.44 (RR 2.01, IC 95% 1.33-3.03) en el primer análisis gasométrico fueron factores de riesgo independientes para la falla al INSURE en estos pacientes. La sensibilidad y especificidad fue de 57% y 79% para el peso al nacimiento, 86% y 54% para la pO_2/FiO_2 , y 86% y 49% para la a/ApO_2 , respectivamente. La falla al INSURE fue definido como la necesidad de VM en las siguientes 72 horas del tratamiento (pH

<7.20, pO₂ <50mmHg con Fio₂ >0.50, pCO₂ >65mmHg o apneas repetidas que hayan requerido de ventilación con bolsa-mascarilla). Así mismo, demostraron que el tratamiento con INSURE es seguro y puede repetirse con la finalidad de evitar la VM, sin encontrar diferencias en los resultados en pacientes con una o múltiples aplicaciones de la técnica INSURE.²⁰

En otro estudio realizado por Gharehbaghi y colaboradores, se evaluaron los factores de riesgo para la falla a la administración de surfactante mediante la técnica INSURE. Los recién nacidos que fueran intubados durante su estabilización inicial fueron excluidos así como también los recién nacidos con malformaciones congénitas y asfixia. La presión utilizada en el CPAP fue de entre 4-6 cm H₂O. Los neonatos se dividieron en dos grupos: falla al INSURE e INSURE efectivo dependiendo si hubo o no la necesidad de intubar para el inicio de la VM. De los 147 neonatos incluidos en total, 45 (30.6%) requirieron de IOT en las siguientes 72 horas a la administración de surfactante (grupo de falla). La media de peso al nacer y edad gestacional en el grupo de falla fue de 1,342 ± 545 gramos y 28.7 ± 2.9 semanas respectivamente y estuvieron significativamente más bajos que el grupo con éxito (1,688 ± 472gr y 31.22 ± 2.2 semanas, respectivamente; p<0.001). La puntuación de Apgar al minuto y a los 5 minutos fueron significativamente más bajos en el grupo con falla que en el exitoso (5.7 ± 2.1 y 7.5 ± 1.3 vs. 7.6 ± 1.5 y 8.8 ± 1, respectivamente; p <0.001). La gravedad del SDR fue 8.8 ± 1 en el grupo con falla y 7.1 ± 1.3 en el grupo con éxito (p<0.001). La necesidad de dosis repetidas de surfactante en el grupo con falla fue mayor que el grupo con éxito (OR 8.24, IC 95% 3.10-21.86). La presencia de conducto

arterioso (OR 3.42, IC 95% 1.46-8.01, $p=0.003$) y hemorragia intraventricular (OR 4.56, IC 95% 1.90-0.93; $p<0.001$) fueron significativamente más comunes en el grupo con falla al INSURE. Por lo que, los prematuros con más bajo peso al nacimiento y edad gestacional menor así como con SDR severo por hallazgos radiológicos tuvieron mayor falla al INSURE. Por otro lado, la necesidad de dosis repetidas de surfactante, transfusión de paquete globular, persistencia del conducto arterioso y hemorragia intraventricular fueron también más comunes en el grupo con falla al INSURE.²¹

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, que incluyó a todos los Recién nacidos vivos con peso al nacimiento menor o igual a 1500g, nacidos en el INPer, durante el periodo comprendido del 1º de Marzo de 2011 a 31 de Marzo de 2014. Los datos se obtuvieron a partir del expediente clínico, con el que se obtuvo la historia clínica y la evolución del recién nacido hasta su egreso. Los criterios de inclusión fueron pacientes que iniciaron CPAP temprano (al inicio de datos clínicos de dificultad respiratoria), y que persistieron con dificultad respiratoria y/o $FiO_2 >40\%$, con sospecha clínica o radiológica de SDR, manejados con administración intra-traqueal de Surfactante (Poractant alfa a dosis inicial de 200 mg/kg de fosfolípidos) mediante técnica INSURE en las primeras 24 horas de vida.

Los criterios de no inclusión, fueron: Apgar <3 a los 5 minutos, necesidad de intubación durante la reanimación, diagnóstico de malformación congénita mayor o expediente clínico incompleto.

