

CPAP DE BURBUJA PRECOZ EN RECIEN NACIDOS DE MUY BAJO PESO AL NACER (RNMBPN).

JL TAPIA, A BANCALARI, S URZUA, para Red Colaborativa Sudamericana Neocosur.

1. Objetivos Específicos del Proyecto

El objetivo primario de este estudio colaborativo multicéntrico es determinar si una estrategia de aplicación de CPAP de burbuja precoz en un subgrupo de RNMBP entre 800 y 1500 g al nacer logra disminuir la necesidad de empleo de ventilación mecánica en este grupo, sin afectar la mortalidad.

Nuestra hipótesis es que esta estrategia sí lo logra.

Como análisis secundario se determinará si se producen diferencias en la evolución posterior de los niños ingresados al estudio: días de oxigenoterapia, días de ventilación mecánica, empleo de surfactante, ruptura alveolar, hemorragia intracraneana, ductus persistente, sepsis tardía, retinopatía del prematuro (ROP) y displasia broncopulmonar (DBP) a los 28 días y 36 semanas

2. Estado de conocimiento actual y objetivos generales.

La aplicación de CPAP se describió en 1971¹ como una alternativa para el soporte respiratorio de recién nacidos prematuros con distress respiratorio. Varios estudios de la década del setenta y comienzos de los ochenta concluyen que el empleo precoz de CPAP resulta en mejor evolución respiratoria y menor requerimiento de ventilación mecánica, sin embargo son estudios con baja casuística y en prematuros “grandes” para la actualidad, con pesos de nacimiento promedio >1500g²⁻⁴.

En la última década se ha re-actualizado la idea de emplear CPAP precoz en los recién nacidos de muy bajo peso⁵⁻⁷. Esta estrategia serviría para evitar el empleo de ventilación mecánica y por lo tanto del daño pulmonar asociado a ésta. En comparación entre unidades con alta y baja incidencia de DBP se describe un mayor empleo de CPAP y menor de ventilación mecánica en las unidades con baja incidencia de DBP⁸. Por otra parte estudios en animales muestran una

disminución de los indicadores de inflamación pulmonar comparando CPAP con ventilación mecánica⁹. Todo esto puede ser relevante dado el alto porcentaje de RNMBP que sobreviven con secuelas, y la DBP es de las más frecuentes.

También se ha descrito la estrategia de empleo de surfactante y CPAP precoz, que en comparación con surfactante más tardío muestra que el grupo de tratamiento tardío requirió más ventilación mecánica¹⁰.

Sin embargo la mayoría de los estudios publicados con CPAP precoz son anecdóticos o comparando períodos contra registros anteriores, o bien con casuísticas muy pequeñas^{11,12}.

También en años recientes se ha re-introducido el empleo de CPAP de burbuja, similar al de la descripción original de Gregory. Este sistema parece mostrar ventajas, al transmitir las oscilaciones de presión generadas por el burbujeo a la vía aérea y tal vez ayudar en mejorar el intercambio gaseoso y disminuir el trabajo respiratorio¹³. Estudios de su empleo comparando con datos históricos muestran una disminución en los niños que requieren ventilación mecánica^{14,15}.

Falta un estudio prospectivo, controlado, con un tamaño poblacional lo suficientemente grande que permita demostrar los eventuales beneficios de la estrategia de CPAP precoz.

3. Relevancia

Este estudio puede ser importante si se comprueba su hipótesis. Esta estrategia representa una terapia menos agresiva para el recién nacido, de menor costo y con menor riesgo de complicaciones y secuelas crónicas.

4. Diseño y métodos.

Este estudio debe estar aprobado por los respectivos comités de ética de cada centro participante.

Criterios de Ingreso al estudio:

Son elegibles para ingresar al estudio los recién nacidos en los centros pertenecientes a la red colaborativa sudamericana Neocosur con pesos de

nacimiento entre 800 a 1500 g y que estén respirando espontáneamente desde el nacimiento o después de ventilación manual con Neopuff o intubación transitoria. La atención inmediata se efectuará bajo un calefactor radiante, secando la piel del recién nacido con un paño limpio y temperado, y de acuerdo a los procedimientos de cuidado habituales. Si se requiriera de reanimación, ésta se efectuará de acuerdo con los criterios de recomendación de la Academia Americana de Pediatría. Si se requiere de ventilación intermitente se empleará el sistema Neopuff, que permite mantener un PEEP.

