

CPAP nasal y surfactante

Dr. S. Navarro-Psihas
Hospital Pediátrico de la Tercer Orden
Passau, Alemania



In 1963:

„Patrick Bouvier Kennedy was born by emergency caesarean section five and a half weeks early at the Otis Air Force Base Hospital in Bourne, Massachusetts. His birth weight of 4 pounds 10 ½ ounces (2.11 kg) medically classified him as premature. Right after his birth, he was transferred to Boston Children's Hospital where he died two days later of hyaline membrane disease, following treatment in a hyperbaric chamber.“

Lo que hemos aprendido en los últimos años

- Ventilación mecánica produce daño pulmonar
- Aplicar el surfactante lo más pronto posible
- Efecto depende en parte del tipo de apoyo respiratorio
- Respiración espontánea produce atelectasia e inflamación = Inactivación del surfactante

CPAP vs. ventilación mecánica

Evidencia

- Evidencia experimental
 - ↓ Daño pulmonar con CPAP
 - ↑ Volumen pulmonar y compliancia con CPAP
- Estudios observacionales
 - ↓ BPD a mayor uso de CPAP
- RCT
 - Menos reintubación luego de ventilación mecánica
 - Menos ventilación mecánica
 - No diferencia en cuanto a BPD
 - ↑ Neumotórax

COIN-Study: N Engl J Med 2008

610 prematuros con RDS
CPAP 8 vs. ventilación
Intubación: $\text{FiO}_2 > 0,6$

Parametro	CPAP (8)	Ventilación	p
Mortalidad	7 %	6 %	N.S.
BPD (36s)	29	35	N.S.
Surfactante	38 %	77 %	<0.001
Neumotórax	9 %	3 %	0,001

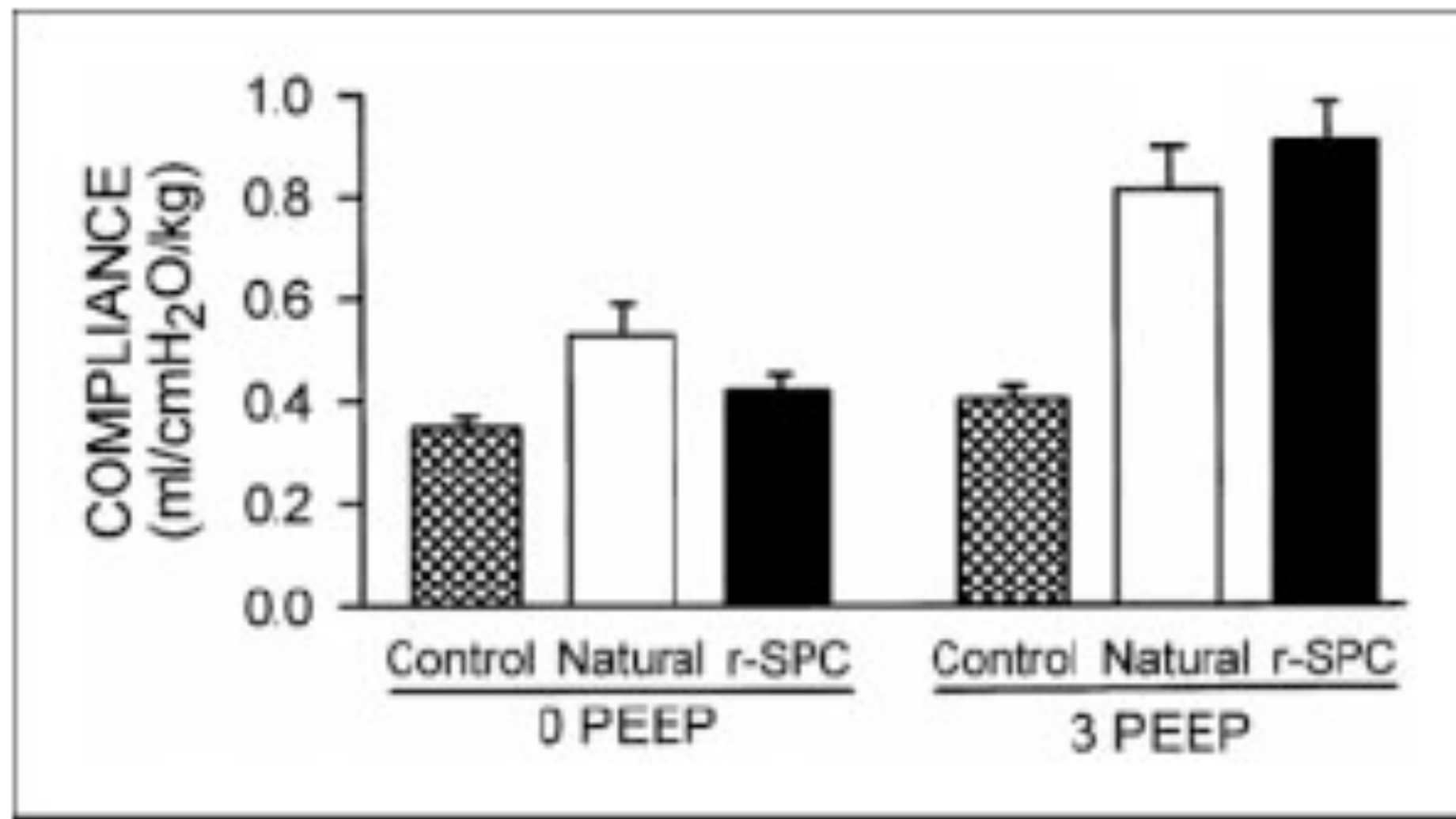
Lecciones de la aplicación de surfactante

