



# Enfermedad de membrana hialina: Actualización en el manejo inicial



## 3º Congreso Argentino de Neonatología

9º Jornadas Interdisciplinarias de Seguimiento del Recién Nacido de Alto Riesgo  
3º Jornada Nacional de Perinatología  
3º Jornadas Argentinas de Enfermería Neonatal  
Jornada Actualización Reanimación Cardiopulmonar Neonatal - Jornada ACoRN  
29, 30 de Junio y 1º de Julio

Cristina De Luca  
cristinadeluc@gmail.com



## Historia: SDR

**Harrison 1968:** la intubación sin presión de distensión continua disminuía la oxigenación.

Con la extubación el “quejido” espontáneo .... mejoraba la oxigenación

**Gregory 1971:** 1ª comunicación 20 PT con SDR intubados en CPAP:  
80% de sobrevida

**Avery 1987:** 1625 PT de 8 centros terciarios (observacional)

**“Universidad de Columbia tenía la menor incidencia de DBP”**

(CPAP desde SdeP en todos los PT con SDR independientemente del PN)

**1990s:** intubación y surfactante disminuyó la mortalidad. Pero a pesar de que el surfactante era una práctica con suficiente evidencia: DBP no ↓ significativamente.

(Ningún estudio tuvo grupo control aleatorizado a CPAP)

## Van Marter 2001:

Evaluó las diferentes prácticas en el manejo respiratorio e incidencia de DBP en 452 PT de 500-1000 grs

	<b>N.YORK (1) (Univ. Columbia)</b>	<b>BOSTON (2)</b>
<b>CPAP inicial</b>	<b>63%</b>	<b>11%</b>
<b>Surfactante</b>	<b>10 %</b>	<b>45%</b>
<b>ARM inicial</b>	<b>29%</b>	<b>75%</b>
<b>DBP</b>	<b>4%</b>	<b>22%</b>

**Sin diferencias → HIC, LPV, ROP, NEC**

**Dr. Wung**  
**Columbia University**



# EMH

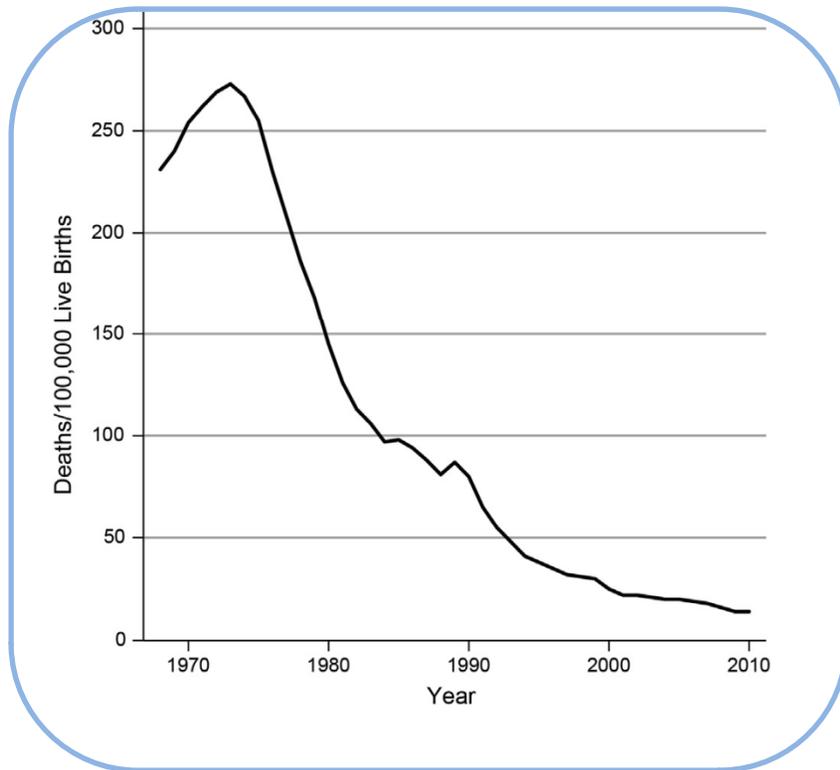
## Incidencia dependiente de la EG

26-28 sem 50%

30-31 sem 25%

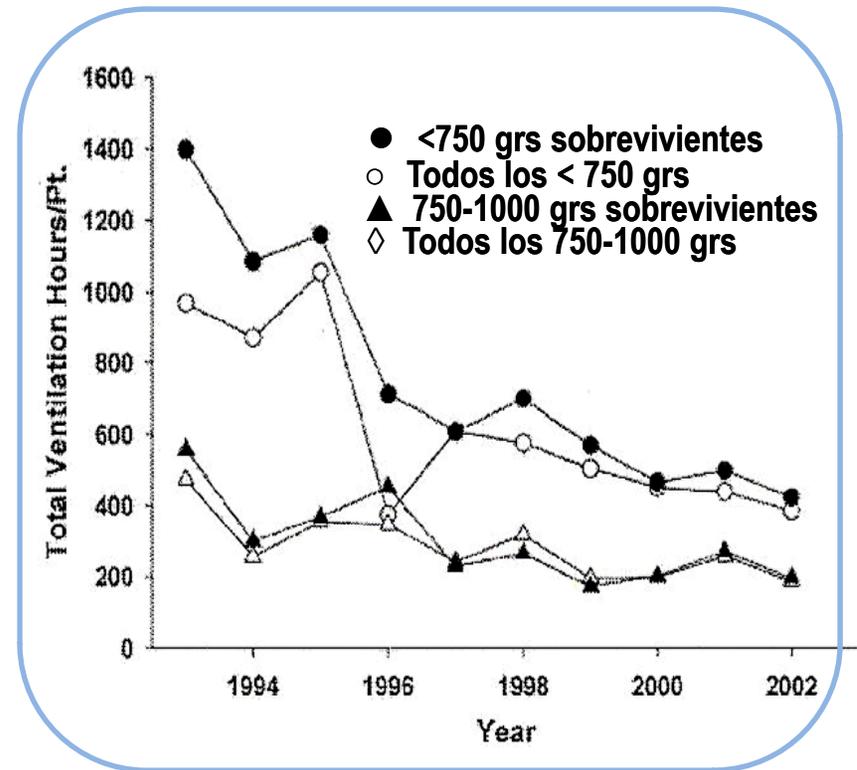
La disminución de la mortalidad por SDR coincide con la disminución ARM

### Mortalidad por SDR



Jensen, Kirpalani. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2016

### Horas en ARM



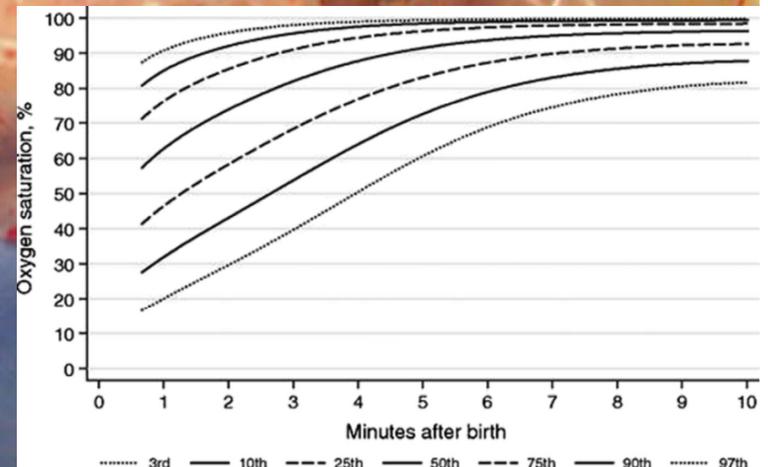
Rich,Finer . Journal of Perinatology 2003

Reanimación – estabilización

Evaluar esfuerzo respiratorio: presión y requerimiento de O<sub>2</sub>

From Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics* 2010;125:e1344.

CPAP precoz: ↓ oclusión/resistencia VA  
↑ compliance pulmonar ↑ CRF ↑ VT  
mejora ventilación/perfusión  
mejora síntesis de surfactante y edema alveolar  
↓ asincronía toracoabdominal  
↑ tono/contractilidad diafragmática



## Consideraciones en sala de partos

- Evaluar antecedentes prenatales: maduración pulmonar, RPM, sospecha de corioamnionitis, diabetes, HTA etc y **edad gestacional**
- Inmediata colocación de saturómetro (preferiblemente preductal)
- Iniciar el soporte ventilatorio con la  $< FiO_2$  (21-30%) presión distensión continua (pieza en T: Neopuff 5 cm H<sub>2</sub>O) observar la respuesta, no apresurarse a subir la concentración de O<sub>2</sub>, (saturación [P50] 5 min 90% )
- Luego de la reanimación, con ó sin VPP, es imprescindible evaluar el esfuerzo respiratorio y si tiene o no dificultad respiratoria, quejido
- Requiere oxígeno?
- **CPAP desde sala de partos evita el colapso pulmonar y cierre de la vía aérea**
- **CPAP precoz vs tardío: disminuye ARM, sin afectar mortalidad, DBP ni neumotórax** (Cochrane Database Syst Rev 2002)

**Traslado a la Unidad con  
NEOPUFF ó BCPAP  
Presión 5 cmH<sub>2</sub>O  
Mezcla aire/O<sub>2</sub>**



# Experiencia con CPAP en Columbia

(pac. manejados con CPAP ó CPAP y ventilación)

Polin et al., Semin Neonatol, 2002.

