

Enfermedad de Membrana Hialina

Dra Fernanda Acuña Arellano
Becada de Pediatría

Introducción

- Cuadro propio del RNPT, caracterizado por dificultad respiratoria progresiva que se puede manifestar desde los primeros minutos de vida.
- Secundario al déficit de surfactante pulmonar

Incidencia

Inversa a edad gestacional

- RNPT: 5-10%
- RNPT <1500 g: 50%
- < 28 sem EG: 80-90%
- 30-32 sem EG: 15-25%
- >34 sem: < 5%

Incidencia

Según uso de corticoides prenatales

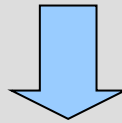
< 30 sem.: s/ corticoides : 60 %
c/ corticoides : 35 %

30 a 34 sem: s/corticoides : 25 %
c/corticoides : 10 %

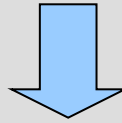
> 34 sem : < 5 %

Fisiopatología

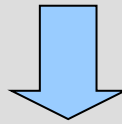
Ausencia o déficit de surfactante



Colapso alveolar



Atelectasia Progresiva

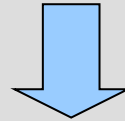


Cortocircuito Pulmonar + Hipoxemia Progresiva

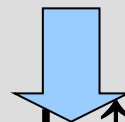
Colapso masivo: insuf. ventilatoria+ hipercapnia

Fisiopatología

Déficit de surfactante



Inflamación Pulmonar + Daño ep. Respiratorio



Edema pulmonar + ↑ resist. Vía aérea



Daño pulmonar + deterioro función pulmonar

Fisiopatología

Hipoxemia + Acidosis



↑ resistencia vascular pulmonar

+

Hipertensión

+

Hipoperfusión Pulmonar

Fisiopatología

- Alteraciones funcionales

1) ↓ capacidad residual funcional, alteración de V/Q

2) ↓ distensibilidad pulmonar, con ↑ trabajo respiratorio → fatiga muscular

Factores de riesgo

Factores de riesgo asociados a enfermedad de membrana hialina

Riesgo aumentado	Riesgo disminuido
A < edad gestacional	A > edad gestacional
Sexo masculino	Sexo femenino
Raza blanca	Raza negra
L/E < 2,0 en prematuros	L/E > 2,0
Hermano previo con EMH	Preeclampsia materna
Diabetes materna (A,B,C)	Diabetes materna (D,F, R)
Hipotensión materna	Abuso de drogas maternas (heroína)
Cesárea sin trabajo de parto	Corticoides antenatales
Hemorragia del tercer trimestre	Desprendimiento crónico de placenta
Segundo gemelar	Rotura prolongada de membranas, corioamnionitis
Hidrops fetal	Retardo de crecimiento intrauterino
Eritroblastosis	Parto vaginal
Depresión neonatal	β -miméticos, tiroxina, estrógenos

L/E: Índice lecitina/esfingomielina.

Diagnóstico

- Antecedentes
- Cuadro clínico compatible
- Inicio precoz y evolución

Diagnóstico

1) Clínica

Dificultad respiratoria progresiva, aparición precoz, desde el nacimiento o en primeras 6 horas

- Quejido (evitar colapso alveolar)
- Aleteo nasal (\downarrow resist. Vía aérea)
- Retracción (\downarrow compliance)
- Taquipnea (acortar t. espiratorio y reducir pérdida de volumen pulmonar)
- Cianosis
- MP presente o disminuído
- Diámetro AP disminuído

Diagnóstico

2) Laboratorio

a) Prenatal: estudio de madurez pulmonar en LA

i) Clements

ii) Índice L/E

iii) Determinación fosfatidilglicerol

i) Clements

Tubos	Riesgo EMH
3 (-)	17%
+ a ++	8%
+++	< 1%

Diagnóstico

LA	Riesgo EMH
L/E > 2,0	< 0,5 %
L/E > 1,0	100%
L/E 1,0 a 2,0	↓ a ↑ L/E
FDG presente	< 0,5 %
L/E < 2,0; FDG ausente	> 80%

Diagnóstico

b) Posnatal

- Radiología: aumento de densidad pulmonar homogéneo + broncograma aéreo: “vidrio esmerilado”
- GSA: requerimientos de FiO_2 sobre 0,40. Acidosis metabólica o respiratoria

Diagnóstico

Grados radiológicos:

Grado I o forma ligera:

Imagen reticulogranular muy fina, broncograma aéreo moderado que no sobrepasa la imagen cardiopulmonar y transparencia pulmonar conservada.