Los **criterios de exclusión** serán:

a) Malformaciones con compromiso vital o enfermedades genéticas. b) Apgar igual o menor a 3 a los 5 minutos de vida c) Rechazo de consentimiento.

Previo consentimiento informado aprobado obtenido de preferencia prenatal, se randomizará para 2 grupos. La randomización se hará en base a sobres sellados, igual número de sobres para terapia estándar y para CPAP en cada centro.

Además se estratificará por peso para < 1000g y de 1000 -1500g .

Los casos de SDR severo desde el inicio en que se tome la decisión de intubar, administrar surfactante y ventilar no ingresaran al estudio, aunque se analizarán separadamente.

En ambos grupos se monitorizará en forma continua requerimientos de O₂, signos de SDR, y a lo menos una radiografía de tórax en las primeras 2 horas de vida. La FIO₂ utilizada será la necesaria para mantener una saturimetría entre 88 – 94%.

Durante las primeras 48 horas de vida si el recién nacido presenta SDR se obtendrán gases en sangre a lo menos cada 12 horas y a lo menos 2 radiografías de tórax (en primeras 2 horas y entre las 12 y 24 horas). Si no presenta SDR se obtendrán gases en sangre al menos cada 24 horas.

Se confeccionará una ficha especial de datos a llenar en los niños ingresados, además del registro habitual que lleva la red Neocosur de los antecedentes perinatales y la morbilidad más relevante de la población de RNMBP, con diagnósticos predefinidos.

Para los efectos del objetivo primario, de no necesidad de ventilación mecánica se definirá como en la primera semana de vida.

Grupo 1: RN con CPAP de Burbuja Precoz.

En este grupo se colocarán los neonatos (idealmente desde los primeros minutos de vida con un máximo hasta de 30 minutos) en CPAP de burbuja con una presión de distensión de 5 cm H₂O. Se utilizarán piezas nasales cortas que vienen con este sistema de CPAP.

1.1 Criterios para intubar, administrar surfactante y de aumento del CPAP y para ventilación mecánica.

Si durante las primeras 24 horas de vida el recién nacido presenta SDR, requerimientos de oxígeno > a 0.35 y radiografía compatible con EMH se intubará y administrará surfactante. Luego de administrarse se ventilará emplenado el Neopuff con presiones máximas de 20 cms de agua, durante 5 a 10 minutos, para luego volver a CPAP, verificando que el recién nacido permanezca estable y respirando espontáneamente antes de extubarlo. El CPAP se aumentará a 7 cms de agua si los requerimientos de oxígeno aumentan a > a 0.50.

El surfactante se repetirá cada 6 -12 horas si el requerimiento de O₂ es mayor a 0.40, siguiendo los mismos procedimientos, al menos que la FIO₂ sea mayor o igual o mayor a 0.6 en cuyo caso se conectará a ventilación mecánica . El máximo de dosis de surfactante a emplear será de 4.

1.2 Criterio de fracaso de CPAP (intubación y conexión a ventilación mecánica).

- Si luego de 2 horas de administrado el surfactante requiere una FIO₂ igual o mayor a 0.60 y con CPAP de 7 cms.
- Si requiere de una tercera dosis de surfactante.
- Episodios de apnea importante (apneas con frecuencia cardíaca < 80 por minuto y más de 3 episodios por hora).
- PaCO₂ mayor de 60 mmHg con pH < 7.20 en 2 gases arteriales.

1.3 Criterios Retiro del CPAP:

- Si el recién nacido no presenta SDR y no requiere O₂ luego de las 3 a 6 horas el CPAP se disminuirá a 4 cms y si persiste estabilidad luego de 1 hora se podrá retirar.

-Si presenta SDR, y si se logra disminuir la FIO₂ a igual o menor de 0.3 con un CPAP de 5-6 cm, se sugiere mantener el CPAP por al menos 24 horas. Sin embargo, si el RN evoluciona favorablemente se podrá disminuir la presión de distensión hasta llegar a 4 cm de H₂O, y el de aporte oxígeno se disminuirá manteniendo SaO₂ 88-94. Se podrá retirar de CPAP si los requerimientos de oxígeno son menores a 0.25 luego de 1 hora y el recién nacido está clínicamente estable (sin dificultad respiratoria y sin apnea importante) .