PESO Grs.	CPAP (N)	CPAP (%)	CPAP/IMV (N)	CPAP/IMV (%)	FALLECIDOS
1250-1500	123	<b>83</b>	25	17	7
1001-1250	61	70	26	30	3
751-1000	47	47	27	53	9
501-750	20	<b>26</b>	57	74	39

## Meta-análisis CPAP profiláctico/precoz vs Intubación Surfactante

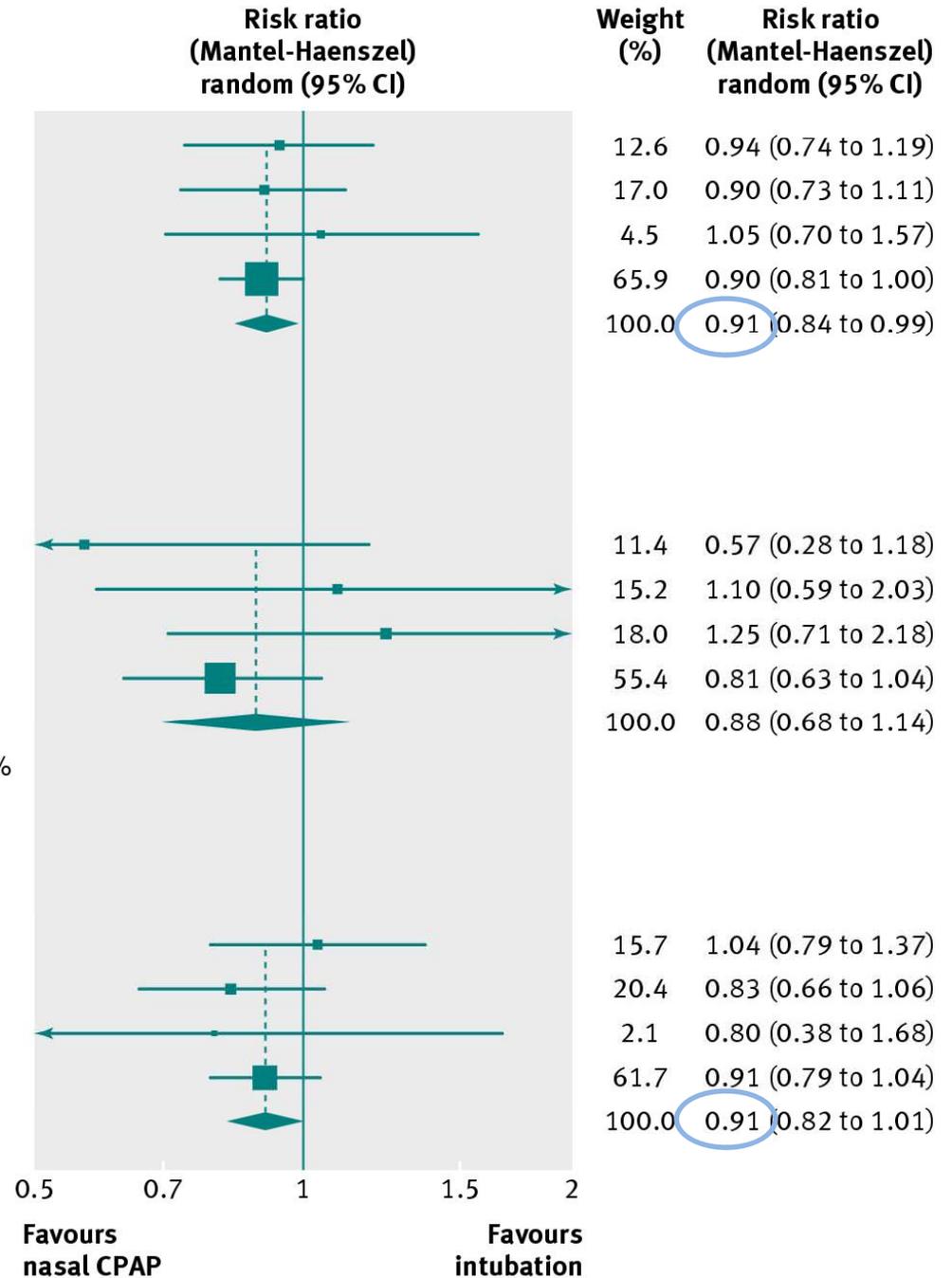
Schmolzer y col. BMJ 2013

	Morley 2008 COIN Trial	Finer 2010 SUPPORT trial	Sandri 2010	Dunn 2011 VON DRM trial	Tapia 2012 Neocosur
<b>N</b>	610	1316	208	648	256
<b>EG</b>	26.9 ± 1	26.2 ± 1.1	27±1	28.1 ± 1.1	29.8 ± 2.4
<b>Peso</b>	964 ± 212	834 ±188	967 ± 221	1053 ± 252	1196 ± 195
<b>%Muerte o DBP CPAP/ Intubación</b>	47.8/51.1	33.9/38.9	21/21.9	29.6/36.5	13.7/19.2
<b>%Escape aire CPAP/ Intubación</b>	9.1/3	6.8/7.4	4.9/9.5	4.8/5.4	3.1/5.6
<b>%Intub CPAP/control</b>	46/100	67.1/100	33/31.4	17.9/98.8	29.8/50.4
<b>%Surf CPAP/control</b>	38/77	67.1/98.9	48.5/100	14.8/98.3	27.5/46.5
<b>Umbral FiO2 fracaso CPAP</b>	60%	50%	40%	40%	60%
<b>Aleatorización</b>	Exclusión intubados	Antenatal	Postnatal	Antenatal (intub/surf/ARM intub/surf/extub)	Postnatal

Study or subgroup	No of events/total	
	Nasal CPAP	Intubation
<b>Death or BPD</b>		
Dunn 2011 <sup>9</sup>	68/223	138/425
Morley 2008 <sup>7</sup>	108/307	118/303
Sandri <sup>10</sup>	33/103	32/105
SUPPORT <sup>8</sup>	323/663	353/653
Total (95% CI)	532/1296	641/1486
Test for heterogeneity: $\tau^2=0.00$ , $\chi^2=0.60$ , $df=3$ , $P=0.90$ , $I^2=0\%$		
Test for overall effect: $z=2.10$ , $P=0.04$		

<b>Death</b>		
Dunn 2011 <sup>9</sup>	9/223	30/425
Morley 2008 <sup>7</sup>	20/307	18/303
Sandri <sup>10</sup>	22/103	18/105
SUPPORT <sup>8</sup>	94/663	114/653
Total (95% CI)	145/1296	180/1486
Test for heterogeneity: $\tau^2=0.01$ , $\chi^2=3.69$ , $df=3$ , $P=0.30$ , $I^2=19\%$		
Test for overall effect: $z=0.95$ , $P=0.34$		

<b>BPD</b>		
Dunn 2011 <sup>9</sup>	59/223	108/425
Morley 2008 <sup>7</sup>	84/287	100/285
Sandri <sup>10</sup>	11/103	14/105
SUPPORT <sup>8</sup>	229/569	239/539
Total (95% CI)	383/1182	461/1354
Test for heterogeneity: $\tau^2=0.00$ , $\chi^2=1.56$ , $df=3$ , $P=0.67$ , $I^2=0\%$		
Test for overall effect: $z=1.73$ , $P=0.08$		



# Meta-análisis CPAP profiláctico/precoz vs Intubación Surfactante

Schmolzer y col. BMJ 2013

## Conclusión

### Grupo CPAP:

- < Necesidad de intubación,
- < Requerimiento de ARM y surfactante ( $\approx 50\%$ )
- < Requerimiento de corticoides postnatales

## Meta-análisis CPAP profiláctico/precoz vs Intubación Surfactante Schmolzer y col. BMJ 2013

### Precaución:

Gran heterogenicidad en la administración de surfactante y manejo ARM

< Surf en grupo CPAP: RR 0.4 (0.23-0.70)

< ARM en grupo CPAP: RR 0.56 (0.32-0.97)

La mayoría de los estudios tenían gran adherencia a corticoides prenatales

Ningún estudio fue ciego ni usaron las mismas guías de resucitación

Ningún estudio incluyó PT de 23 sem, solo uno PT de 24 sem

No hubo análisis por subgrupos EG: diferentes criterios de estratificación (VON trial incluyó el 74% de la muestra proyectada)

Seguimiento a largo plazo: SUPPORT evaluó 918/922 cada 6 meses hasta 18-22 EGC, grupo CPAP: < sibilancias, < enfermedades respiratorias, < consultas por guardia

VON trial evaluando seguimiento a 2 años

## Meta-análisis CPAP profiláctico/precoz vs Intubación Surfactante Schmolzer y col. BMJ 2013

Muerte/DBP fue discretamente menor en el grupo CPAP como modo inicial de soporte respiratorio (29.2 vs 33.5%)

Escape de aire: no hubo diferencias significativas:

(5.7% grupo CPAP vs 6.2% grupo intub/surf )

La duración de ARM fue muy breve para poder evaluar DBP como objetivo primario

No todos los centros tenían la misma experiencia, no todos usaron el mismo sistema (CPAP), ni tenían el mismo nivel de confort ni adherencia en el soporte no invasivo (enfermería)

## **Meta-análisis CPAP profiláctico/precoz vs Intubación Surfactante**

Schmolzer y col. BMJ 2013

Los estudios fueron conducidos antes de que se estableciera qué  $FiO_2$  usar en la fase inicial de la reanimación y antes de conocer los valores normales de saturación en los primeros minutos de vida

Las variaciones en el umbral de  $FiO_2$  para definir intub/surf pueden modificar la incidencia de neumotórax y DBP

**1 /25 PT tratados con CPAP desde sala de partos podría sobrevivir sin DBP ( $O_2$  a las 36 sem)**

## Los umbrales para discontinuar CPAP fueron más bajos que los usados en Columbia

¿Por qué es tan difícil replicar los resultados de la Universidad de Columbia?