Diagnóstico

Grado II o forma mediana: Imagen reticulogranular extendida a través de todo el campo pulmonar y broncograma aéreo muy visible que sobrepasa los límites de la silueta cardíaca.



Diagnóstico

Grado III o forma grave:
Los nódulos confluyen y el broncograma es muy visible. Aún se distinguen los límites de la silueta cardíaca



Diagnóstico

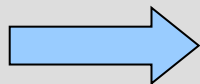
Grado IV o forma muy grave: Opacidad torácica total. La distinción entre la silueta cardiopulmonar, diafragma y parénquima pulmonar está perdida.



Tratamiento

Prenatal

- Derivar embarazo de riesgo a centro especializado
- Prevención y manejo de PP
- Determinación de madurez pulmonar fetal y aceleración



Corticoides antenatal en fetos 24 – 34 sem

- Betametasona 12 mg c/24 horas x 2 veces im.
- Dexametasona 6 mg c/12 horas x 4 veces im

Tratamiento

Postnatal:

- General

- Ambiente térmico neutral
- Equilibrio Hidroelectrolítico
- Evitar cambios bruscos de volemia y presión
- Equilibrio ácido-base
- Evitar cambios bruscos de osmolaridad
- Sospecha de BNM o infección: cultivos e inicio de ATB

Tratamiento

Postnatal:

- Surfactante exógeno
- Apoyo ventilatorio
 - No invasivo: CPAP
 - Invasivo

Surfactante Pulmonar

El surfactante pulmonar es una mezcla de lípidos y proteínas. Es sintetizado por los neumocitos tipo II, almacenado en los cuerpos lamelares y secretado en los alvéolos. Su función principal es disminuir la tensión superficial de los alvéolos y evitar la atelectasia

Función

- Disminuye tensión superficial de la pared alveolar durante la espiración .
- Evita el colapso alveolar .
- Permite mantener un volumen residual efectivo .
- Facilita la reexpansión del mismo en la siguiente inspiración .
- **Mantiene y/o mejora la “Compliance” pulmonar**

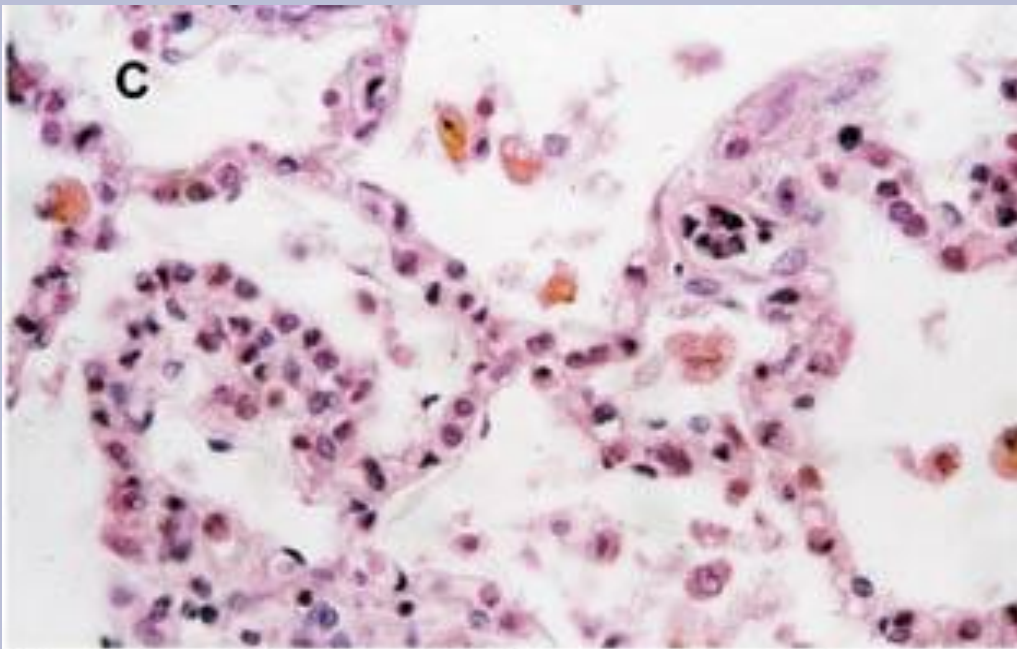
Ausencia o déficit

- Colapso alveolar
 - Disminución de volumen residual.
 - Inadecuada reexpansión alveolar.
- Atelectasias .
- Lesión de pared alveolar .
- Deterioro de unidad alveolo-capilar .
- Imposibilidad de intercambio gaseoso
- **Producción de membrana hialina**

Déficit de surfactante

Anatomía Patológica:

- Daño del alveolo
- Descamación celular
- Necrosis con exudado
- Depósito de proteínas
- Coloración hialina con hematoxilina-eosina .