Si el recién nacido se desestabiliza durante el retiro se volverá a poner en CPAP.

Algunos pacientes podrán permanecer un mayor tiempo en CPAP de acuerdo con las prácticas de cada centro. Sin embargo, el equipo de BCPAP de protocolo solo podrá usarse como máximo 1 semana en cada paciente, al menos que la unidad cuente con varios equipos propios.

Grupo 2: Terapia Standard.

No se iniciará terapia de CPAP precoz. Todos estos recién nacidos son monitorizados para signos de SDR y requerimientos de oxígeno. Si éste es requerido se administrará por Hood o canula nasal a bajo flujo.

2.1 Criterios para intubar, administrar surfactante y de ventilación mecánica.

Si el RN presenta SDR, con requerimientos de oxígeno > a 0.35 y radiografía compatible se intubará y administrará surfactante, y quedará conectado a ventilación mecánica.

El surfactante se repetirá cada 6 -12 horas si el requerimiento de O₂ es mayor a 0.40. El máximo de dosis de surfactante a emplear será de 4.

Recomendaciones para la ventilación mecánica en ambos grupos

Se recomienda una ventilación poco agresiva, con objetivos de saturometría entre 88 a 94%, y una PaCO₂ entre 45 a 55 mmHg, empleando las presiones

inspiratorias lo más bajas posibles, los tiempos inspiratorios cortos entre 0.3 a 0.35, y un PEEP no inferior a 4-5 cms. La FR se iniciará entre 30 a 40 por minuto variando de acuerdo con la PaCO₂

Si se puede medir, se aconseja mantener volúmenes corrientes bajos, entre 4 a 5 ml por Kg.

Criterios para retiro del respirador en ambos grupos

Se debe intentar el retiro estando clínicamente estable, con gases en sangre en rangos descritos, y al llegar a los siguientes parámetros:

FIO₂ igual o < a 0.30, PIM igual o < a 15, FR igual o < a 20 por minuto, y PEEP de 4 cms.

Previo a la extubación se cargará con aminofilina 6 mg /Kg o cafeína 20 mg/Kg.

Tamaño muestral y análisis estadístico

De acuerdo con los datos actuales de Neocosur un 60% de los recién nacidos con pesos entre 800 a 1500 g requiere de ventilación mecánica. Si se espera que la estrategia de CPAP profiláctico reduzca el empleo de ventilación mecánica en al menos un 30% (en algunos de los estudios señalados se describe una disminución hasta de un 50%) se requiere una muestra de 128 recién nacidos de este intervalo de peso de nacimiento por grupo (n total= 256) para completar este estudio.

El test de chi cuadrado se empleará para comparar las variables categóricas y el test de t para comparar las variables continuas.

5. Cronograma.

Se calculará de acuerdo a el número de centros Neocosur que participe en el estudio. Como antecedente en el año 2003 ingresaron 602 RN entre 800 a 1500g en el total de los centros, por lo cual el estudio no bebiera sobrepasar el año. Se calculan 3-4 meses para implementación y adiestramiento y 8-9 meses para reclutamiento de pacientes.

Luego de reclutar la mitad de el número de recién nacidos a estudiar o sea 128, se realizará un análisis interino para evaluar los resultados obtenidos.

6. Elementos con los cuales se dispone

Todas las unidades participantes cuentan como elementos mínimos los siguientes:

Unidades de cuidado intensivo neonatal con cobertura médica 24 horas.

Monitores cardiorrespiratorios y de saturación de O₂ y presión arterial.

Ventiladores neonatales.

Laboratorio 24 horas para gases en sangre y para estudios radiológicos.

Ecógrafo cerebral.

Ecografía cardíaca.

Control oftalmológico especializado.

Además en todos los centros participa un coordinador local y varios colaboradores para el grupo Neocosur.

Existe además una unidad central, Unidad Base de Datos, que recibe prospectivamente en línea, toda la información de los recién nacidos de muy bajo peso en los centros integrantes, a través de una ficha codificada y diagnósticos predefinidos: Síndrome de Distress Respiratorio de acuerdo a características clínicas y radiológicas; Ruptura alveolar por radiología; Ductus arterioso persistente por diagnóstico clínico y en lo posible confirmación ecocardiográfica; Hemorragia intraventricular por ultrasonografía o autopsia, en grados 1 a 4; sepsis tardía (>72 horas de edad) por cuadro clínico confirmado con hemocultivo o cultivo del LCR positivo; Retinopatía del prematuro por examen oftalmológico, en grados 1 a 5 según clasificación internacional; DBP por requerimientos de oxígeno a los 28 días de edad y alteraciones radiológicas crónicas; Oxígeno dependencia a las 36 semanas de edad post-natal (autodefinido).