Usan CPAP desde S de P en todos los PT con SDR

Definen fracaso CPAP:

si requieren intubación antes de las 72 hs de vida

si hipoxemia con  $FiO_2 \geq 60\%$

inadecuada ventilación:  $P_h < 7.20$ ,  $PCO_2 > 65$  mmHg

apneas que requieran estimulación/bolseo

El fracaso fue más asociado a:

$\leq 750$  g ó  $< 26$  sem

- necesidad de VPP en sala de partos
- Rx tórax inicial con SDR severo (pulmón blanco)
- A-a  $DO_2 > 180$  mmHg en el primer EAB

CPAP fue exitoso en el 76% de los  $\leq 1250$  g y en el 50% de los  $\leq 750$  g

Ammari, Wung, Polin et al. Columbia University New York. 2005



# CPAP

Rápido y fácilmente aplicable,  
removible, re-conectable

Capaz de producir la presión deseada  
estable con adecuada mezcla  
aire/O<sub>2</sub> caliente y humidificado

Que ofrezca poca resistencia a la  
respiración con el < espacio muerto

Fácilmente comprendido y aceptado

Esterilizable.

Buena relación costo-efectividad

Exige un largo período de aprendizaje  
para adquirir confianza y seguridad

Exige una adecuada monitorización



Año 2004

## Control clínico para disminuir fracaso CPAP

Primera Rx: tiempo de reclutamiento, evaluar volumen pulmonar y tendencia en el requerimiento de O<sub>2</sub>

Monitorizar FR, esfuerzo respiratorio, desaparición o no del quejido

Disminuir distensión abdominal (disminuye VP, la distensibilidad pulmonar y la excursión diafragmática)

Recordar que la EMH tiende a empeorar hacia las 72 hs

Siempre se puede aumentar presión (hasta 6-7 cmH<sub>2</sub>O?)

# Composición del sistema para generar CPAP

- 1- Interfase CPAP / paciente
- 2- Generador de presión
- 3- Flujo de gases

## Generadores de presión

### Flujo variable

Infant Flow Driver  
Benveniste (jet), etc.

### Flujo continuo

Respirador Convencional  
Columna bajo agua: CPAP de burbuja (bubble: BCPAP)



**Interfases**



**Pieza binasal corta:** < resistencia al flujo, < fracaso a la extubación (Cochrane Database Rev 2008)

Debe ser la más amplia posible

No debe producir compresión sobre el tabique nasal ni en el ala de la nariz

Debe introducirse sólo lo necesario para evitar la pérdida de presión

Debe tener el mejor sistema de fijación (reproducibile, fácilmente removible para higienizar, duradero, atraumático)

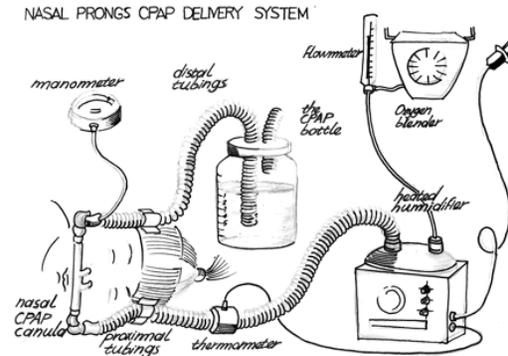
# BCPAP vs RCPAP (estudios de cohortes y observacionales)

**Soon-Lee 1998:** 10 PT,  $30,7 \pm 1.8$  sem,  
 $1350 \pm 390$  g post-extubación

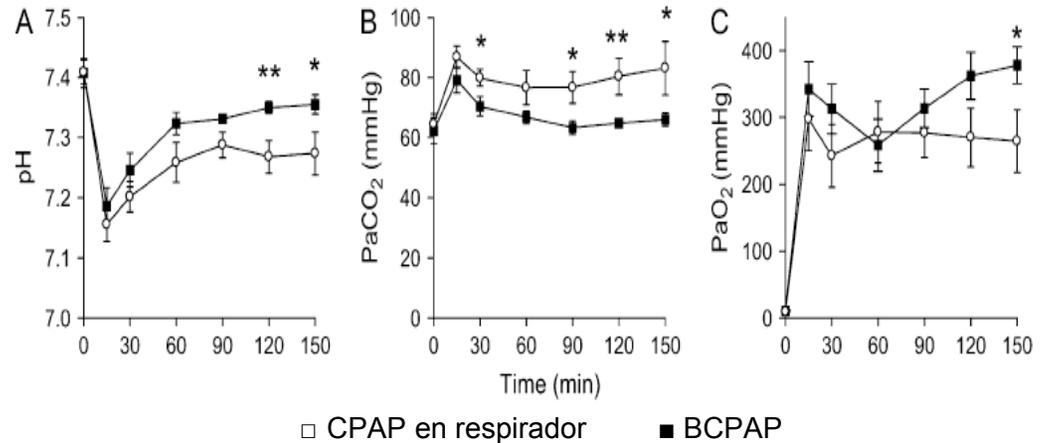
BCPAP: VM  $\downarrow$  39% ( $p < .001$ )

FR  $\downarrow$  7%

Generaría algún grado de VAF (15-30 Hz y amplitud de 2-4 cmH<sub>2</sub>O) sobre el PEEP.



**Pilow, Jobe 2007:** 34 corderos  
 BCPAP mejora la oxigenación,  
 disminuye la PCO<sub>2</sub>, mejora el VP,  
 disminuye las proteínas alveolares



**Courtney y col. 2011:** 18 PT < 1500 grs.

El trabajo de la respiración, la presión liberada y la PCO<sub>2</sub> fueron similares

No hubo cambios en la oxigenación

## BCPAP vs RCPAP (estudios de cohortes y observacionales)

**Kahn 2007:** 10 PT  $28.8 \pm 1.9$  sem  $11 \pm 7$  días (crossover)

No hubo diferencias en el trabajo de la respiración a diferentes niveles de flujo

**Pelligra 2006:** 821 PT < 32 sem estudiados en dos períodos, 1° en RCPAP 2° en BCPAP

Los PT en BCPAP < surfactante, < corticoides postnatales, < días en ARM

**Massaro 2005:** 36 PT <2000 g

< días O<sub>2</sub> en BCPAP, sin diferencias en otras variables clínicas

## BCPAP vs RCPAP (RCT)

**McEvoy 2004:** 53 PT 25 a 32 sem desde SdeP

Sin diferencias en CRF y compliance, fracaso de CPAP, uso de surf, días en CPAP, O<sub>2</sub> ni DBP

**Tagare 2013:** 57 PT Score Silverman  $\geq 4$  desde SdeP

82% en BCPAP vs 63.2% en RCPAP no requirieron ARM

## Conclusiones BCPAP vs RCPAP

Escasos RCT comparativos, con pocos pacientes en etapa aguda de EMH y con gran heterogenicidad en la aleatorización

No hay suficiente evidencia de superioridad pero fue usado en todos los RCT CPAP vs intub/surf en sala de partos (SUPPORT y VON)

Estudios in vitro con diferentes BCPAP sugieren que podría haber diferencia (todavía falta evidencia)

BCPAP es seguro y eficaz, poco costo, útil cuando son escasos los recursos (pocos respiradores)

Efficacy and safety of bubble CPAP in neonatal care in low and middle income countries:a systematic review. Martin y col. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014

- **BCPAP disminuye el soporte invasivo 40%**
- **< Fracaso BCPAP vs RCPAP (OR 0.32  $P<0.003$ )**

## **Mejoran el éxito del soporte no invasivo:**

Surfactante no invasivo  
Cafeína profiláctica/precoz

# Surfactante no invasivo

Con intubación: INSURE

Sin intubación: Surf. en orofaringe

Surf. con máscara laríngea

Surf. endotraqueal con catéter fino

Surfactante nebulizado

# INSURE.

## Intubación, SURfactante, Extubación:

Requiere medicación, la intubación continua siendo un procedimiento invasivo no exento de complicaciones y la VPP aunque por un breve período puede ser riesgosa

## INSURE/CPAP vs CPAP

	Diseño Población	Comparación	Resultados
Rojas 2009	RCT multicéntrico 279 PT 27-31.6 sem SDR y requer. de O2 Primeros 15-60 min	INSURE + CPAP vs CPAP	ARM 26 vs 39% (RR 0.69 95%IC 0.49-0.97) Neumotórax 2 vs 9% (RR 0.25 95%IC 0.66-1.05) DBP 49 vs 59% escasa diferencia (RR 0.84 95%IC0.66-1.05)
Kandraju 2013	RCT 153 PT 28-33.6 sem SDR Primeras 2 hs	INSURE + CPAP vs CPAP + surf si FiO2 > 0.5	ARM 16.2 vs 31.6% (RR 0.41 95%IC 0.19-0.91) Sin diferencia neumotórax ni DBP