Efecto del surfactante

- Efecto inmediato
 - Distribución del surfactante en el pulmón
 - 250 000 puntos de división binaria
- Efecto secundario (horas)
 - Optimización de la composición del surfactante
 - Integración de proteínas endógenas
- Efecto dependiente del modo de ventilación

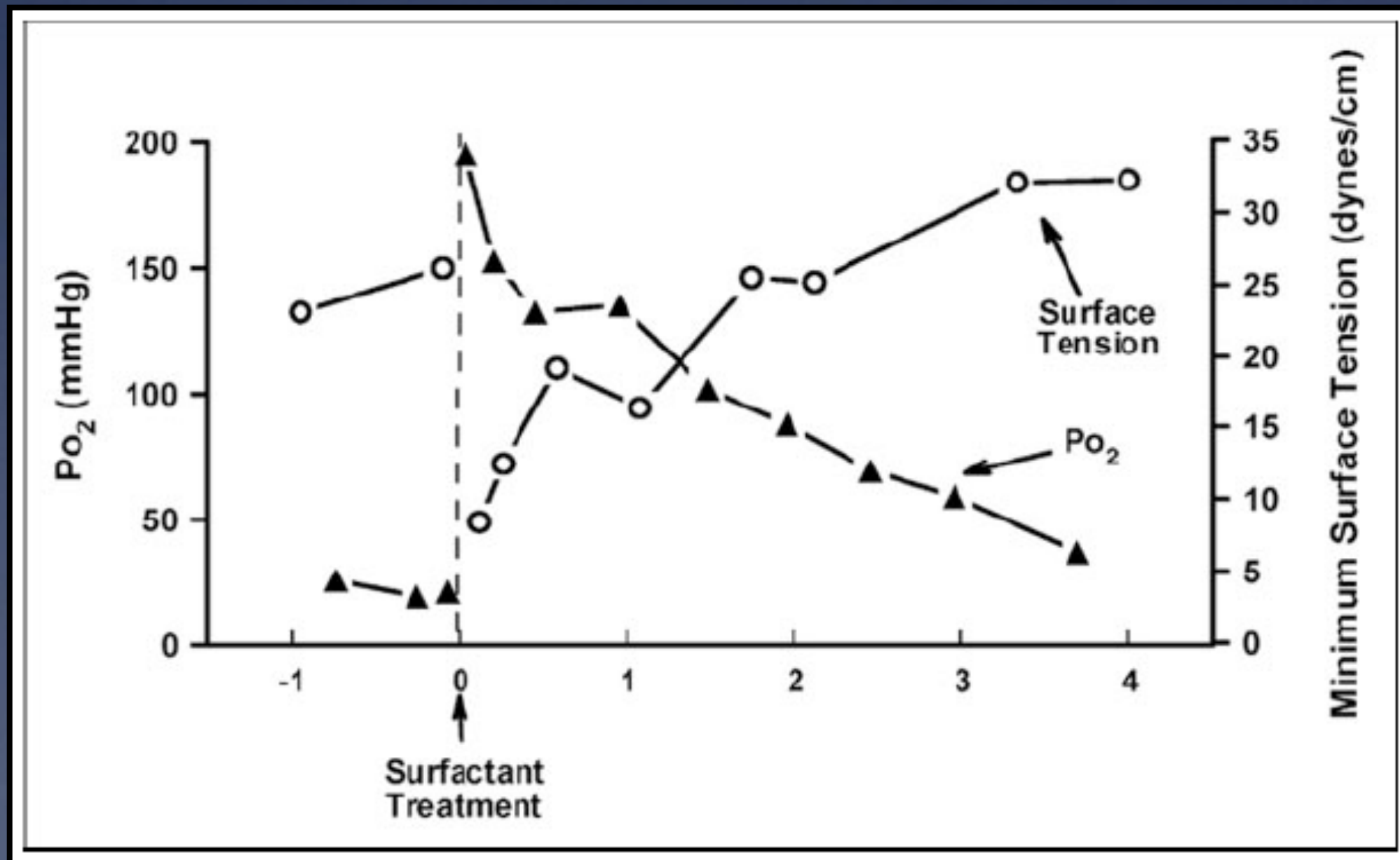
Davis: Am J Respir Crit Care Med. 1998

Effect of surfactant on compliance in rabbits ventilated with PEEP or without PEEP