Para fines de nuestro estudio la técnica INSURE se definió como: Estrategia utilizada para la administración de surfactante en pacientes con respiración espontánea en los que se realiza:

1. Intubación electiva
2. Administración de surfactante
3. Extubación para continuar asistencia para continuar asistencia con CPAP nasal
(Duración de la ventilación mecánica <1 hora)

La falla a la técnica INSURE se definió como: Reintubación con requerimiento de Ventilación mecánica en las 72 horas posteriores a la aplicación de Surfactante.

Se revisaron también los antecedentes maternos de patología asociada al embarazo y la morbilidad asociada durante la estancia hospitalaria de los pacientes.

Para el análisis de datos, utilizamos el paquete estadístico SPSS versión 20.0. La caracterización de la población se utilizó estadística descriptiva mediante tablas de frecuencia, medidas de tendencia central y tasas de prevalencia. Para realizar el análisis entre grupos, utilizamos en las variables continuas con distribución normal t de Student y para determinar el riesgo de morbilidad neonatal se empleó el parámetro de razón de momios (Odds Ratio), con intervalo de confianza del 95%, y para las variables sin distribución normal, se reportaron medianas y rangos y pruebas no paramétricas, con U de Mann Whitney. Las diferencias que fueron consideradas significativas con un valor de $p < 0.05$ y fueron incluidas en un modelo de regresión logística para controlar el efecto de posibles factores confusores, con el cálculo de OR ajustado con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

El total de pacientes prematuros que nacieron en el período de estudio con un peso menor a 1500 gramos fue de 790, de los que se le aplicó surfactante a 370. La técnica INSURE fue utilizada en 183 pacientes, lo que representa el 49.4% de las aplicaciones. Del total de pacientes a quienes se le aplicó surfactante con técnica INSURE (183), el 61.2% (112) tuvieron éxito y el 38.8% (71) tuvieron falla. Las características demográficas de la población estudiada se observa en el cuadro II.

En el grupo de estudio (INSURE), la media de peso en el grupo con éxito fue de 1133 ± 222 g, mientras que en el grupo con falla al INSURE fue de 1018 ± 223 g. La edad gestacional para el grupo con éxito fue de 30.0 ± 2.1 semanas, mientras que en el grupo con falla a la técnica fue 29.0 ± 2.4 semanas, siendo en ambas variables estadísticamente significativas. Los pacientes que recibieron esquema completo de esteroides prenatales fue similar en ambos grupos (22 en el grupo de éxito y 20 en grupo con falla).

El total de recién nacidos en quien la madre cursó con preclampsia fue de 37, lo que representa el 20.2%, con una distribución similar en ambos grupos, seguido de diabetes materna en 27 pacientes del grupo con éxito (24%) y 14 (19%) en el grupo con falla. Cuadro II.

Las características en la reanimación, como el requerimiento de presión positiva, reanimación avanzada y Apgar a los 5 minutos fueron similares en ambos grupos, sin embargo se encontró una diferencia estadísticamente significativa en un mayor

grado de dificultad respiratoria (calificación de Silverman a los 10 minutos de vida) en el grupo de falla al procedimiento INSURE. Cuadro III.

En cuanto a las características para la administración de surfactante, el tiempo en minutos de vida a los que se aplicó fue mayor en el grupo con éxito (79 ± 13.8) vs 52.3 ± 10.0 en el grupo con falla, sin una diferencia significativa ($p 0.156$). El tiempo utilizado para la aplicación del surfactante fue similar en ambos grupos ($p 0.38$). En ningún paciente se reportó alguna complicación durante la administración de surfactante mediante técnica INSURE. El modo ventilatorio predominante al cual se extubaron los pacientes fue el CPAP burbuja con un total de 171 (93.4%), la distribución fue similar en ambos grupos (92 vs 95%). El promedio de presión aplicada en el CPAP fue 5.0 en ambos grupos. La impregnación con xantinas fue de 79.5% ($n=89$) en el grupo con éxito vs 83.1% ($n=59$) en el grupo con falla ($p 0.054$), siendo el promedio de horas posteriores al INSURE de dicha impregnación 1.29 ± 3.42 en el grupo con éxito vs 4.82 ± 17.7 en el grupo con falla ($p 0.042$).