# INSURE.

Meta-análisis (Isyaama 2015) 9 estudios, 1550 PT incluidos:  
INSURE vs CPAP:

**Sin diferencias en DBP/muerte, ni escapes de aire**

Aunque el número de pacientes aleatorizados fue subóptimo las estimaciones del riesgo relativo estuvieron a favor de INSURE sobre CPAP en los resultados respiratorios

Se requieren ensayos clínicos con poder adecuado para definir superioridad

## Surfactante endotraqueal con catéter fino

Aunque Verder publicó el primer estudio en 1992, recién en 2007 “Cologne Group” publica el primer estudio de factibilidad en 29 PT < 28 sem recibiendo surf endotraqueal con un catéter fino sin sedación. Comparados con 34 PT (control histórico) observaron:

< mortalidad (12 vs 35%)

< HIC grados III-IV

< enfisema intersticial

4 años más tarde.... curva de aprendizaje... confirman < mortalidad

German Neonatal Network (Kribs 2010): PT < 31 sem < 1500 g,

< ARM a las 72 hs, < DBP, < HIC ( $P < 0.001$ )

Dargaville 2013: utiliza un catéter más rígido para no usar la pinza de Magill, observando < ARM a las 72 hs, < O<sub>2</sub> en PT de 25-28 sem

# RCT LISA (Less Invasive Surfactant Application)

	Nº LISA/ EG	Control	Objetivo primario	Resultados
<b>Gopel 2011. AMV TRIAL Avoid Mechanical Ventilation</b>	65 / 26.7 -28.7 sem  LISA si FiO <sub>2</sub> > 0.3	A las 12 hs: Cualquier cuidado estándar (CPAP ó intub. con ó sin surf)	ARM ó PaCO <sub>2</sub> > 65 ó FiO <sub>2</sub> > 0.6 ó ambas por más de 2 hs entre las 25 y 72 hs de vida	ARM 36 vs 73% Días de ARM 0 vs 2
<b>Kammaz 2013 Take Care Study</b>	100/ <32 sem En CPAP si FiO <sub>2</sub> > 0.4	INSURE	Necesidad de ARM a las 72 hs	< intubación 30 vs 45% < ARM 36 vs 64 hs < hs CPAP 76 vs 116 < DBP 10.3 vs 20.2 %: <i>P</i> < 0.005
<b>Kribs 2015 Non Intubated Surf Applic</b>	107/ 23-26.6 sem En CPAP FiO <sub>2</sub> > 0.3 para sat > 83% o Silverman > 4	Intubación y ARM	Sobrevida sin DBP, necesidad de ARM	Sin diferencias DBP
<b>Mohammadizadeh 2015</b>	19/ ≤ 34 sem	INSURE	Necesidad de ARM y O <sub>2</sub>	Sin diferencias
<b>Bao 2015</b>	47/ 28-32.6 sem	INSURE	Variables fisiológicas	< CPAP y ARM

## Complicaciones LISA

Efectos adversos publicados en alrededor del 20% de los pacientes incluidos

Episodios de bradicardia y desaturación leves que respondían a PPI con máscara o TET según las circunstancias

Nauseas, tos

Reflujo de surfactante

En algunos estudios más de un 20% de los pacientes tuvieron más de un intento de introducción del catéter para instilar el surfactante

Todos estos efectos fueron dependientes de la experiencia del operador y fundamentalmente de la edad gestacional y peso

## Surfactante profiláctico vs electivo

Surfactante profiláctico o rescate precoz no disminuyó ARM (estudios CURPAP y VON)

Cochrane Database Review 2012 (incluye SUPPORT y VON)

La administración de surfactante profiláctico vs estabilización en CPAP y surfactante electivo:

**Tendencia a aumentar el riesgo de escapes de aire y muerte/DBP (RR 1.12; 95% IC 1.02-1.24)**

Recomendaciones AAP (Polin, Carlo, 2014):

La administración de surfactante en PT < 30 sem:

**Tendencia a aumentar DBP (RR 1.13; IC 1.00-1.28) y muerte ó DBP 1.13 (RR 1.13; IC 1.02-1.25)**

## Surfactante: otros métodos

Surfactante en orofaringe:

Instilación del surfactante antes de la primera inspiración espontánea permitiendo la extensión del mismo en la interfase aire-líquido

(2 estudios con y sin CPAP posterior a la instilación)

Es un enfoque atractivo pero carece de suficiente evidencia

Surfactante vía máscara laríngea:

1 RCT (Trevisanuto 2005) PT > 1500 g surf laríngeo vs CPAP:

< requerimiento de O<sub>2</sub> , sin diferencia en ARM ni DBP

Requiere gran entrenamiento y es factible en PT más grandes

# Surfactante nebulizado

Atractivo porque no supone ninguna invasión (catéter, TET)

Dificultades técnicas:

- Tamaño de las partículas (0.5-2  $\mu\text{m}$ )

- El surf debe mantenerse estable durante la nebulización

- Se pierde mucho surf, muy costoso

Pocos estudios publicados, solo 2 RCT sin diferencias significativas,  
varios estudios en curso

Por ahora poca evidencia

## Conclusión surfactante no invasivo

Estas técnicas son menos toleradas en los prematuros más pequeños en quienes más interesa disminuir la invasividad (intubación, medicación: sedación-atropina, maniobras como PPI en las complicaciones: bradicardia desaturación, etc)

Requiere una ventilación espontánea con buen esfuerzo respiratorio y pulmones suficientemente reclutados para alcanzar una distribución adecuada y simétrica del surfactante sobre todo en PT extremos

Requiere un tiempo de aprendizaje y familiarización con la técnica

El análisis de los resultados en los múltiples estudios carecen de análisis por subgrupos de EG

Muchos prematuros pueden recibir surfactante innecesariamente

Puede ser un recurso válido en las poblaciones con escaso control prenatal y baja adherencia a corticoides prenatales

Puede ser útil en los Servicios con alta tasa de nacimientos prematuros y escaso número de respiradores

Es importante conocer la efectividad y seguridad del surfactante utilizado

No hay estudios de seguimiento a largo plazo

# Cafeína

Eficacia y seguridad probada para el tratamiento de las apneas y para disminuir el fracaso a la extubación

Schmidt 2006: disminuyó la duración de CPAP y DBP, y demostró además ser segura a largo plazo (seguimiento a 5 años)

Cafeína aumenta la contractilidad diafragmática y VT en PT

En estudios retrospectivos, cafeína antes de las 48 o 72 hs de vida:

< DBP, < DAP, < ARM

La administración de cafeína en las primeras horas de vida o profiláctica más surfactante no invasivo, podría mejorar los resultados del soporte respiratorio no invasivo ?

Es una intervención muy atractiva pero sin suficiente evidencia

## PAS 2016 (2372.7) Caffeine to Reduce Length of Mechanical Ventilation in Preterm Infants. A Randomized Controlled Trial

Cynthia Amaro, Jose Bello, Nelson Claire, Deepak Jain, Carmen D'Ugard, Alexandra Ramnath, Silvia Vanbuskirk, Eduardo Bancalari. Department of Pediatrics, Division of Neonatology, University of Miami School of Medicine, Miami, FL

**Objetivo:** cafeína precoz podría disminuir los días en ARM hasta la primera extubación exitosa

83 PT 23-30 sem EG en ARM: cafeína/placebo en los primeros 5 días de vida hasta la primera extubación

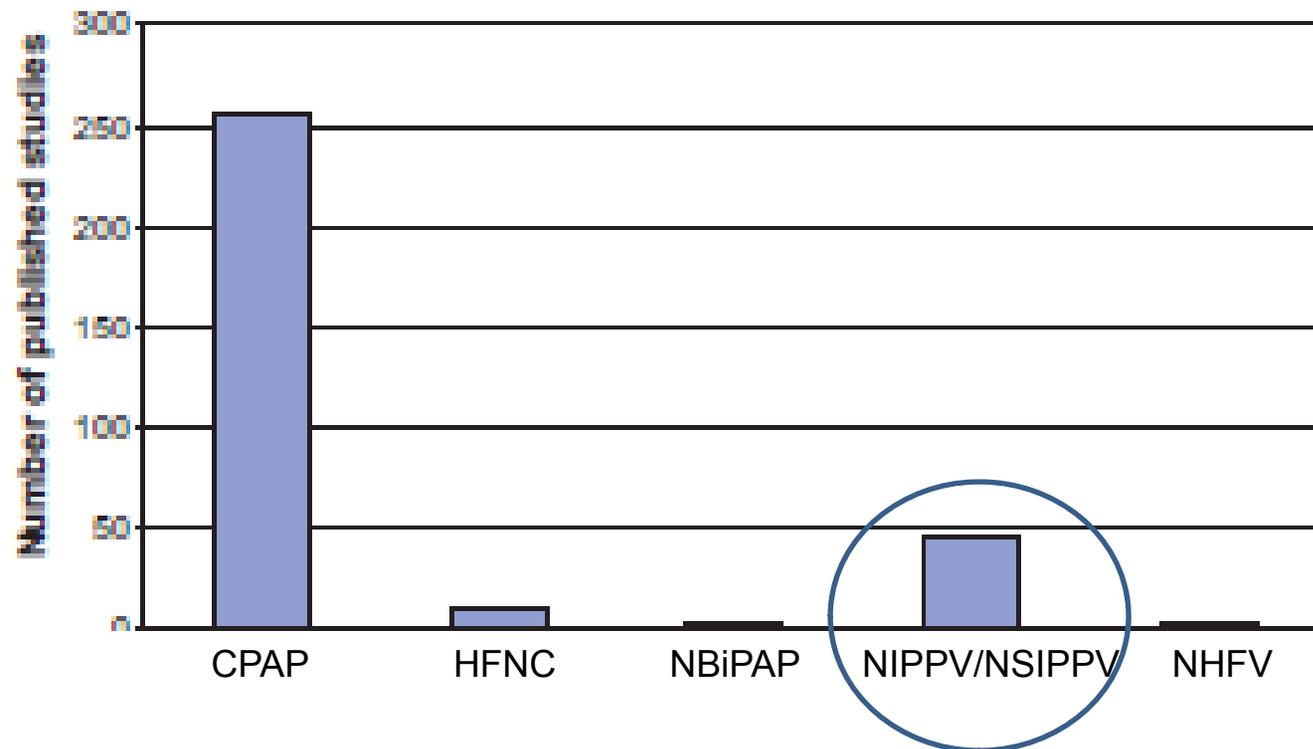
El estudio fue suspendido con el 75% de los pacientes reclutados luego del segundo análisis del Comité de Monitoreo (DSMC)