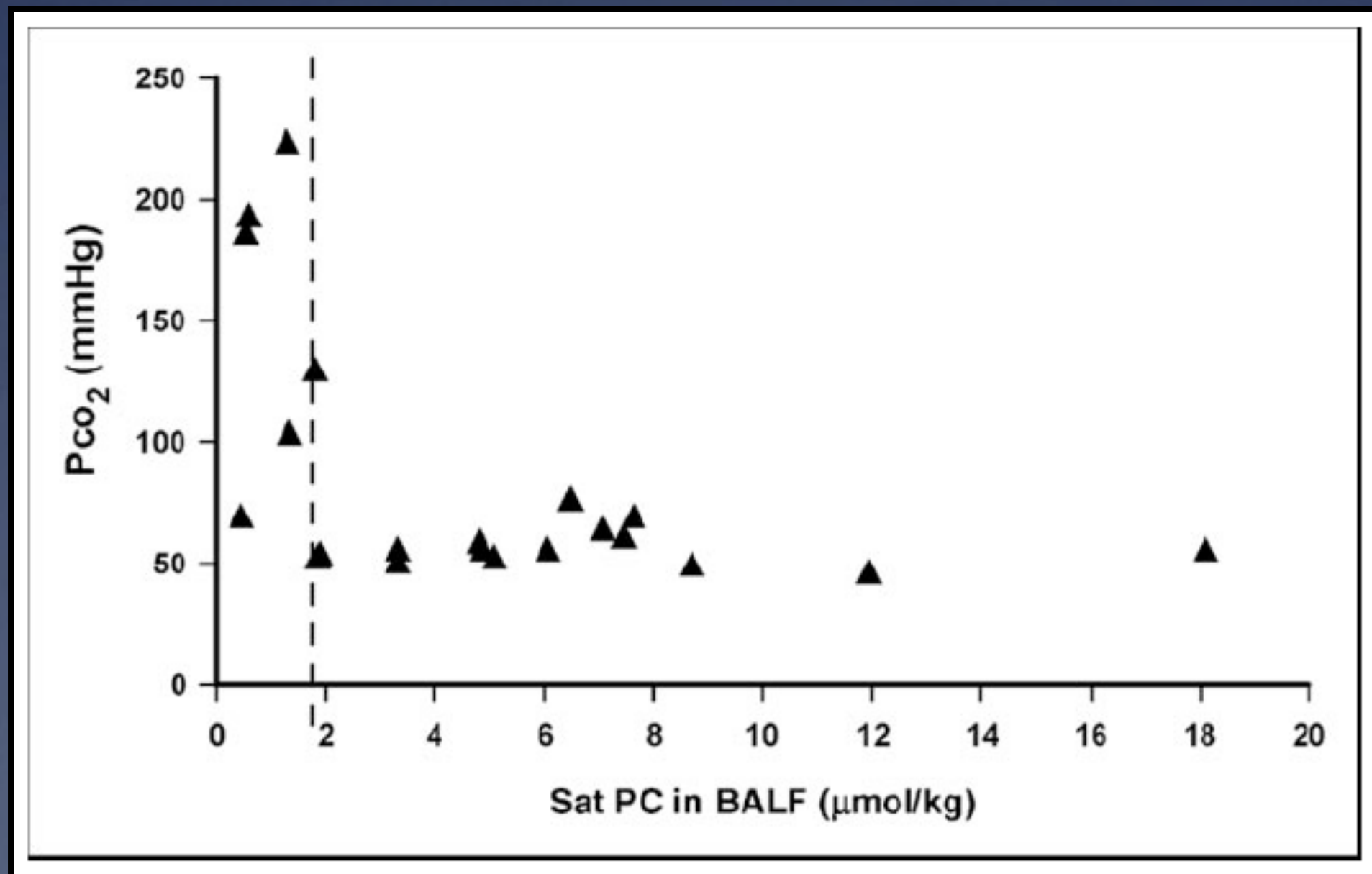
Ikegami: Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 1981

Preterm lambs ventilated for 1 hour before administering surfactant



Mulrooney: Am J Respir Crit Care Med. 2005

Alveolar surfactant pool in preterm lambs on CPAP (5)