En el Cuadro V. se muestra la evolución respiratoria posterior al INSURE en ambos grupos. El promedio de días en ventilación mecánica fue de 3.24 en el grupo con éxito versus 7.28 en el grupo con falla ($p 0.001$). En el grupo con falla al INSURE los días de oxígeno y presencia de DBP fue de 46.2 ± 32 y 77.5% respectivamente versus 33.1 ± 27 y 52% en el grupo con éxito. El resto de las características de la evolución respiratoria posterior al INSURE se reporta en la cuadro V.

La causa más frecuente de falla al INSURE fueron las apneas con un 35.2% (n 25), seguido de atelectasia con un 22.5% (n 16) y acidosis respiratoria. Cuadro VI.

Así mismo se encontró una gran variabilidad en el tiempo de aplicación de metilxantinas (medido en horas) posterior al procedimiento INSURE. Por lo que se realizó un análisis multivariado con regresión logística, entrando al análisis para predicción de falla ó éxito al INSURE: menor peso al nacer (p 0.002) OR ajustado 1.002 (IC 95% 1.001 ,1.004) con horas transcurridas para la impregnación con metilxantinas (p 0.052) OR 0.930 (IC 95% 0.65, 1.001) posterior al INSURE menor edad gestacional (p 0.003) OR ajustado 1.28 (IC95% 1.087, 1.516) con el número de horas transcurridas para la administración de xantinas (p 0.051) con OR 0.931 (IC 95% 0.867, 1.000). (Figuras 1 y 2)

Se registró también la morbilidad asociada durante la estancia hospitalaria, siendo la sepsis neonatal la principal con 124 casos (67.7%), seguido de DBP con 114 (62.2%). Cuadro VII.

DISCUSION

De acuerdo con Dani y colaboradores¹⁵, el método de asistencia respiratoria INSURE disminuye la necesidad de ventilación mecánica; en nuestro estudio se reporta un mayor número de días de ventilación mecánica en los pacientes con fracaso al INSURE con una media de 7.28 vs 3.24 días en los pacientes en quien el procedimiento fue exitoso, una diferencia estadísticamente significativa (p de 0.001).

El porcentaje de falla a INSURE varía ampliamente de acuerdo a la literatura, existiendo reportes de entre un 9 a 50% de acuerdo a las diferentes poblaciones y criterios de falla utilizados^{15,16}; en nuestro estudio se reporta un porcentaje de falla a la técnica de un 38.8%, tomando como criterio de falla la necesidad de intubación en las siguientes 72 horas a la aplicación del surfactante. Estos datos son mayores al mismo estudio reportado por Dani en el que se reportó una falla del 18.3%, a pesar de que el tiempo de vida al que se aplicó el surfactante fue similar en ambos estudios con 2 a 2.5 horas en promedio; sin embargo cabe mencionar que en el estudio realizado por Dani, la media de peso al nacimiento fue mayor (1,201g) lo cual apoya nuestros hallazgos en donde se encontró un mayor peso al nacimiento en el grupo con éxito al INSURE, con una media de peso de 1133 g vs 1018g del grupo con falla, que aunque es una diferencia de peso de aproximadamente de 115 gramos, es estadísticamente significativa (p

0.001) y que puede explicar porque en nuestro estudio se presentó un mayor porcentaje de pacientes con falla al INSURE.