7. Presupuesto.

Los recursos para la implementación del CPAP de burbuja y Neopuff, sus insumos y la capacitación de personal para su correcto empleo estarán a cargo de la compañía Fisher & Paykel.

8. Bibliografía

1. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley W, Hamilton WK. Treatment of idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971; 284: 1333-1340.
2. Krouskop RW, Brown EG, Sweet AY. The early use of continuous positive airway pressure in the treatment of idiopathic respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1975; 87:263-267.
3. Allen LP, Reynolds EOR, Rivers RPA, Le Souef PN, Wimberley PD. Controlled trial of continuous positive airway pressure given by mask for hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 1976;52:373-378.
4. Hegyl T, Hiatt M. The effect of continuous positive airway pressure on the course of respiratory distress syndrome: The benefits of early initiation. *Crit Care Med* 1981;9:38-41.
5. Kamper J, Wulff K, Larsen C, Lindequist S. Early treatment with nasal continuous positive airway pressure in very low birth weight infants. *Acta Pediatr* 1993;82:193-197.
6. Kamper J. Early Nasal CPAP and minimal handling in the treatment of VLBW infants. *Biol Neonate* 1999; 76 (Supp1): 522-528.
7. Lundstrum KE. Initial treatment of preterm infants- continuous positive airway pressure or ventilation? *Eur J Pediatr* 1996;155:S25-29.

8. Van Martner LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, Susser M, Paneth N, Levinton A. Pediatrics 2000;105:11194-1201.
9. Michna J, Jobe AH, Ikegami M. Positive end expiratory pressure preserves surfactant function in preterm lambs. Am J Resp Crit Care Med 1999; 160: 634-639.
10. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, *et al.* Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. Pediatrics 1999; 103: e125.
11. Ho JJ, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (2): CD002975. Oxford: Update Software Ltd.
12. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (2): CD001243. Oxford Update Software Ltd.
13. Lee US, Dunn MS, Fenwick M, Shennan AT. A comparison of underwater bubble continuous positive airway pressure (CPAP) with ventilator derived CPAP in preterm neonates ready for extubation. Biol Neonate 1998; 73: 69-75.
14. Klerk AMD, Klerk RKD. Nasal CPAP and outcomes of pre term infants. J Pediatr Child Health 2001; 37: 161-167.
15. Narendran V, Donovan EF, Hoath SB, Akinbi HT, Steichen JJ, Jobe AH. Early bubble CPAP and outcomes in ELBW preterm infants. J Perinatol. 2003 Apr-May;23(3):195-9.

APENDICE

Unidades Participantes en Grupo Colaborativo Neocosur:

Argentina

- Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires.
- Hospital de Clínicas Jose de San Martín, Buenos Aires.
- Hospital Italiano, Buenos Aires.
- Hospital Juan Fernández, Buenos Aires.
- Hospital Lagomaggiore, Mendoza.
- Maternidad Sarda, Buenos Aires.
- Sanatorio de la Trinidad, Buenos Aires.

Chile

- Hospital Clinico Universidad Católica de Chile, Santiago.
- Hospital Clinico Universidad de Chile, Santiago.
- Hospital Guillermo Grant, Concepción.
- Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar.
- Hospital San Jose, Santiago.
- Hospital Dr. Sotero del Rio, Santiago.