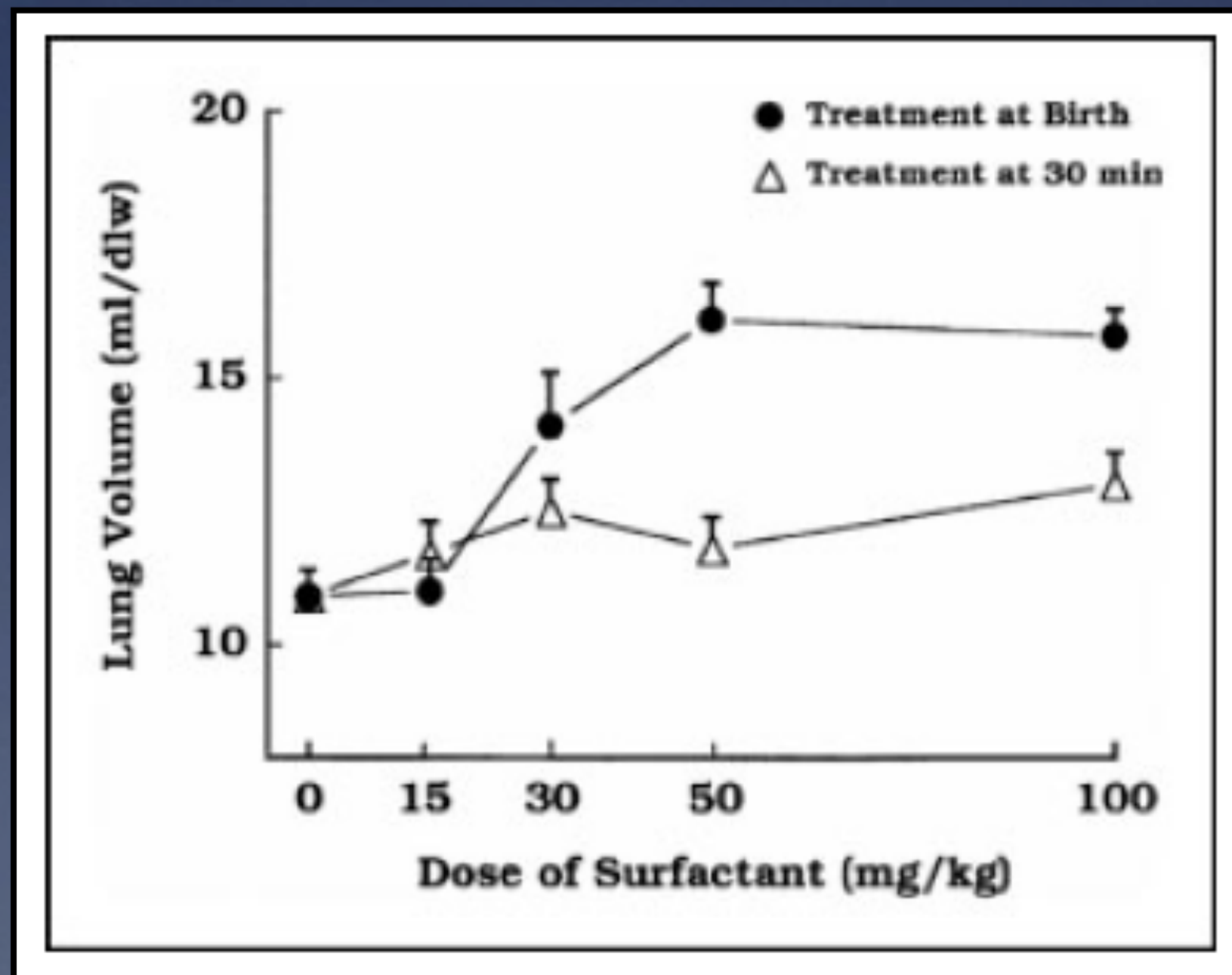


Inactivación del surfactante

- Edema alveolar
 - Albúmina
 - Fibrinógeno y fibrina
 - Lípidos plasmáticos
- Daño pulmonar
 - Ventilación mecánica
 - Respiración espontánea con volúmenes bajos (atelectrauma)

Seidner: Am J Respir Crit Care Med. 1995

Response of preterm rabbits to surfactant after birth vs. after 30 min of MV



Optimizar la terapia

- Estabilización alveolar al nacimiento (CPAP)
- Surfactante lo más pronto posible
- Evitar la ventilación mecánica

INSURE

Rojas: Pediatrics 2008

- RCT comparando INSURE vs. CPAP en pacientes con RDS
- 279 pretérminos 27-31 SEG
 - INSURE
 - nCPAP
- Variables: Ventilación, neumotórax, BPD

279 prematuros 27-31 semanas con RDS
INSURE vs. CPAP

Variable	INSURE %	CPAP %
MV	26	39
Air leak	2	9
Later surfactant	12	26
BPD (36 weeks)	49	59

Cochrane 2007

- Early surfactant+CPAP vs. late surfactant+MV
- 6 RCT were analyzed
- Results:
 - Less MV in the CPAP group (RR 0.67)
 - Less air leak (RR 0.52)
 - Less BPD (RR 0.51)

Cochrane 2007

- Results:
 - A low threshold for surfactant (< 45%)
 - Less air leak (RR 0.46)
 - Less BPD (RR 0.43)
 - A high threshold for surfactant (> 45%)
 - More PDA (RR 2.15)

Take home messages:

- SDR causa daño pulmonar e inflamación
 - Ventilación mecánica
 - Respiración espontánea de bajo volumen pulmonar (FRC)
- La inflamación inactiva el surfactante
 - fugas de aire
 - Neumotórax
- Surfactante debe ser aplicado lo más pronto posible
- Probablemente el patrón respiratorio sea indicación suficiente para decidir aplicar surfactante
- INSURE parece reducir la incidencia de BDP y fugas de aire
 - CPAP temprano
 - Aplicación temprana de surfactante
 - Evitar la ventilación mecánica

LISA

“Less invasive surfactant application”

MIST

“Minimal invasive surfactant therapy”

LISA

- Desarrollado en Colonia Alemania desde el 2001
- Angela Kribs
- Evitar la ventilación mecánica por completo
- Permitir la respiración espontánea con CPAP durante la aplicación