Alveolos pulmonares normales

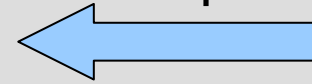
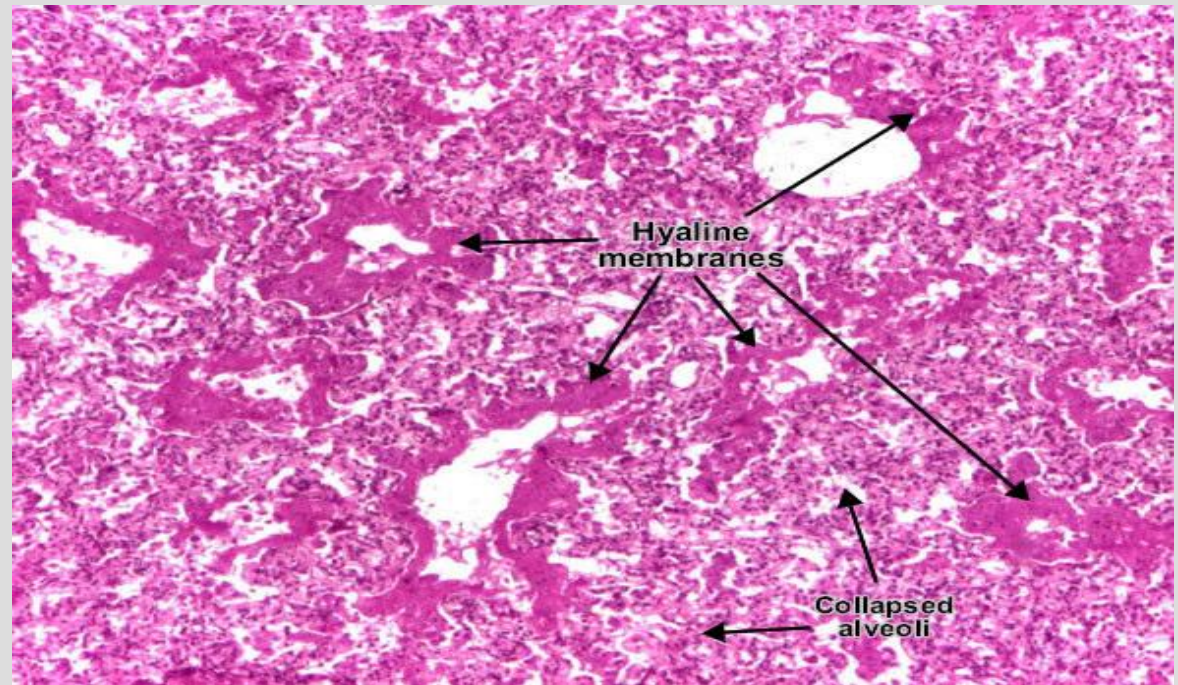
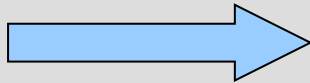


Figura 4 - A) Hemorragia pulmonar difusa; B) Hemorragia recente e antiga: macrófagos com hemossiderina; C) Capilarite: neutrófilos ao longo dos septos alveolares

Enfermedad Membrana Hialina



Surfactante

- A partir de los neumocitos tipo II .
- Comienza producción a partir de la semana 24 de EG.
- En general, está presente en suficiente cantidad en los pulmones a partir de la semana 36 de EG

Surfactante

- Factores estimuladores:
 - Corticoides
 - Estradiol
 - Beta adrenérgicos
 - Prolactina
 - Tirotoxina
 - Factor de crecimiento epidérmico
- Factores inhibidores:
 - Andrógenos
 - Insulina
 - Asfixia, hipoxemia
 - Hipotensión

Surfactante

- Ensamblado y almacenado en los cuerpos lamelares del Neumocito II. Luego son transportados por exocitosis a la capa líquida del alvéolo.
- Forma la estructura llamada mielina tubular, principal fuente de la monocapa, que permite que los grupos acil-grasos hidrofóbicos de los fosfolípidos se extiendan hacia el aire mientras que las cabezas polares hidrofílicas lo hagan hacia el agua.
- Esta monocapa de surfactante disminuye la tensión superficial en la interfaz aire-líquido .