**Conclusión:** cafeína precoz en pacientes en ARM no disminuyó el tiempo hasta la primera extubación exitosa (cafeína /placebo: 32 d vs 26 d)

Se observó una inesperada tendencia a aumentar la mortalidad en los pacientes del grupo cafeína (9 vs 5)

# Ventilación no invasiva. NIPPV, NSIPPV

N° de estudios en la National Library of Medicine  
(PubMed Enero 2000 a Mayo 2010)



Ramanatan y col. Paediatric Respiratory Reviews 2011

## NIPPV: ventilación presión positiva intermitente nasal

Múltiple técnicas que combinan CPAP con incrementos intermitentes de presión a través de una pieza nasal

Pueden ser sincronizadas o no sincronizadas

Equipos: respirador (varios modelos, diferentes parámetros)

Bi-level CPAP ó BiPAP ó CPAP nasal bifásico

Históricamente para disminuir el fracaso a la extubación y fracaso de CPAP por apneas (Barrington 1999)

Terminologías variables: VNNI- NIPPV- nsVNNI- SVNNI- nsNIPPV- NSIPPV, etc.

Actualmente se definen como modalidad primaria o secundaria post-extubación.

## Cómo elegimos VNNI:

Es importante recordar que la eficacia de la VNNI depende de los parámetros elegidos en el respirador y la elección de los mismos no puede ser universal

## Observar al paciente:

la expansión torácica con cada ciclo del respirador  
cuántos de los ciclos elegidos producen > expansión  
si se modifica la FR espontánea  
si abre más la boca como válvula de escape  
si se distiende el abdomen  
si se modifica la tolerancia digestiva, la FC, la TA, etc.  
evolución y respuesta en EAB

# Experiencia clínica con NIPPV ¿Cómo actúa?

Estudios en animales: ↓ marcadores inflamatorios pulmonares

En neonatos se desconocen los mecanismos exactos y son variables según sincronización

NIPPV vs CPAP: Disminuye trabajo espiratorio

Mejora la asincronía toraco-abdominal

Puede aumentar VT y VM

La presión inspiratoria liberada es muy variable dependiendo de la resistencia de la vía aérea (glotis) y movilidad espontánea del paciente

## BilevelCPAP (NBiPAP)

El SiPAP es un equipo de flujo continuo controlado por presión que utiliza dos caudalímetros

SiPAP además de trabajar en modo CPAP, puede trabajar en modo BIFÁSICO (BiPAP)

Trabaja con dos niveles de presión, uno bajo en espiración (Peep) y otro alto en inspiración (Pip)

Permite programar la cantidad de veces por minuto que pasará del nivel bajo de presión al alto, y el tiempo durante el cual permanecerá en el nivel alto

Usa Ti más prolongados (0.5-1.0), FR más bajas (10-30) y < diferencia entre Pip-Peep (<4 cm H<sub>2</sub>O)

El modo bifásico puede tener posibilidad de sincronización ó no, según el equipo: Infant Flow SiPAP, Evita 2 Drager



## Cuál es el problema con la sincronización: “Identificar el esfuerzo respiratorio en forma confiable”

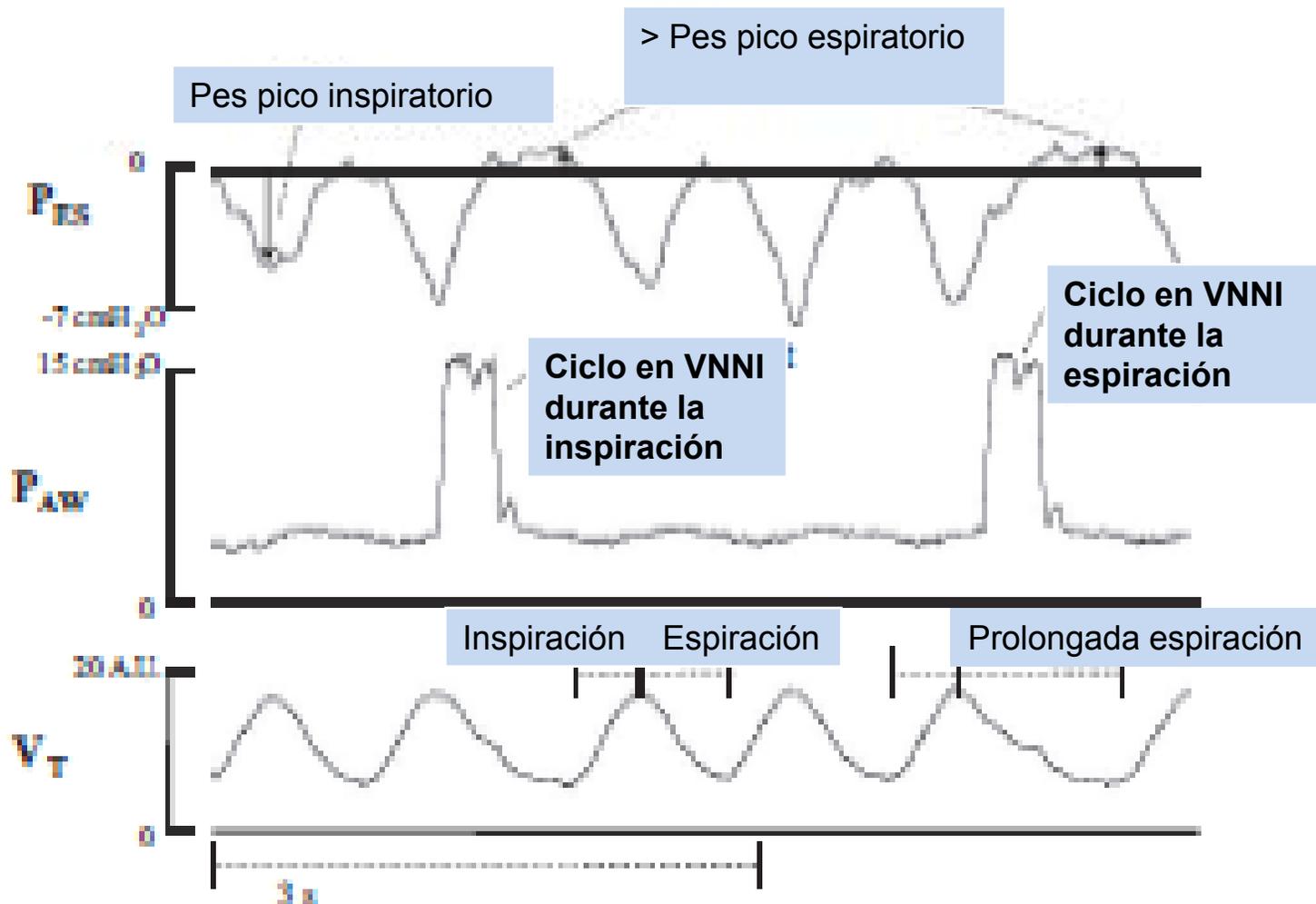
Cápsula de Grasby: detecta el descenso diafragmático si se ubica adecuadamente en el borde costal. La retracción subcostal ó la expansión activa del abdomen durante la espiración pueden causar asincronía. (Infant Flow Advance Ventilator, Infant Flow SiPAP)

Neumotacómetro: detecta los cambios de flujo cerca de la pieza nasal: Giulia Ventilator (Italia).

1 solo estudio evaluó eficacia post-extubación:

6% en NSIPPV vs 39% en NCPAP (Moretti 2008)

Edi (electrical activity of the diaphragm): Servo-i con NAVA (neurally adjusted ventilatory assist, información limitada en neonatos)



**Ciclos de VNNI NO SINCRONIZADA comparados con respiraciones espontáneas**

INS: ↑ deflección positiva de Pes durante la espiración ↑ esfuerzo para espirar

ESP: ↑ la fase espiratoria la declinación del VT es más lenta y se produce retardo en la siguiente inspiración.