Otra posible explicación al mayor porcentaje de pacientes con falla al INSURE, además del menor peso de nuestros pacientes, es una baja aplicación de esteroides prenatales, debido a que sólo un 5.8% de nuestros pacientes contaban con el esquema completo, comparado contra 80 a 95% publicado en la mayoría de los estudios que comparan el método INSURE vs. Intubación con administración de surfactante y continuar ventilación mecánica.^{8,22}

Brix y colaboradores¹⁹ en el 2012, reportaron que los pacientes con mayor riesgo de falla al INSURE son los menores de 28 semanas de gestación OR 3.4 (IC 1.3, 9.1) y los que tuvieran Apgar menor de 10 a los 5 minutos OR 2.8 (IC 1.1, 7.7), sin encontrar diferencia en los pacientes con peso al nacimiento menor a 1000 gramos. Algunas variables, como el Apgar a los 5 minutos, difieren a los encontrado en nuestro estudio, en donde no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p 0.848); sin embargo nosotros encontramos una diferencia estadísticamente significativa (p 0.030) en mayor grado de dificultad respiratoria a los 10 minutos de vida, en los pacientes con falla al INSURE.

Así mismo la menor edad gestacional, de acuerdo a lo encontrado por Brix¹⁹, es un factor de riesgo para tener falla al INSURE; en el presente estudio, se reporta

una edad gestacional de 30 semanas en el grupo con éxito con respecto al grupo con falla en donde se reporta una edad gestacional promedio de 29 semanas, una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.006$). En nuestro estudio, como ya se mencionó previamente, el peso al nacimiento fue un factor de riesgo asociado a la falla al INSURE, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$), lo cual no se encontró en el estudio reportado por Brix, sin embargo en este estudio la media de peso al nacer fue mayor (1158 gramos).

De acuerdo a múltiples referencias, la técnica INSURE (exitosa), disminuye los días de oxígeno suplementario; nosotros encontramos, que el tiempo en días de administración de oxígeno fue menor (33.1 días) en el grupo con éxito al INSURE que en el grupo con falla (46.2 días), una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.004$), sin embargo no se encontró una diferencia significativa en los días de estancia intrahospitalaria, sepsis, persistencia del conducto arterioso, hemorragia intraventricular, retinopatía y muerte entre ambos grupos.

En la frecuencia de falla a la técnica INSURE, nosotros reportamos un 38.8% de falla, un porcentaje menor al reportado por Morley⁷ en el año 2008, con un 46% de falla a CPAPn, que requirió ventilación mecánica en los siguientes 5 días. Sin embargo en el estudio de Rojas 2009¹, se reporta una falla del 26%, con necesidad de ventilación mecánica, aunque el peso promedio en dicho estudio fue mayor al nuestro con 1293 gramos vs. 1018 gramos promedio en nuestro grupo con falla al INSURE.

Como causas de falla, encontramos principalmente apneas hasta en un 35.2%, y Atelectasia en 22.5%, lo cual llama la atención debido a que al analizar los datos encontramos también que en los pacientes que tuvieron mayor falla al INSURE pasaron más horas para la impregnación con metilxantinas, posteriores a la aplicación del surfactante. Por lo que se se realizó una Regresión Logística, entrando al análisis para predicción de falla ó éxito al INSURE: menor peso al nacer, menor edad gestacional y el número de horas transcurridas para la administración de xantinas.

En la mayoría de los estudios^{1,7}, los pacientes son impregnados con metilxantinas (Morley 84%, Rojas 100%); nosotros reportamos un uso de 80.8%, y aunque no existe una guía para su administración, es una recomendación para disminuir el riesgo de falla a la extubación debido a que recientemente se ha demostrado que en los recién nacidos prematuros extremos su uso temprano se asocia con una menor frecuencia de DBP.¹²

CONCLUSIONES

En nuestro estudio se encontró un incremento del riesgo de falla al procedimiento INSURE con una menor edad gestacional, un menor peso al nacimiento, así como una tendencia a falla con el mayor número de horas transcurridos para la administración de la dosis de impregnación de metilxantinas posterior al procedimiento. La falla al procedimiento, se asoció con una mayor morbilidad respiratoria, principalmente con Displasia Broncopulmonar.