Angela Kribs



LISA o MIST

- Introducción de sonda nasogástrica o catéter endotraqueal (2 cm)
 - Alemania: Sonda nasogástrica 4 Fr, pinza de Magill
 - Australia: Katheter arterial 3.5 Ch oro-traqueal sin instrumento (Dargaville 2011)
- Mantenimiento de la presión positiva
- Ausencia de analgesia o sedación!
 - Analgesia postpartal causada por vasopresina materna
 - Premedicación con Atropina 5-10 mcg/kg
- Aplicación lenta de 1-3 minutos

Distribución del surfactante en el pulmón

- Intubación endotraqueal: ↑ distribución en bolo rápido
- Aplicación lenta 1-3 min. durante LISA! 🤨
- Surfactante durante intubación endotraqueal:
 - Apnea en espiración
 - Colapso alveolar
 - Ventilación inhomogénea del pulmón
 - → Distribución inhomogénea de surfactante

German neonatal network 47 unites with >6000 VLBW (2009-2012)

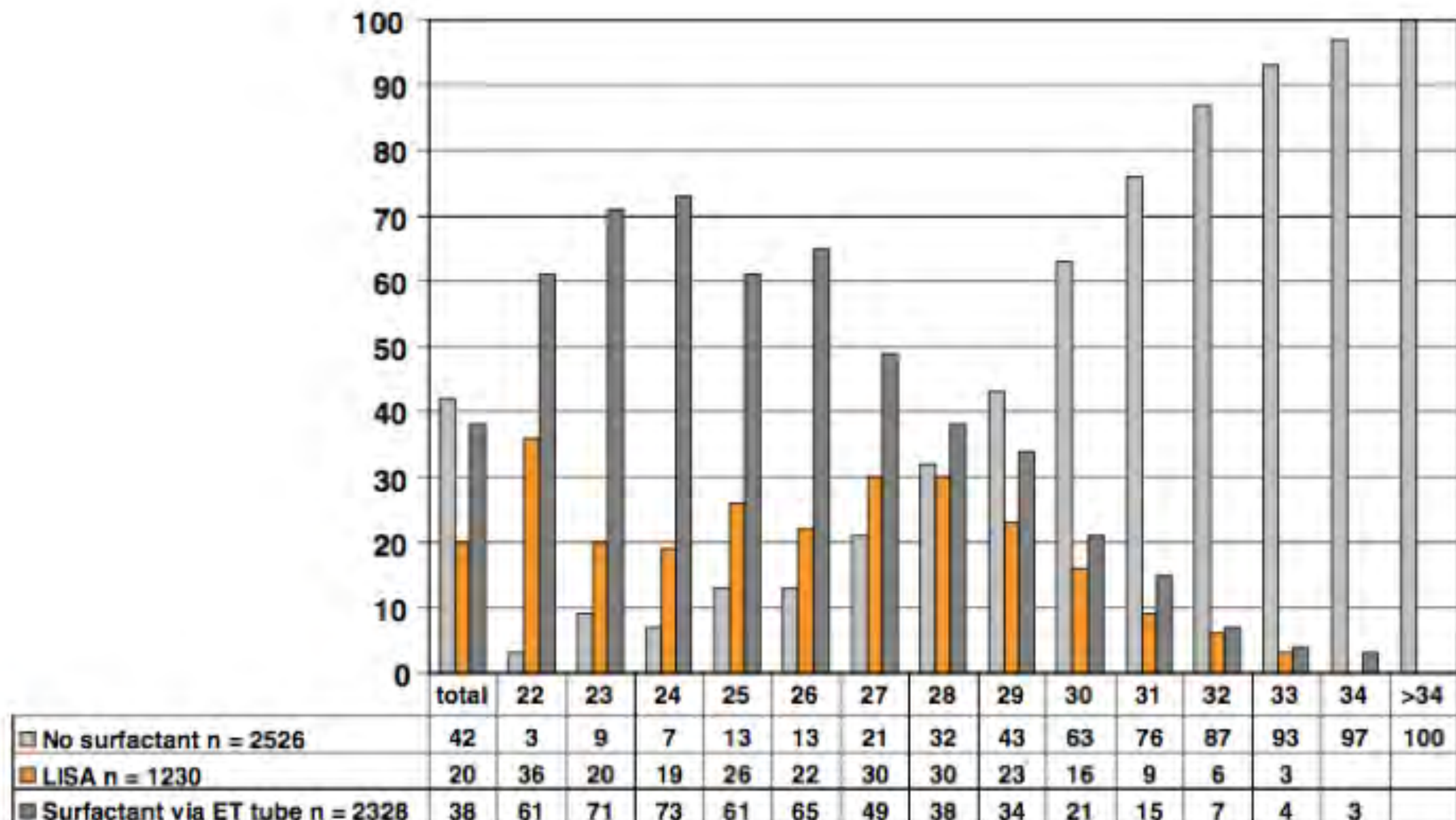


Table 2. **Clinical Trials of Surfactant Therapy via Tracheal Catheterization**

Trial, Author, Year	Intervention and Comparator (n)	Gestation Range	Entry Criteria	Primary Outcome	Results of Primary Outcome	Other Findings
AMV trial Göpel et al 2011 (28)	I: LISA, Cologne method, 108 C: CPAP, 112	26–28 wk	<12 h after birth $F_{iO_2} \geq 0.30$	Intubation day 2 or 3	28% vs 46% (NNT: 6; 95% CI: 3–20)	Intubation at any time: 33% vs 73% ($P < .001$) Median days on MV: 0 vs 2 Oxygen at 28 days: 30% vs 45% ($P = .032$)
Take Care trial, Kanmaz et al 2012 (31)	I: LISA, Take Care method, 100 C: INSURE, 100	<34 wk	$F_{iO_2} \geq 0.40$	Intubation <72 h	30% vs 45% ($P = .02$)	Mean duration of nCPAP: 78 vs 116 h ($P = .1002$) Mean duration of MV: 33 vs 64 h ($P = .006$) BPD: 20% vs 10% ($P = .009$)