# Modos de trigger/sincronización

MÉTODO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<b>PRESIÓN</b>	No agrega espacio muerto	Poca sensibilidad, trigger demorado, mayor trabajo respiratorio
<b>FLUJO</b>	> Sensibilidad y rápida respuesta	Agrega espacio muerto, la pérdida puede causar autotrigger
<b>CÁPSULA DE GRASBY</b>	Rápida respuesta, no agrega espacio muerto	Susceptible de artefactos por posición incorrecta del sensor, disponibilidad limitada
<b>ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL DIAFRAGMA (NAVA)</b>	No agrega espacio muerto, no es afectado por pérdidas y tiene muy rápida respuesta	Alto costo, más invasivo, disponibilidad limitada. Escasa evidencia en neonatología

## VNNI o CPAP en SDR

Author <sup>a</sup> Year	Study Design	Mean Gestational Age, wk	Study No.	Mode	End Point	Methylxanthines or Surfactant	Outcome
Kugelman et al 2007 <sup>31</sup>	Randomized	CPAP: 30.6; NIPPV: 31.1	86	Synchronized	Need for intubation	Methylxanthines (<40%). Surfactant as rescue therapy	NIPPV decreased need for intubation ( $P < .05$ ) and BPD ( $P < .05$ )
Bisceglia et al 2007 <sup>53</sup>	Randomized	CPAP: 30.6; NIPPV: 29.8	88	Nonsynchronized	Need for intubation	No methylxanthines; No surfactant	NIPPV decreased apnea episodes and duration of respiratory support, but no decrease in need for intubation
Kishore et al 2009 <sup>27</sup>	Randomized	28–34	76	Nonsynchronized	Failure of noninvasive support	Aminophylline if birth wt <1000 g. Variable use of surfactant	NIPPV decreased failure rate at 48 h ( $P = .024$ ) and 7 d ( $P = .036$ )
Meneses et al 2011 <sup>54</sup>	Randomized	CPAP: 30.1; NIPPV: 29	200	Nonsynchronized	Need for mechanical ventilation in first 72 h	Methylxanthines in 100%. Surfactant as rescue therapy	No significant difference in need for ventilation
Shi et al 2014 <sup>55</sup>	Randomized	CPAP: 34.2; NIPPV: 34.32	179 term and preterm	Nonsynchronized	Need for intubation	Surfactant as rescue therapy: 82%–83%	NIPPV decreased need for intubation in preterm infants ( $P < .05$ )
Kirpalani et al 2013 <sup>50</sup>	Randomized	CPAP: 26.2; NIPPV: 26.1	1009	Synchronized and nonsynchronized	Death before 36 wk of postmenstrual age or survival with BPD	Caffeine: 82.9%; Surfactant ~20% (postrandomization)	No significant differences in survival or BPD

## **A pesar de los RCTs hasta la fecha:**

**Falta evidencia para recomendar VNNI o BiPAP para el manejo inicial del SDR en prematuros**

VNNI no SINC vs SINCRONIZADA > riesgo perforación gástrica?

VNNI SINC requiere detección segura de la inspiración, cuál es el mejor sensor?

La comprensión de VNNI es limitada: cuál es la mejor interfase, el mejor sistema para generar presión, cuál es el mejor setting

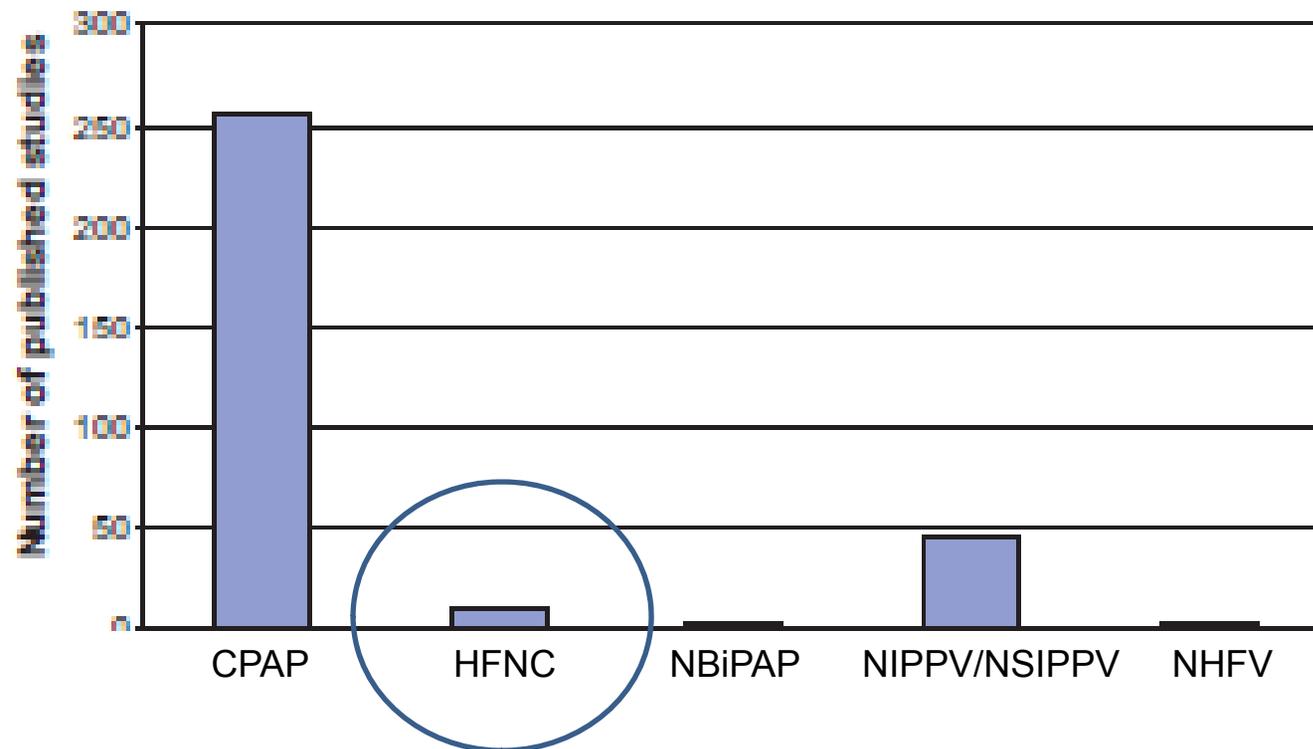
Tampoco existe suficiente evidencia si la sincronización es superior a la no sincronización.

Ningún método puede ser recomendado hasta que la eficacia sea demostrada

**NIPPV trial, 1009 PT VLBW no hubo diferencias en la incidencia de DBP entre NCPAP y VNNI (Kirpalani 2013)**

# Ventilación no invasiva. Cánula nasal de alto flujo (HFNC)

Nº de estudios en la National Library of Medicine  
(PubMed Enero 2000 a Mayo 2010)



Ramanatan y col. Paediatric Respiratory Reviews 2011

## Cánulas nasales de alto flujo

**Definición:** cuando se utiliza más de 1- L/min (descrito de 1 a 8 L/min)  
AAP Non invasive respiratory support. Cummings, Polin 2015

Deben usarse con **blender** aire/oxígeno (controlar oximetría)

Deben ser usadas con **calentador/humidificación** (los flujos liberados superan el volumen minuto del paciente)

El tamaño de la cánula nasal puede ser variable, no debe ocluir las fosas nasales(1/3)

La presión proporcionada por las mismas es dinámica dependiendo de la fase del ciclo respiratorio.

Cuál es el mecanismo exacto por el cual las HFNC pueden ser efectivas clínicamente? (no demostrado in vivo)

Una teoría propuesta es que producirían un lavado del espacio muerto anatómico en la parte superior de las vías respiratorias debido al alto flujo de gas, lo cual podría mejorar la conductancia del gas.

Recordar que el espacio muerto anatómico es mayor a menor edad gestacional (0,3 ml/kg)

Este alto flujo calentado y humidificado podría disminuir las demandas metabólicas de las vías respiratorias

Producen menos dolor ? La cantidad de cortisol en saliva y score de dolor fue menor en PT en HFNC vs CPAP (Osman 2015)

Ejercen presión de distensión continua en la vía aérea  
**no cuantificable**

Varios estudios HFNC:

Comparando presión con CPAP (casi siempre <)

Soporte primario ó secundario post-extubación ó weaning de CPAP (sobre todo en pacientes con apneas, hipoventilación o respiración periódica)

En pacientes con modelaje cefálico (CPAP prolongado)

En pacientes con enfermedad pulmonar crónica y/ó requerimiento de presión de distensión continua

**A > flujo (L/min) < edad gestacional > presión liberada**

# HFNC vs CPAP

Author <sup>a</sup> Year	GA, wk	HFNC, N	CPAP, N	HFNC, L/min	CPAP, cm H <sub>2</sub> O	Failure Criteria	HFNC Failure <sup>b</sup>	CPAP Failure	P 2-tailed	Comments
Nair and Karna 2005 <sup>85</sup>	27–34	13	15	5–6	5–6	Multiple <sup>c</sup>	2 (15)	2 (13)	1.0	Abstract only
Joshi et al 2008 <sup>81</sup>	Mean=32.8	42	38	NS	NS	Intubation	8 (20)	11 (29)	.43	Abstract only
Lavizarri et al 2013 <sup>83</sup>	29–36 <sup>6/7</sup>	40	52	4–6	4–6	Intubation within 72 h	5 (13)	3 (6)	.29	Abstract only
Collins et al 2013 <sup>80</sup>	<32	67	65	8	7 or 8	Multiple <sup>c</sup>	15 (22)	22 (34)	.14	
Manley et al 2013 <sup>84</sup>	<32	POST-EXTUBACIÓN 152 151		5–6	7	Multiple <sup>c</sup>	52 (34)	39 (26)	.13	Noninferiority trial
Yoder et al 2013 <sup>86</sup>	28–42	PRIMARIO Y POST-EXTUBACIÓN 212 220		3–5	5–6	Intubation within 72 h	23 (11)	18 (8)	.34	Nasal trauma; HFNC: 9%; CPAP: 16% (P = .047)
Klingenberg et al 2014 <sup>82</sup>	<34	10	10	5–6	4–5	EDIN discomfort scores	10.7 ± 3.3	11.1 ± 3.0	.35	Crossover trial with all infants crossing after 24 h
Osman et al 2014 <sup>87</sup>	<35	23	37	2–8	4–6	PIPP <sup>d</sup>	4 (2–6)	10 (7–12)	<.01	Observational cross-sectional study
						Salivary cortisol	5 (4–6)	2 (1–2)	<.01	