REFERENCIAS

- 1.- Rojas M, Lozano J, Rojas X, Laughon M, Bose C, Rondon M, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2009;123:137-142.
- 2.- Jobe A, Bancalari E. Bronchopulmonary displasia. NICHD-NHLBI-ORD Workshop. *Am J Resp Crit Med* 2001;163:1723-1729.
- 3.- Bancalari E, Claure N, Sosenko L. Bronchopulmonary displasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in Neonatology* 2003;8:63-71.
- 4.- Kinsella J, Greenough A, Abman S. Bronchopulmonary dysplasia. *The lancet* 2006;367:1421-1431.
- 5.- Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteri for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:164-170.
- 6.- Gasque J. Displasia Broncopulmonar. *Revista Mexicana de pediatria* 2010;77:27-37.
- 7.- Morley C, Davis P, Doyle L, et al. Nasal cpap or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358:700-708.
- 8.- Finer N, Carlo W, Walsh, et al. Early cpap versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1970-1979.

9.- Pfister R, Soll R. Initial respiratory support of preterm infants. Clin Perinatol 2012;39:459-481.

10.- Bohlin K, Jonsson B, Gustafsson A, Blennow M. Continuous positive airway pressure and surfactant. Neonatology 2008;93:309-315.

11.- Pfister R, Soll R. Initial respiratory support of preterm infants. Clin Perinatol 2012;39:459-481.

12.- Dunn M, Kaempf J, Klerk A, Klerk R, Reilly M, Howard D, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. Pediatrics 2011;128:1069-1076.

13.- Rojas M, Morley C, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Sys Rev 2012;(3):CD000510.

14.- Osorno L. Current role of –and new evidence for- continuous positive airway pressure in respiratory distress syndrome. Bol Med Hosp Infant Mex 2012;69:422-430.

15.- Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli F. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants < 30 weeks' gestation. Pediatrics 2004;113:560-563.

16.- Dani C, Corsini L, Poggi C. Risk factors for intubation – surfactant – extubation (insure) failure and multiple insure strategy in preterm infants. *Early Hum Dev* 2012;10:1-2.

17.- Engle W. Surfactant – replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008;121:419-432.

18.- Picone S, Bedetta P. Caffeine citrate: when and for how long. A literature review. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2012;25:11-14.

19.- Brix N, Sellmer A, Jensen M, Henriksen T. Predicting failure of the intubation – surfactant – extubation procedure in very preterm infants. *Arch Dis Child* 2012;97:503-539.

20.- Dani C, Corsini I, Bertini G, Fontanelli G, Pratesi S, Rubaltelli F. The insure method in preterm infants of less than 30 weeks' gestation. *J matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1024-1029.

21.- Gharehbaghi M, Peirovifar A, Ghojazadeh M. Risk factors contributing to the failure of surfactant administration with insure method. *J Pioneer Med Sci* 2014;4:55-59.

22.- Gupta S, Sinha S, Tin W, et al. A randomized controlled trial of post-extubation bubble continuous positive airway pressure versus infant flow driver continuous positive airway pressure in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2009;154:645-650.

ANEXOS

Cuadro I. Definición de Displasia broncopulmonar. Criterios diagnósticos

Edad gestacional	< 32 semanas	>32 semanas
Definición DBP	A las 36 semanas o al alta a su casa, lo que ocurra primero Tratamiento con oxígeno mayor de 21% por más de 28 días	>28 días pero < a 56 días de edad postnatal o al alta a su casa, lo que ocurra primero. Tratamiento con oxígeno mayor de 21% por más de 28 días
DBP Leve	Respiración al aire ambiente a las 36 SDG o al alta lo que ocurra primero	Respiración al aire ambiente a las 56 días o al alta lo que ocurra primero
DBP Moderada	Oxígeno < 30% a las 36 SDG o al alta lo que ocurra primero	Oxígeno < 30% a los 56 días o al alta lo que ocurra primero
DBP Grave	Oxígeno > 30% a las 36 SDG o al alta lo que ocurra primero	Oxígeno > 30% a los 56 días o al alta lo que ocurra primero

Adaptado de NICHD/NHLBI/ORD Workshop Summary. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1723-1729.