NINSAPP trial, Kribs et al 2013 (unpublished)	I: LISA, Cologne method, 107 C: Intubation and surfactant, 104	23–26 wk	$F_{iO_2} \geq 0.30$ or Silverman score ≥ 5	Survival without BPD	Pending	Pending

AMV=Avoidance of Mechanical Ventilation by Surfactant Administration; BPD=bronchopulmonary dysplasia; C=comparator group; CI=confidence interval; CPAP=continuous positive airway pressure; F_{iO_2} =fraction of inspired oxygen; I=intervention group; INSURE=intubation, surfactant, extubation technique; LISA=less invasive surfactant administration; MV=mechanical ventilation; nCPAP=nasal continuous positive airway pressure; NINSAPP=Surfactant Application During Spontaneous Breathing With Continuous Positive Airway Pressure in Premature Infants <27 Weeks; NNT=number needed to treat.

NINSAPP Trial

- 13 centros en Alemania de nivel III
- 213 pacientes con datos de SDR
- Aleatorización
 - LISA
 - Intubación y surfactante
- Variable: BPD

NINSAPP Trial

- Resultados:
 - = BDP o muerte: 33% vs. 41% (n.s.)
 - ↓ BPD en FG 25-26 SEG: 16% vs. 34%
 - ↑ “Sobrevivientes sin complicaciones”: 50% vs. 35%
 - ↓ Pneumotórax: 5% vs. 13%
 - ↓ HIV severa: 10% vs. 22%







Kanmaz: Take Care Study 2012

- RCT: PT<32 SEG con SDR
- Aleatorización:
 - 100: INSURE
 - 100: LISA
- Resultados:
- ↓ DBP en el grupo de LISA (10% vs. 20%)
- ↓ Ventilación en los primeros 3 días (30% vs. 45%)

La experiencia en Viena (Klebermass: Neonatology 2013)

- Comparación de dos periodos tras la introducción de LISA en 2009 en pacientes de 23-27 SEG
- Primer periodo: CPAP y surfactante via intubación (182)
- Segundo periodo: LISA (224)
- LISA
 - Aplicación de CPAP 10-15 cmH₂O
 - LISA a los 30 minutos según dependencia de O₂
 - Premedicación con cafeína 20mg/kg