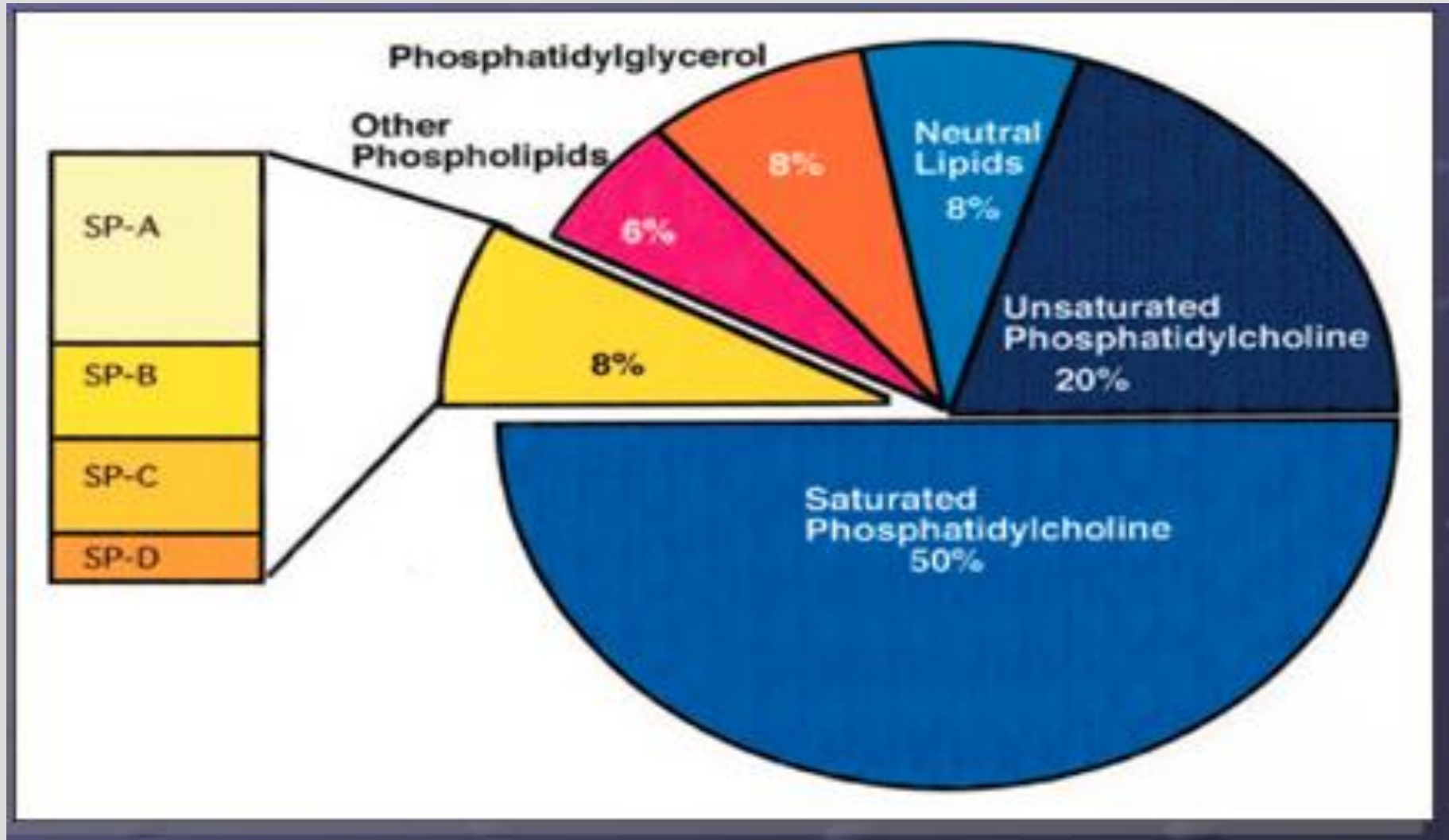
Surfactante

- **Composición:**

- **Fosfolípidos** en un 80% (**fosfatidilcolina**, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y fosfatidiletanolamina).
- **Proteínas** en un 10% (proteínas del surfactante, SPs, conocidas como SP-A, SP-B, SP-C, SP-D y otras proteínas).
- **Lípidos** en otro 10% (fundamentalmente colesterol).