Cuadro II. Características Demográficas

Variable	Éxito INSURE n= 112 (61.2%)	Fracaso a INSURE n= 71 (38.8%)	p
Género masculino	65 (58)	41 (57.7)	0.969
Peso	1133 ± 222	1018 ± 223	0.001
Edad gestacional	30.0 ± 2.1	29.0 ± 2.4	0.006
RCIU	28 (25)	24 (33.8)	0.198
Esteroides prenatales	22 (19.6)	20 (28.2)	0.181
RPM >18 horas	18 (19.4)	6 (9.4)	0.088
Preclampsia	18 (16.1)	19 (26.8)	-
Diabetes materna	27 (24.1)	14 (19.7)	-
Corioamnioitis	7 (7.5)	11 (17.2)	0.062

RCIU: Retraso en el crecimiento intrauterino.

Cuadro III. Características en la reanimación

Variable	Éxito INSURE n= 112 (61.2%)	Fracaso a INSURE n= 71 (38.8%)	p
Presión positiva	37 (33)	31 (43.7)	0.147
Reanimación avanzada	8 (7.1)	7 (9.9)	0.359
Apgar a los 5 minutos*	Mediana 9 (Min 4 – Max 9)	Mediana 9 (Min 7- Max 9)	0.881
Grado de dificultad respiratoria (Silverman- Andersen) a los 10 minutos*	Mediana 2.5 (Min 0 – Max 4)	Mediana 3 (Min 0- Max 6)	0.030

*Apgar y Silverman expresado con mediana y analizado con U de Mann Whitney.

Cuadro IV. Administración de surfactante

Variable	Éxito INSURE n= 112 (61.2%)	Fracaso a INSURE n= 71 (38.8%)	p
Tiempo de vida al que se aplicó el surfactante (minuto)	79 ± 13.8	52.3 ± 10.09	0.156
Tiempo utilizado para la administración	2.79 ± 1.3	2.5 ± 1.1	0.38
Complicaciones durante la administración	0	0	0
Extubación a CPAP burbuja	103 (92)	68 (95.8)	0.310
Extubación a CPAP flujo variable	5 (4.5)	1 (1.4)	0.248
Extubación a CPAP pieza en T	4 (3.6)	2 (2.8)	0.570
Fio2 con la que se extuba	30.96 ± 6.1	32.8 ± 6.7	0.540
Presión aplicada en CPAP	5.02 ± 0.133	5.03 ± 0.167	0.644
Impregnación con xantinas	89 (79.5)	59 (83.1)	0.542
Horas posteriores al INSURE de la impregnación*	Mediana 0 (min 0 – Max 27)	Mediana 0 (min 0 – Max 144) 4.82 ± 17.7	0.474

CPAP: Presión positiva continua a la vía aérea.

* U Mann Whitney

Cuadro V. Evolución respiratoria posterior al INSURE

Variable	Éxito INSURE n= 112 (61.2%)	Fracaso a INSURE n= 71 (38.8%)	p
VM	Mediana 0 (Min 0 – Max 39)	Mediana 4 (Min 0 – Max 35)	0.000*
VNF	Mediana 0 (Min 0 – Max 41)	Mediana 1 (Min 0 – Max 30)	0.002*
CPAP	Mediana 6 (Min 0 – Max 62)	Mediana 7 (Min 0 – Max 39)	0.413*
PN	Mediana 5 (Min 0 – Max 96)	Mediana 8 (Min 0 – Max 113)	0.376*
Días de oxígeno	33.1 ± 27.9	46.2 ± 32	0.004
DBP	59 (52.7)	55 (77.5)	0.003
Esteroides posnatales	3 (2.7)	6 (8.5)	0.081**
Infección por atípicos	9 (8)	10 (14.1)	0.280

* U Mann Whitney

**Prueba exacta de Fisher.

VM: Ventilación mecánica. VNF: Ventilación nasofaríngea. CPAP: Presión continua de la vía aérea. PN: Puntas nasales. DBP: Displasia broncopulmonar.