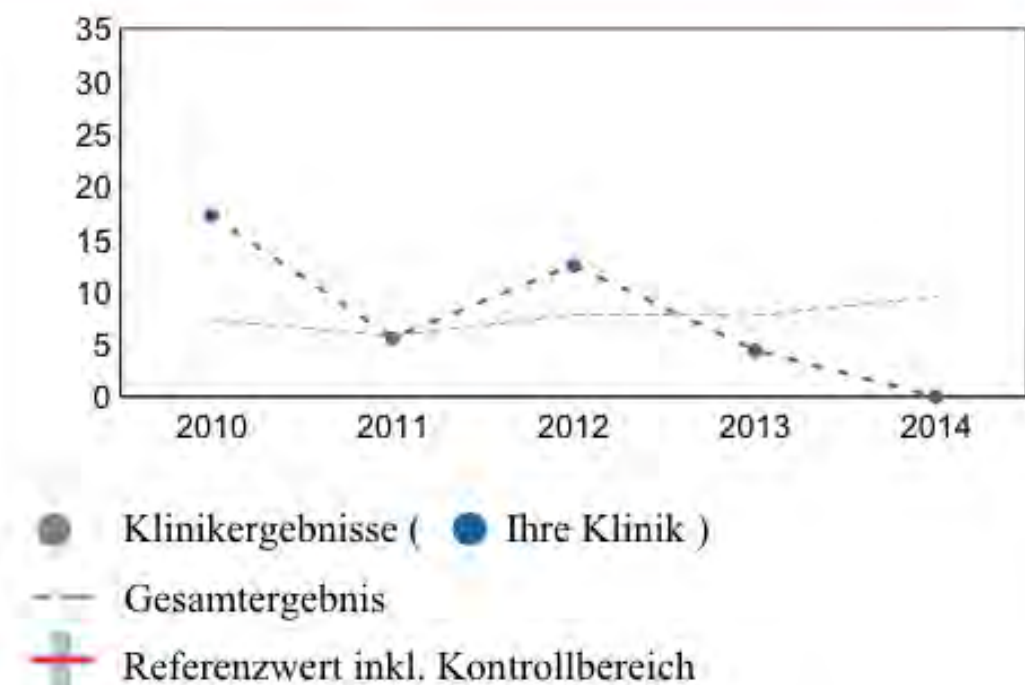
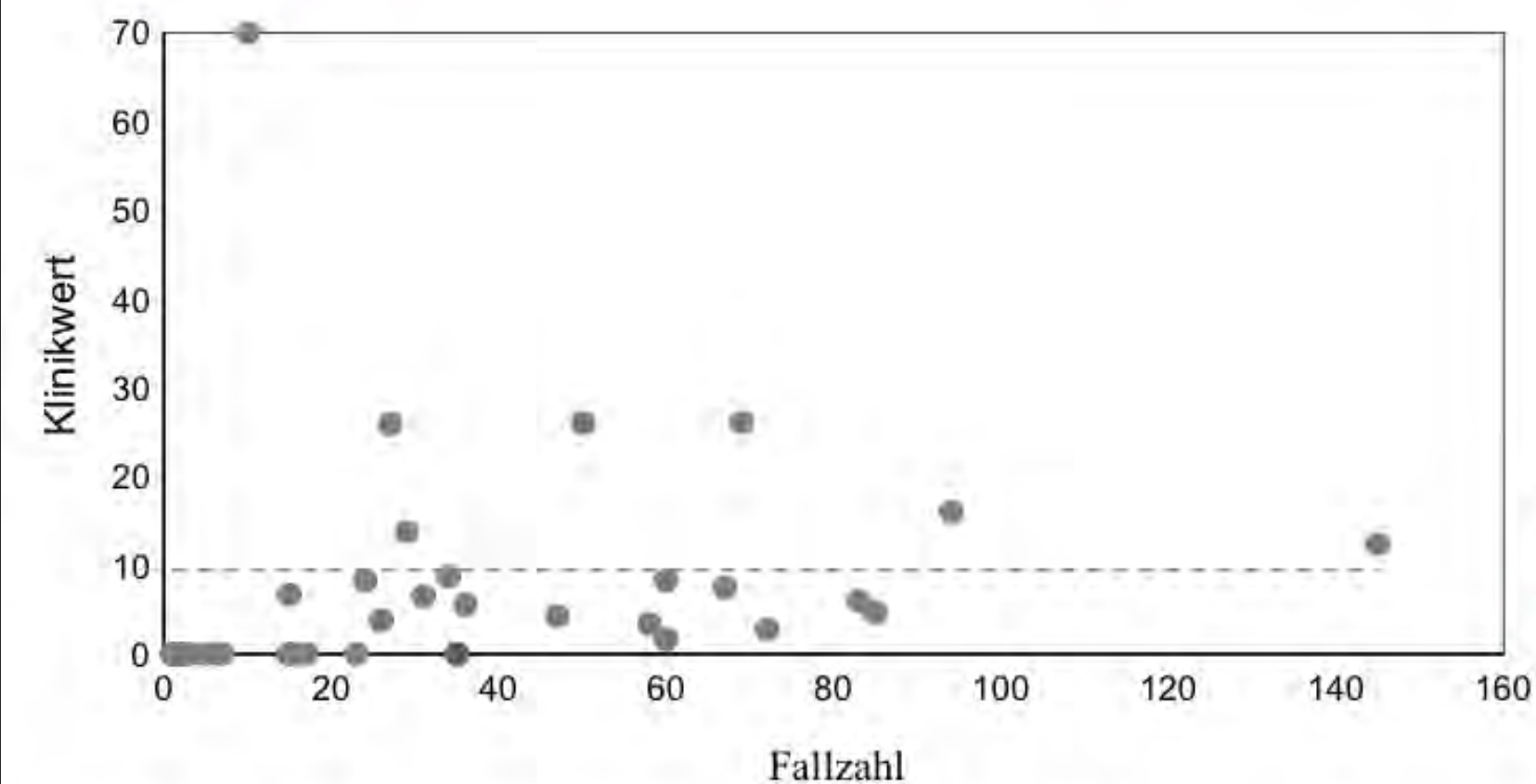
Experiencia en Viena

- Resultados:
 - LISA con éxito (sin intubación inmediata subsecuente) en 94%
 - 65% no fueron intubados en la primera semana de vida
 - 41% sin intubación alguna
 - ↑ Sobrevida: 76% vs. 64%
 - ↑ sobrevida en pacientes 23-25 SEG: 68% vs. 43%
 - ↓ Hemorragia severa, LPV, BDP
 - ↑ DaB, Retinopatía

Displasie broncopulmonar

Jahr	Ereignis(se)		Fallzahl	Klinikwert %	Vertrauensbereich %	Referenzwert %
	beobachtet	erwartet				
2011	2	-	36	5,6	0,5 - 19,0	nicht definiert
2012	3	-	24	12,5	4,3 - 31,0	nicht definiert
2013	2	-	45	4,4	1,2 - 14,8	nicht definiert
2014	0	-	35	0,0	0,0 - 9,9	nicht definiert

Ergebnisanalyse



Ereignis: Kinder mit Bronchopulmonaler Dysplasie (BPD).