“La fosfatidilcolina es la principal sustancia tensoactiva”.
Ausencia o deficiencia de alguna de las SPs lleva asociado cuadros de SDR de gran severidad

Surfactante



Surfactante

Las apoproteínas de surfactante son cuatro: **SP-A**, **SP-B**, **SP-C** y **SP-D**.

SP-A y **SP-D** son hidrofílicas .
SP-B y **SP-C** son hidrofóbicas.

- **SP-A** tiene una función regulatoria en la formación de la monocapa que reduce la tensión de superficie.
- **SP-B** promueve la adsorción de los fosfolípidos e induce la inserción de ellos dentro de la monocapa.
- **SP-C** estimula la inserción de los fosfolípidos .
- **SP-D** juegan un rol en la defensa contra patógenos inhalados

Antecedentes Históricos

- 1929 Kurt Von Neegard:

La fuerza retráctil del pulmón depende de la tensión superficial del alvéolo. Para eliminar ese efecto el pulmón necesita un material en la interfase aire-líquido

- 1947 Gruenwald:

Sustancias de superficie activa reducen la presión necesaria para la aireación

- 1954 Pattle:

Capa de proteínas en superficie alveolar

Antecedentes Históricos

- 1959 Avery y Mead:

Demostraron que la ausencia de surfactante es el factor fisiopatológico más importante en la EMH

- 1972 Enhorning y Robertson:

Usaron surfactante para tratar conejos prematuros con EMH, demostrando mejoría en mecánica pulmonar

Antecedentes Históricos

- 1980 Fujiwara y cols:
Administraron exitosamente surfactante pulmonar exógeno a niños prematuros con EMH
- 1989:
FDA aprueba uso de surfactante pulmonar

Tipos de Surfactante

Humano, Naturales modificados y artificiales:

A. Humano: extraído de LA de cesáreas programadas. Este es el mas eficaz y sirve de patrón de referencia. Uso muy limitado, por su escasa disponibilidad.

B. Surfactantes naturales: son obtenidos de pulmones de bovino o cerdo. Se les agrega dipalmitoil-fosfatidil colina y fosfatidilglicerol.

Todos los surfactantes naturales contienen SP-B y SP-C, pero los extractos de pulmón molidos (Survanta y Curosurf) contienen menos de 10% de la SP-B encontrada en los extractos de lavado de pulmón.

Tipos de Surfactante

Surfactantes Naturales

- 1. Derivados de bovino:** Beractant (Survanta) y Surfactant TA (Surfacten) tienen lípidos extraídos de pulmón de bovino junto con DPPC, tripalmitoilglicerol y ácido palmítico. Calfactant (Infasurf), SFRI1 (Alveofact) y BLES provienen de lavado de pulmón de bovino sometido a extracción con cloroformo-metanol.
- 2. Derivados de cerdo:** Poractant (Curosurf) tiene pulmón de cerdo que ha sido sometido a extracción con cloroformo-metanol y purificado en una cromatografía de gel líquido. Este consiste de 99% de lípidos polares (fosfolípidos) y 1% de proteínas hidrofóbicas de bajo peso molecular (SP-B y SP-C).

Tipos de Surfactante

Surfactantes Artificiales:

Los productos sintéticos disponibles tienen una mezcla de fosfolípidos tenso-activos. No contiene proteínas.

- Colfosceril palmitato (Exosurf) consiste de 85% de DPPC, 9% de hexadecanol y 6% de tiloxapol.
- ALEC (Pneumactant) tiene una mezcla de 7:3 de DPPC y fosfatidilglicerol.

El principal agente tenso-activo en los surfactantes artificiales es DPPC. Los otros componentes facilitan la adsorción de superficie.

Tipos de Surfactante

Table I. Surfactant preparations used clinically.