Cuadro VI. Falla a INSURE y causas de falla

Falla a INSURE	N= 71 (38.8%)
Apneas	25 (35.2)
Atelectasia	16 (22.5)
Acidosis respiratoria y/o Hipoxemia (pH <7.20 CO ₂ >65 mmHg SO ₂ <85% con FiO ₂ >60%)	14 (19.7)
Dificultad respiratoria progresiva	9 (12.7)
Re-aplicación de surfactante	3 (4.2)
Enterocolitis necrozante	1 (1.4)
Neumotórax	3 (4.2)

CUADRO VII. Morbilidad asociada durante la estancia hospitalaria.

Morbilidad asociada	Éxito INSURE n= 112 (61.2%)	Fracaso a INSURE n= 71 (38.8%)	p OR (IC 95%)
Sepsis Neonatal	74 (66.1)	50 (70.4)	0.539 1,13 (0.75,1.69)
Enterocolitis Necrozante	14 (12.5)	6 (8.5)	0.392 0.752 (0.375,1.508)
Persistencia de conducto arterioso	38 (33.9)	30 (42.3)	0.256 1.23 (0.861,1.179)
- Cierre farmacológico	18 (16.1)	18 (25.4)	0.124 1.38 (0.938,2.051)
- Cierre quirúrgico	1 (0.9)	0 (0)	0.65*
Hemorragia intraventricular	11 (9.8)	13 (18.3)	0.097 1.48 (0.974,2.263)
- Grado III	3 (2.7)	4 (5.6)	
- Grado IV	3 (2.7)	1 (1.4)	
Retinopatía de la prematuridad (Estadio II)	22 (19.6) 2 (1.8)	24 (33.8) 4(5.6)	0.077 0.730
Displasia broncopulmonar	59 (52.7)	55 (77.5)	0.003
- Leve	9 (8)	10 (14.1)	
- Moderada	12 (10.7)	9 (12.7)	
- Grave	38 (33.9)	36 (50.7)	
Muerte	4 (3.6)	9 (12.7)	0.019
Días de estancia intra-hospitalaria	50.34 ± 25.13	56.5 ± 29.8	0.134 DM 4.1 días (-1.91,14.27)