Efectos secundarios

- Desaturación: 56%
- Bradicardia: 11%
- Éxito en el primer intento: 78%
- Reflujo de surfactante: 30%
- Tendencia a mayor cirugía por NEC o perforación intestinal (no significativa)
- Primeros estudios de seguimiento: = desarrollo y crecimiento

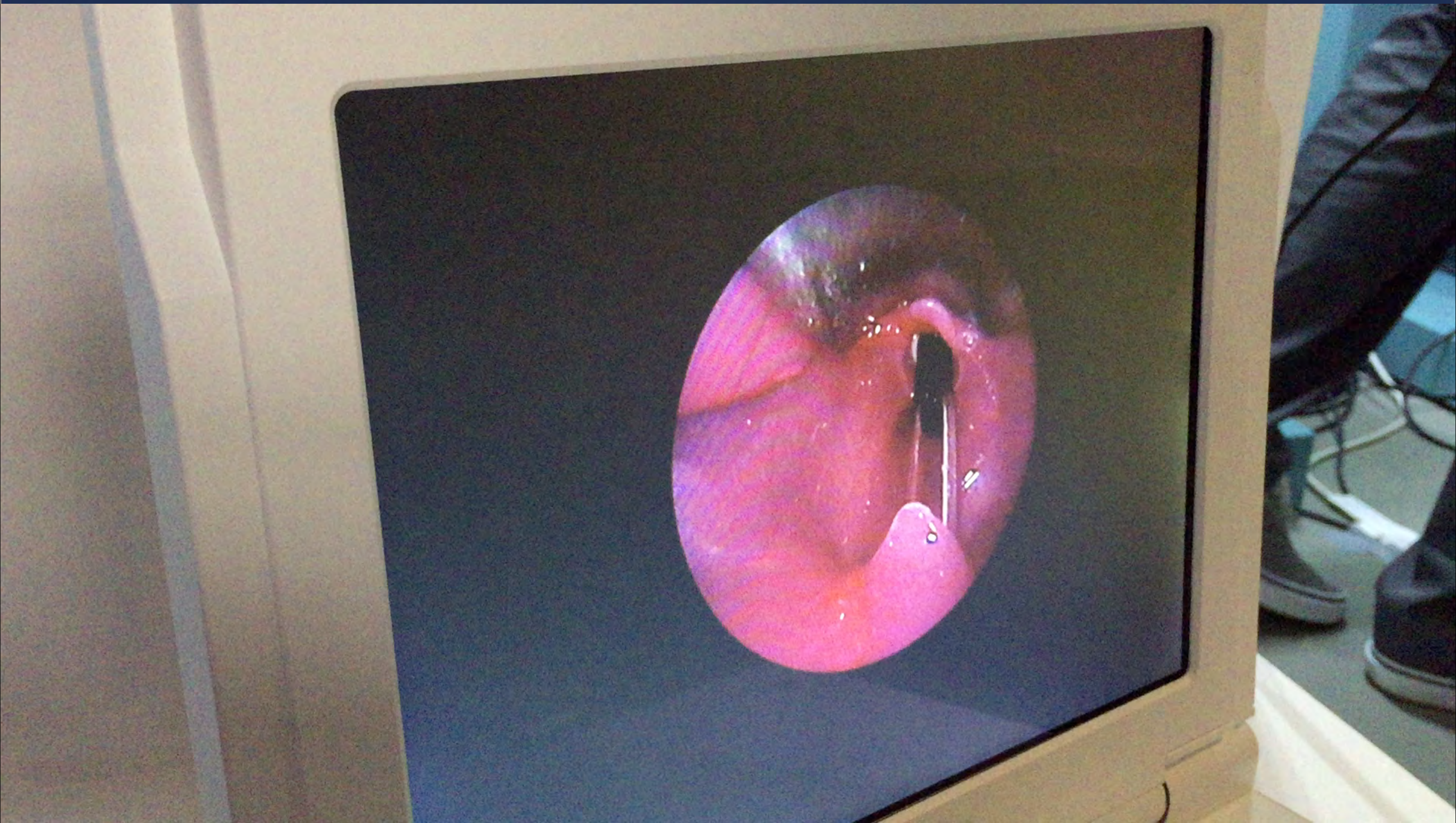
Falla en 25% de los casos

Falla del procedimiento

- Prematurez muy extrema (22-23 SEG)
- Falta de esteroides prenatales
- Acidosis perinatal

Educación práctica continua











Conclusiones:

- LISA es un método seguro de aplicación de surfactante
- Reduce la necesidad de ventilación y la DBP
- Ventajas teóricas sobre el INSURE
- Preguntas pendientes:
 - Comparación con INSURE
 - Mejor método de aplicación
 - Candidato ideal

Otras formas de aplicación

- Nebulización
 - Alcanza solo alveolos ventilados
 - Se necesita mucha dosis
 - Estudios en curso
- Aplicación con mascarilla laringe
 - Solo en pacientes prematuros mayores

¡Gracias!