# Meta-análisis seguridad y eficacia de cánula nasal de alto flujo en PT

(Sarah y col. Pediatrics 2015)

Se incluyeron 1112 PT, 9 ensayos clínicos seleccionados  $\leq 37$  semanas EG (muy heterogéneos en aleatorización y análisis por subgrupos)

**Objetivo:** eficacia y seguridad de HFNC

HFNC u otros modos de ventilación no invasiva (VNI) en las primeras 24 horas de vida (modo primario), post-extubación de ventilación mecánica, o en el weaning de otras formas de apoyo no invasivo (modo secundario)

Para establecer la **eficacia** se evaluó: fracaso al tratamiento

Para establecer la **seguridad**: mortalidad, escapes de aire y traumatismo nasal.

## **Resultados:**

### **HFNC fue similar en eficacia a otras modalidades de VNI.**

- como soporte primario SDR (OR fracaso trat. 1.02, [95% IC: 0.55-1.88])
- post-extubación (OR 1.09, [95% IC: 0.58 a 2.02])

### **Evaluación de seguridad:**

- sin diferencias significativas en OR muerte entre grupos (0,48 [0,18-1,24])
- < traumatismo nasal (0,13 [0,02-0,69])

Ninguno de los 9 estudios de este meta-análisis incluye exclusivamente PT < 28 sem, en quienes la frecuencia SDR es mayor al nacer como así también el riesgo DBP

Las HFNC son cada más populares porque son más fáciles de fijar, son más cómodas para las madres en el manejo de sus niños y porque producen < daño del tabique nasal.

Es posible que en aquellas Unidades Neonatales donde la utilización del CPAP lleve años de utilización, con gran entrenamiento en la fijación de las piezas binasales y el cuidado de la nariz, se observe menor adherencia a la utilización de las HFNC.

**3130.1 -High-Flow Nasal Cannulae as Primary Respiratory Support for Preterm Infants- An International, Multi Center, Randomized, Controlled, Non Inferiority Trial. HIPSTER trial.**

Roberts, Owen, Manley y col. E-PAS 2016

PT 28 a 36.6 sem con DR sin surf ni intubación previa, entre 2013 y 2015, 9 centros de Australia y Noruega aleatorizados a:

HFNC 6-8 L/min  
Fisher & Paykel "Optiflow Junior" ó  
Vapotherm "Precision Flow"  
Máximo 8 L/min

CPAP respirador, BCPAP ó flujo  
variable  
Pieza binasal corta o máscara  
nasal  
Máximo 8 cmH<sub>2</sub>O



Se definió **fracaso al tratamiento** si recibiendo HFNC 8 L/min ó CPAP 8 cm H<sub>2</sub>O:

$FiO_2 \geq 0.4$

$Ph \leq 7.20$  ó  $PCO_2 > 60$  mmHg (cap ó arterial) luego de 1 hora de trat.

1 Apnea con requerimiento de VPP en 24 hs ó + 6 requiriendo intervención en 6 hs

Necesidad urgente de intubación

Los niños con fracaso en HFNC podían ser rescatados con CPAP y los fracaso en CPAP intubados y ventilados

Tamaño muestral:

Aceptando un fracaso en CPAP del 17% para obtener un margen de no inferioridad de 10 puntos para HFNC se requerían 750 niños para alcanzar un poder de 90%

El estudio fue suspendido después del 1º análisis del Comité de Seguridad

Se incluyeron 564 PT, media 31 sem 1700 g

## Resultados:

**Objetivo primario:** falla al tratamiento a las 72 hs:

HFNC 71/278: **25.5%** vs CPAP 38/286: **13.3%**,  $P < 0.001$

Intubación a las 72 hs (con CPAP rescate):

HFNC 15.5 vs 11.5%  $P = 0.17$

< Traumatismo nasal en HFNC  $P < 0.01$

No hubo diferencias en DBP, neumotórax, ni mortalidad

## Conclusión:

HFNC vs CPAP se asocia a un mayor fracaso en soporte no invasivo en las primeras 72 hs

## Conclusiones manejo inicial SRD

CPAP desde sala de partos ó precoz disminuye ARM, O<sub>2</sub>, surfactante, sin aumentar morbi-mortalidad. Tendencia a disminuir DBP

BCPAP en una alternativa eficaz pero sin suficiente evidencia de superioridad a otros sistemas para ofrecer CPAP

Surfactante no invasivo + CPAP vs CPAP solo, no ha demostrado ser superior en disminuir la incidencia de DBP

Cafeína profiláctica-precoz no hay suficiente evidencia

VNNI no es superior a CPAP precoz

HFNC no es efectiva en la etapa aguda del SDR



**Muchas gracias**

# Generadores de presión para CPAP

## Flujo variable:

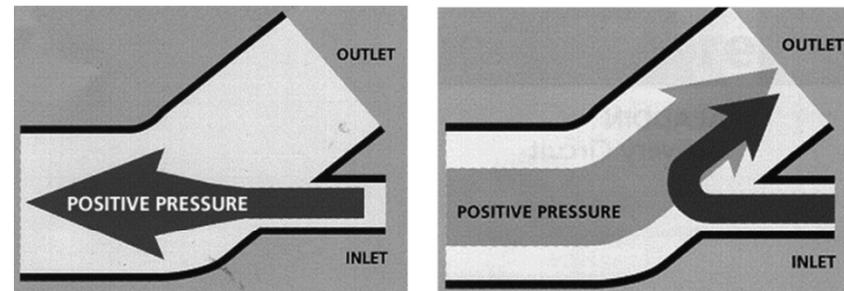
**Infant Flow Driver** (Electro Medical Equipment Ltd, Brighton, UK; Infant Flow® SiPAP System, CareFusion®, San Diego, USA)

El flujo variable facilita la espiración, disminuye la resistencia a la misma en el circuito manteniendo la presión en la vía aérea más estable a lo largo del ciclo respiratorio (efecto Coanda)

**Arabella** (Hamilton Medical USA)

**Benveniste** (jet), etc

## RCT:



IFD vs RCPAP ↓ duración O<sub>2</sub>, de apoyo respiratorio, trabajo de la respiración y días de internación

IFD vs BCPAP menor asincronía y trabajo de la respiración

No disponibles en Argentina

# Generadores de presión para CPAP

## Flujo continuo

### Respirador Convencional (RCPAP)

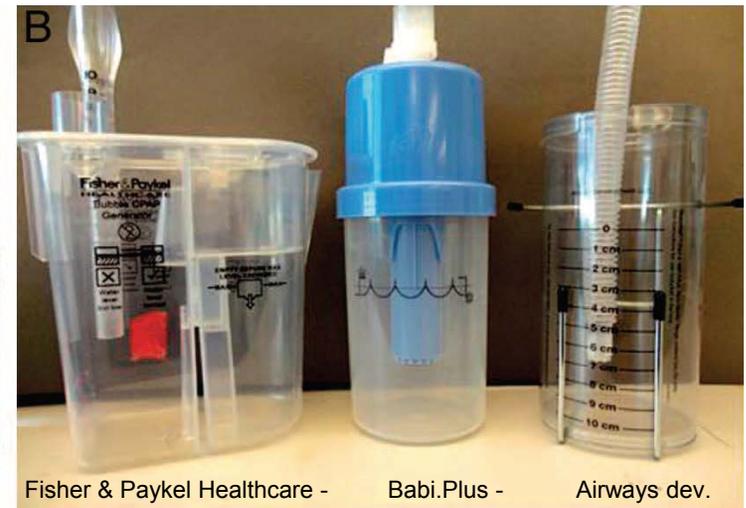
### Columna bajo agua: CPAP de burbuja (BCPAP)

Las variaciones del flujo y las propiedades mecánicas del pulmón pueden influenciar la magnitud y frecuencia de las oscilaciones transmitidas al pulmón

> **flujo:** > presión y amplitud de la oscilación

< **compliance pulmonar:** > amplitud y presión de las ondas oscilatorias

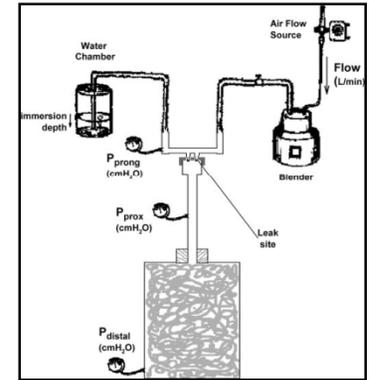
Muchos sistemas, solo estudios in vitro, falta evidencia