Paraguay

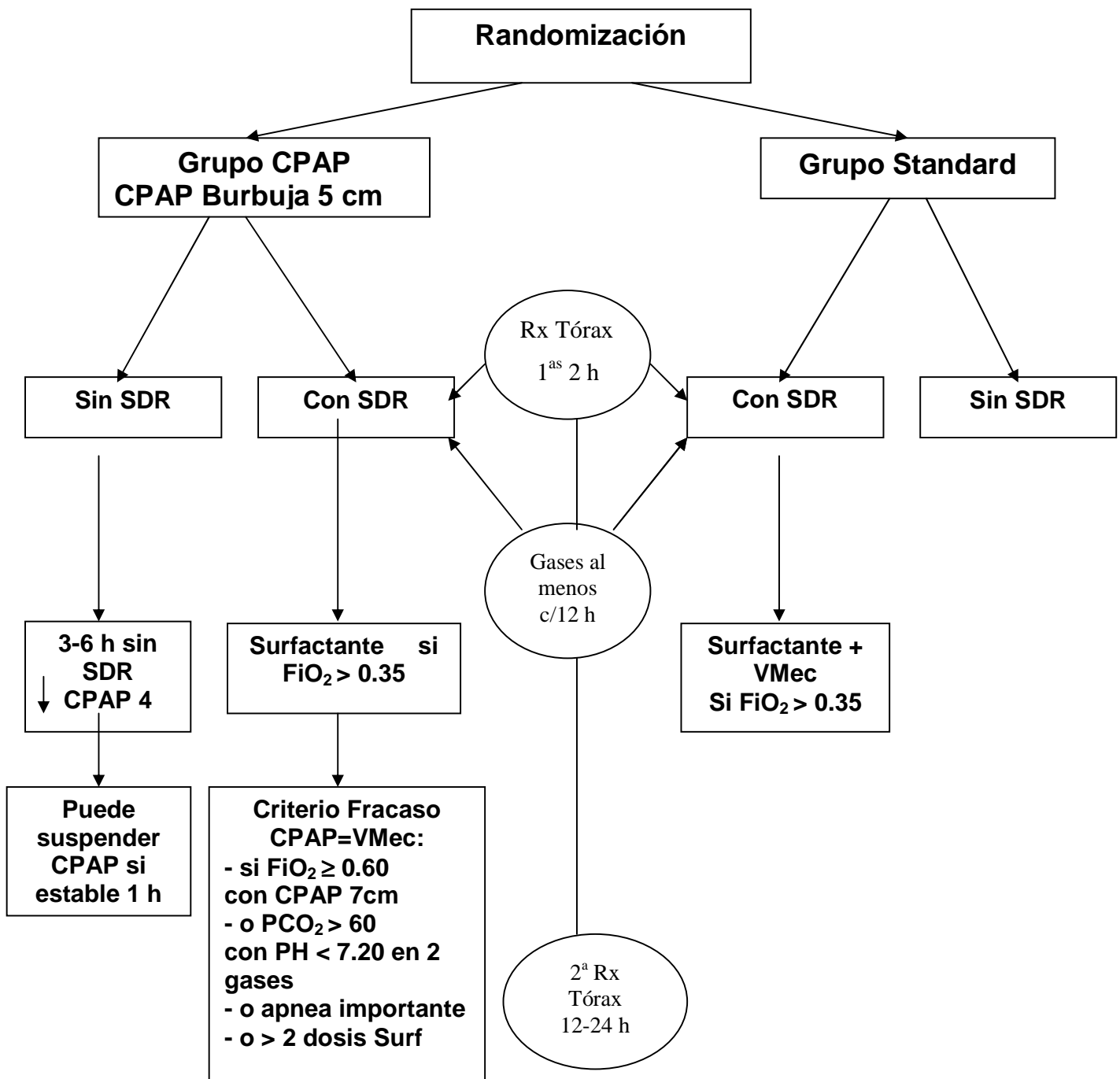
- Hospital de Clínicas de Asuncion.

Perú

- Hospital Cayetano Heredia, Lima.

Uruguay

- Facultad de Medicina Servicio de Recien Nacidos, Montevideo.



Objetivos: SaO₂ 88-94 y PaCO₂ 45-55

Repetir surfactante c/6-12 h si FiO₂ > 0.40, máximo 4 dosis.

Criterios Extubación: FiO₂ ≤ 0.30, PIM ≤ 15, FR ≤ 20 min, PEEP 4 cms. Cargar previamente con aminofilina 6 mg/Kg o cafeína 20 mg/Kg

Consentimiento Informado.

Investigadores Responsables:

Protocolo: **CPAP de Burbuja precoz en recién nacido de muy bajo peso al nacer.**

Se me ha solicitado participar en un protocolo de investigación que esta estudiando el uso de CPAP de burbuja precoz, en recién nacidos prematuros entre 800 y 1500 gramos al nacer, para intentar disminuir la necesidad de ventilación mecánica en ellos.