* No es posible calcular OR

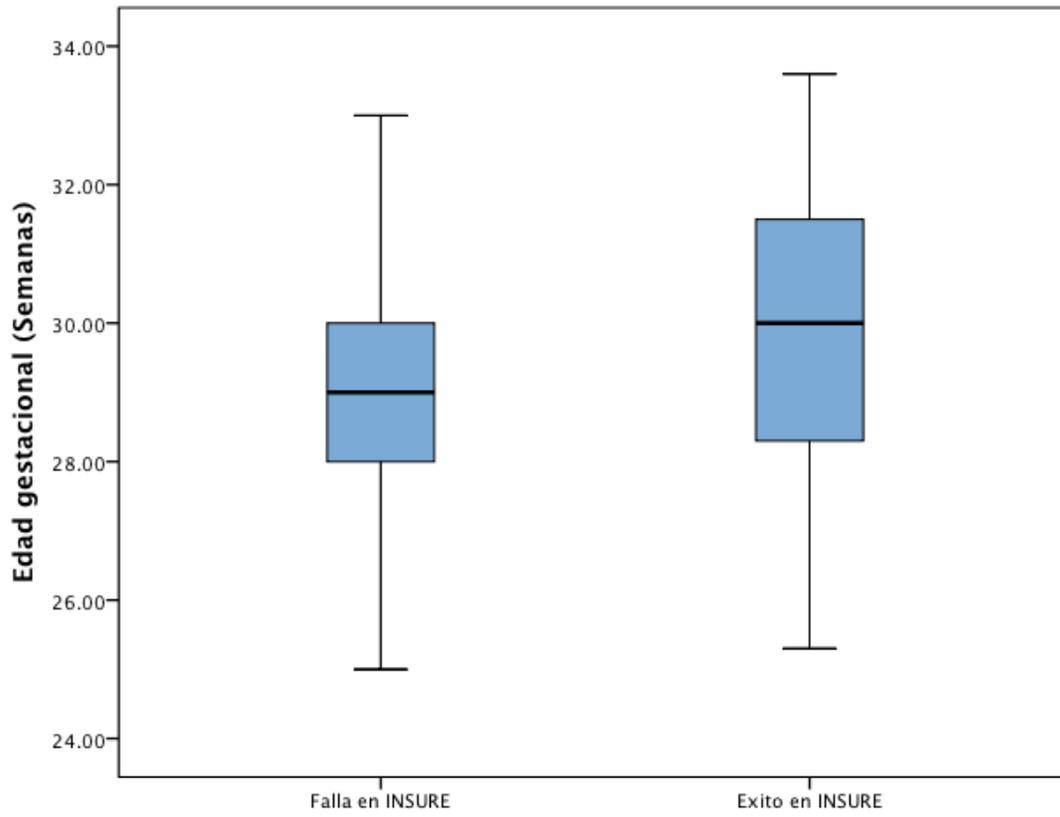


Figura 1. Diferencias de edad gestacional entre grupos

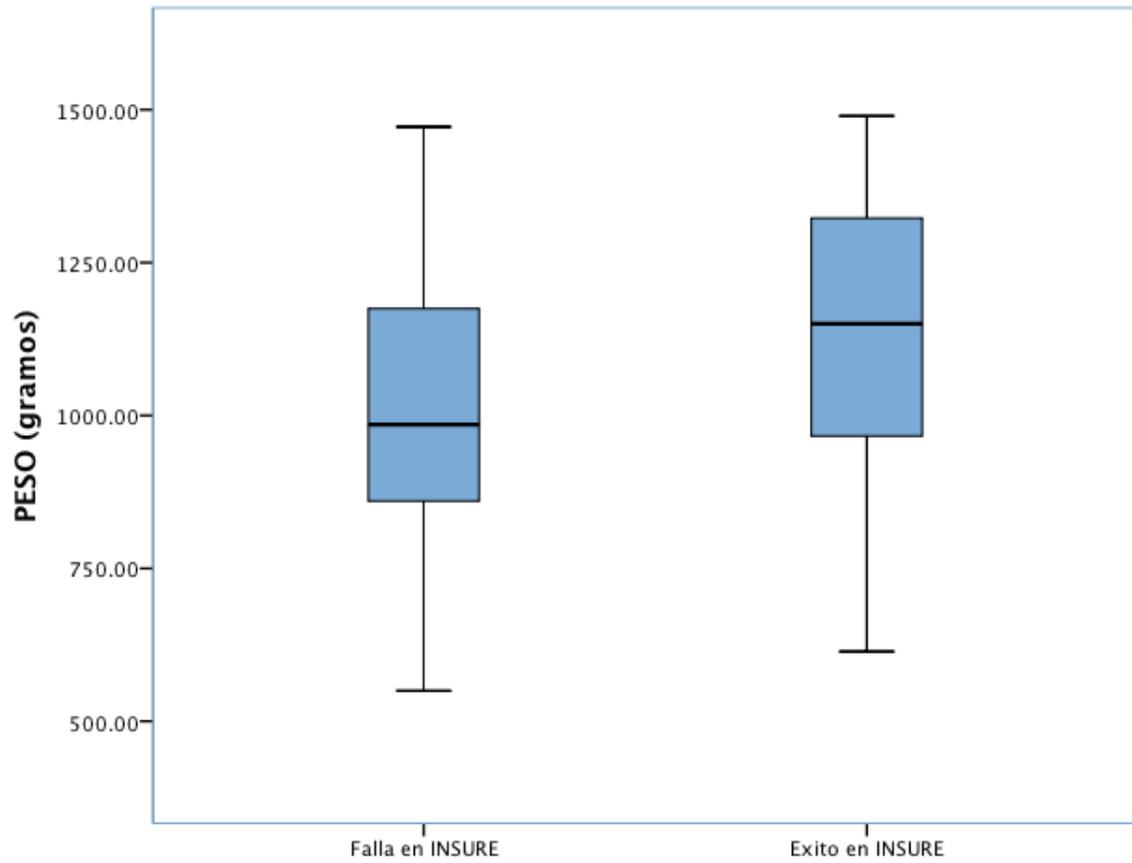


Figura 2. Diferencias de peso entre grupos