# CPAP de burbuja: Impredecible presión en BCPAP.

Kahn DJ, Courtney SE, y col. Pediatric Research 2007

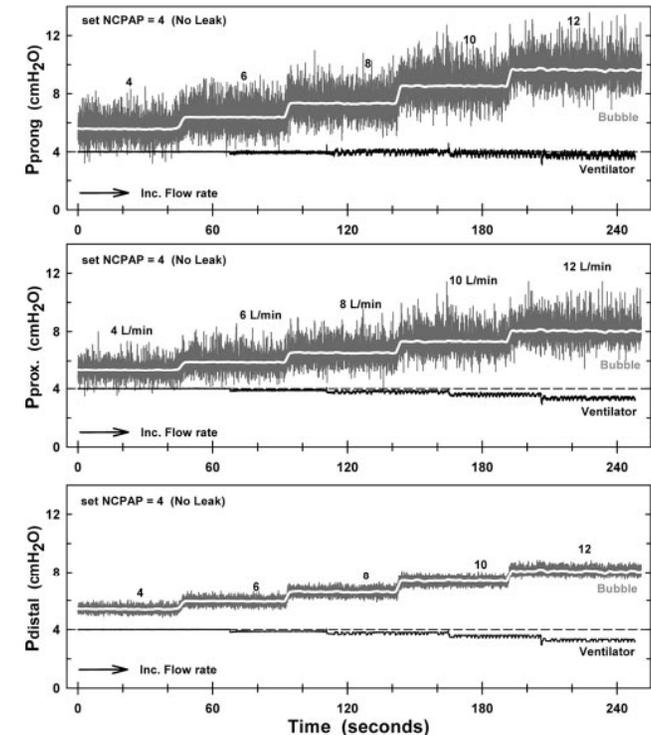
En un modelo in vitro se compararon las presiones en 3 niveles (intra pieza nasal, vía aérea proximal, vía aérea distal) con diferentes flujos (4, 6, 8, 10 y 12 L/min) y diferentes grados de pérdida (interfase pieza nasal-nariz) en **BCPAP vs RCPAP**



## CONCLUSIONES:

Las presiones en BCPAP aumentaron en los 3 niveles con los aumentos del flujo, en RCPAP hubo muy poca variabilidad

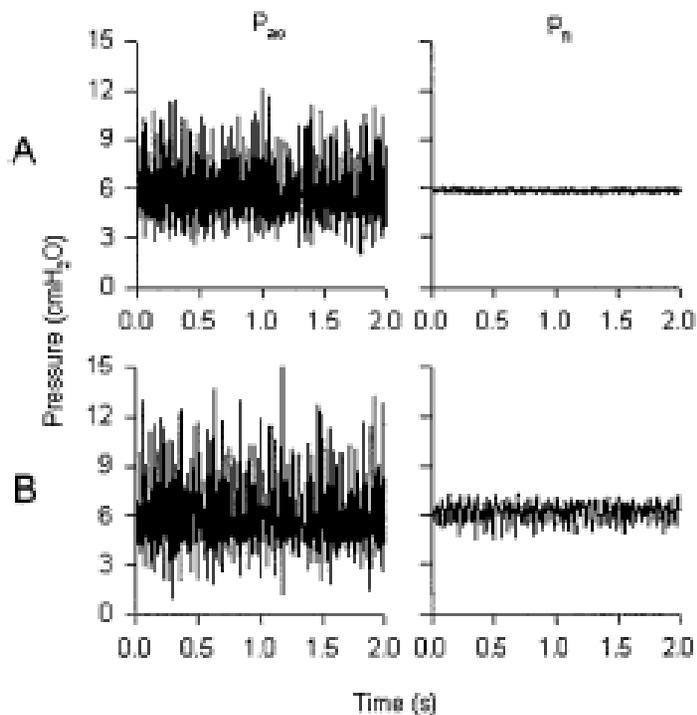
La atenuación de la vibración fue progresiva desde la pieza nasal a la vía aérea distal



## Pulmón in vitro. Pilow 2005

## Volume Oscillations Delivered to a Lung Model Using 4 Different Bubble CPAP Systems

Poli, Richardson, DiBlasi. Respir Care 2015



A: compliance 1.6 ml/cmH2O

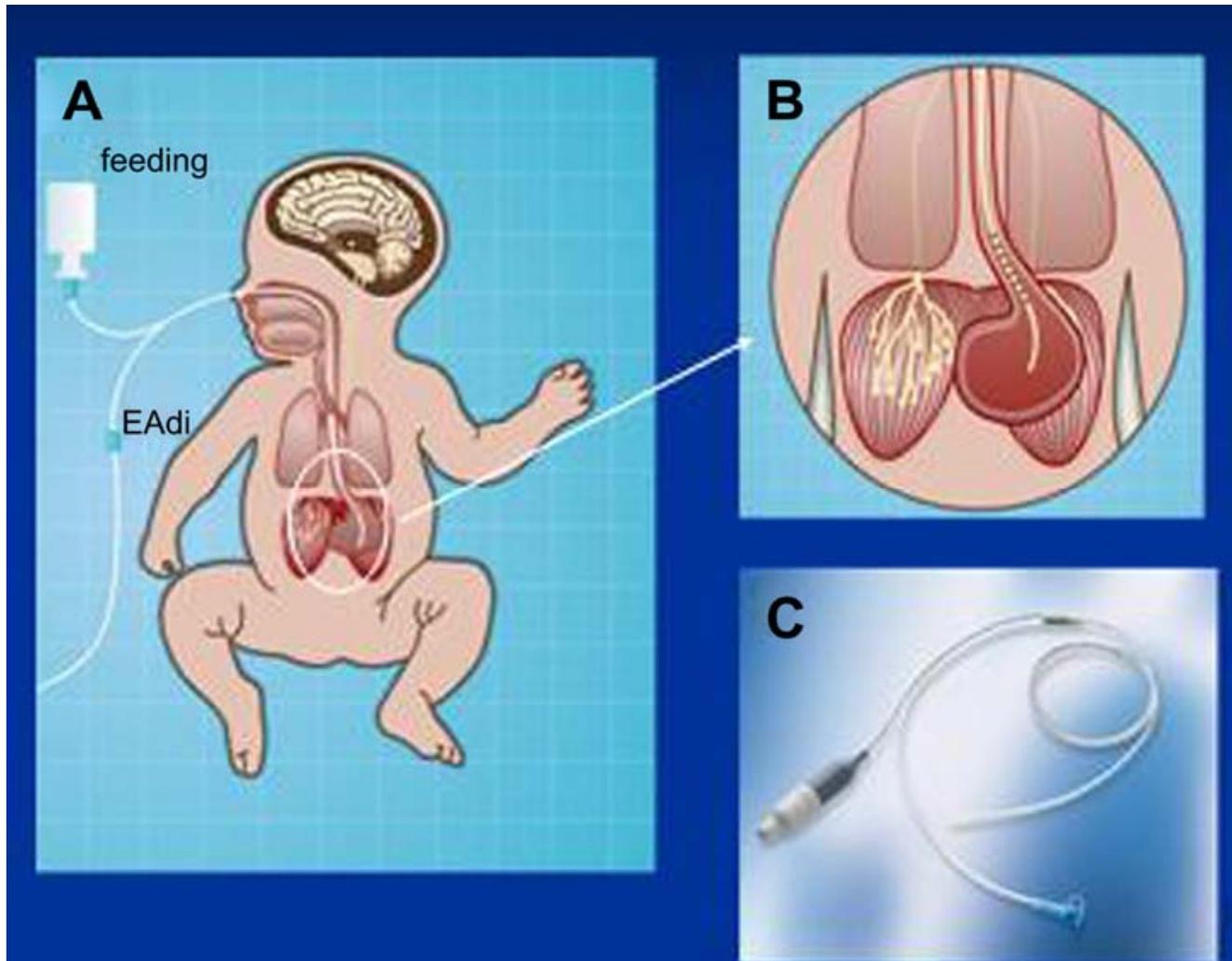
B: compliance 0.1 ml/cmH2O

La configuración del burbujeo, la interacción aire/agua (resonancia estocástica) y la variabilidad de las oscilaciones sobre la onda de presión de CPAP, modifican el volumen pulmonar aún con volúmenes tidal muy bajos como se observan en la etapa aguda del SDR

Los datos in vitro sugieren que los pulmones más inmaduros absorben mejor las oscilaciones, se propagan más fácilmente a través de la vía aérea con mayor amplitud y frecuencia

**Las diferencias entre los diferentes sistemas son el resultado combinado de la configuración pieza nasal/circuito, la configuración del burbujeo y de la frecuencia de las oscilaciones**

# Cómo funciona Edi?



Collins 2013

RCT, HFNC (8L/min) vs nCPAP (8 cm H<sub>2</sub>O) 132 PT < 32 semanas post-extubación:

La frecuencia de reintubación informada fue comparable entre los grupos HFNC y nCPAP

Manley 2013

RCT, 303 PT < 32 semanas en 1<sup>a</sup> extubación aleatorizados a:

HFNC (5 a 8L/min) vs nCPAP (5 a 8 cm H<sub>2</sub>O),

Las tasas de fracaso en el subgrupo de 26 semanas fue 81% grupo HFNC vs 61% grupo nCPAP.