El uso de ventilación mecánica convencional, a través de tubo endotraqueal, es la terapia mas utilizada actualmente en el manejo respiratorio de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Este procedimiento es invasivo y puede presentar complicaciones agudas como infecciones y ruptura alveolar (aire libre en el pulmón). El principal efecto adverso a largo plazo es el desarrollo de secuelas respiratorias crónicas conocidas como displasia broncopulmonar.

El CPAP o presión positiva continua en la vía aérea, se emplea desde hace casi 30 años en recién nacidos con dificultad respiratoria. No requiere de intubación para su empleo, por lo cual no es tan invasivo como la ventilación mecánica.

Varios estudios describen una menor necesidad de intubación y de ventilación mecánica con el uso de CPAP precoz, lo que en consecuencia podría disminuir la incidencia de sus complicaciones. Sin embargo estos estudios son con un pequeño número de niños o bien tienen fallas en su diseño.

El CPAP en su modalidad de burbuja parece tener más ventajas al transmitir las oscilaciones producidas por el burbujeo de agua, mejorando la oxigenación y disminuyendo el esfuerzo respiratorio.

Sin embargo, el CPAP también puede producirse como complicación aguda más importante una ruptura alveolar.

Al participar en este estudio, yo estoy de acuerdo en aceptar que mi hijo (a) ingrese a este protocolo, lo que significa que podría recibir una de dos posibles terapias ventilatorias:

1.- Terapia estandar: Conexión a ventilación mecánica a través de un tubo endotraqueal según criterios pre-establecidos de compromiso respiratorio.

2.- CPAP de Burbuja precoz: Conexión a un sistema de ventilación no invasivo, a través de una cánula nasal antes de la primera media hora de vida.

En ambos grupos no se limitará administración de otras terapias probadamente beneficiosas como surfactante, aminofilina o cafeína, indometacina, si el paciente lo requiere.

El monitoreo continuo y los estudios de laboratorio y radiografías que se practiquen al recién nacido que ingresen al estudio, no son diferentes de los que habitualmente se realizan a estos pacientes.

Yo entiendo que:

1.- Los posibles riesgos de este protocolo para cada tipo de terapia incluyen:

- Ventilación mecánica con tubo endotraqueal: daño en mucosa de vía aérea, traumatismo de la vía aérea (traquea), mayor riesgo de infección, secuelas anatómicas (estenosis traqueal), mayor asociación con daño pulmonar crónico o DBP.

- CPAP de burbuja: lesión de la mucosa nasal, necrosis, distensión abdominal, menor tolerancia a la alimentación, mayor riesgo de escape aéreo.

Existen *pocos (o no existen)* tratamientos alternativos disponibles para el manejo ventilatorio en el recién nacido de muy bajo peso al nacer. Estos son la ventilación mecánica de alta frecuencia y CPAP nasal sincronizado, cuyo efecto benéfico aún esta en evaluación.

2.- Los posibles beneficios que tendría mi hijo (a) al participar en este estudio son:

- Disminuir la necesidad de intubación y conexión a ventilación mecánica, con los riesgos que esta conlleva.
- Menor riesgo de secuelas respiratorias crónicas.

3.- Cualquier pregunta que yo quiera realizar en relación a la participación de mi hijo(a) en este estudio deberá ser contestada por *alguno de los médicos o investigadores participantes. (adjuntará una lista de ellos, respectivos cargos y teléfonos de contacto).*

4.- En relación a los exámenes a realizar estos no difieren a aquellos normalmente realizados a los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, por lo tanto no implicará costos adicionales para mí.

5.- Yo podré retirar a mi hijo(a) de este estudio en cualquier momento, sin dar razones ni sen que esto modifique la calidad de atención médica que mi hijo(a) reciba.

6.- Los resultados de este estudio pueden ser publicados (o presentados en congresos), pero el nombre de mi hijo (a), identidad no serán revelados. Los datos clínicos y experimentales permanecerán en forma confidencial, a menos que la identidad de mi hijo (a) sea solicitada por ley.

7.- He leído este consentimiento cuidadosamente, lo entiendo a cabalidad y está dado en forma voluntaria, sin que haya sido forzada (o) u obligada (o).

Firma Madre, Padre o Apoderado Responsable

Fecha

Investigador Responsable

Fecha