Brand name	Generic name	Source/constituents	Company
<i>Protein containing</i>			
Alveofact	SF-RI 1	Bovine-lung lavage	Boehringer Ingelheim (Germany)
BLES	Bovine lipid extract surfactant	Bovine-lung lavage	BLES Biochem (Canada)
Curosurf	Poractant alfa	Porcine-lung tissue	Chiesi Pharmaceuticals (Italy)
HL-10	–	Porcine-lung tissue	Dey, LP (USA)
Human amniotic fluid surfactant	NA	Human amniotic fluid at term	Leo Pharmaceutical (Denmark)
Infasurf	Calfactant CLSE	Bovine-lung (calf) lavage	University of California, San Diego, USA, University of Helsinki, Finland
Newfacten	–	Bovine-lung	Forest Pharmaceuticals (USA)
Surfacten	Surfactant-TA	Bovine-lung homogenate	Yuhan (Korea)
Surfaxin	Lucinactant	Synthetic (DPPC, POPG, PA, KL ₄ peptide)	Mitsubishi Pharma (Japan, Korea)
Survanta	Beractant	Bovine-lung tissue	Discovery Laboratories (USA)
Venticute	rSP-C surfactant	Synthetic (DPPC, POPG, PA, rSP-C)	Abbott Laboratories (USA) Altana Pharmaceuticals (Germany)
<i>Non-protein containing</i>			
Adsurf	Pumactant (ALEC: artificial lung-expanding compound)	Synthetic (DPPC, PG)	Britannia Pharmaceuticals (UK)
Exosurf	Colfosceril palmitate	Synthetic (DPPC, hexadecanol, tyloxepol)	GlaxoSmithKline (UK)

DPPC: dipalmitoylphosphatidylcholine; POPG: palmitoyloleoylphosphatidyl glycerol; PA: palmitic acid; rSP-C: recombinant human SP-C; PG: phosphatidylglycerol.

Tipos de surfactante

	Poractant Alfa	Beractant
Origen	Desmenuzado de pulmón porcino, extracción de lípidos por purificación mediante cromatografía líquido-gel	Desmenuzado de pulmón bovino, extracción de lípidos. Suplementado con DPPC, ácido Palmítico y tripalmitín
Concentración de fosfolípidos	99% PL 80mgPL/ml	25mgPL/ml
Contenido de SPB	1% PT 0.3mg/ml	0.011mg/ml
Dosis inicial	1.25-2.5ml/kg (100-200mg/kg)	4ml/kg (100mg/kg)
Dosis subsecuentes	1.25mg/k(100mg/kg)	4ml/kg (100mg/kg)
Presentación		

Naturales v/s Artificiales

- Problemas inmunogénicos
- Mediadores pro-inflamatorios
- Transmisión agentes infecciosos
- Algunos autores publicaron hallazgo de anticuerpos contra SP-B en prematuros tratados con surfactante animal
- No demostrado en el uso de Survanta.

Surfaxin: Lucinactant (K/L4)

- Disminuyó PMVA e I02 ,además de incrementar tensión de O₂ arterial/alveolar.
- Sin evidencia de inmunosensibilidad testeado a los 28 días .
- Estudio comparativo con Curosurf : sin significancia en general excepto menor mortalidad a los 28 días .
- Moya and colleagues, con Exosurf : superior y comparable con Survanta en los resultados de las primeras 24 hrs.
- Superior en resultados en relación a mortalidad a los 14 días de vida .
- Superior a Exosurf resultados a los 28 días o 36 semanas de edad corregida

Modos de empleo de Surfactante

- I. Profiláctico
- II. Rescate Precoz
- III. Selectivo o de Rescate

I. Profiláctico

- Administrado en sala de partos
- Desde antes del inicio de la ventilación hasta los 20 minutos desde el nacimiento
- En RN con alto riesgo de desarrollar EMH:
<30 semanas de EG
- <30 sem: uso profiláctico mejora sobrevida comparado con administración una vez que la EMH se manifiesta

II. Rescate Precoz

- Administrado dentro de las 2 primeras horas del nacimiento, en RN intubados por dificultad respiratoria.
- Disminuye incidencia de neumotórax, enfisema intersticial, enfermedad pulmonar crónica y mortalidad neonatal, comparado con el uso una vez que se manifiesta la EMH

III. Selectivo o de rescate

- En RNPT con EMH establecida:
 - Pacientes en CPAP o VMI, con progresión clínica de la enfermedad
 - Aumentos de $FiO_2 > 0,40$
 - Progresión radiológica

Número de dosis

- Retratamiento con una dosis si requiere $PMVA > 7$ y $FiO_2 > 30\%$ con radiografía de tórax compatible con EMH
- ¿Tercera dosis?
- Estudio OSIRIS: 2 dosis, comparado con 3 y 4, no traduce mejores resultados

Complicaciones

- Efectos transitorios durante instilación: bradicardia, cae saturación
- Disminución transitoria del flujo sanguíneo cerebral sin aumentar el riesgo de HIV
- Aumento del riesgo de hemorragia pulmonar, probablemente secundario a los efectos de un DAP hemodinámicamente significativo o efectos citotóxicos directos
- Surfactantes naturales: riesgo teórico de generar respuesta inmune contra proteínas extrañas o la transmisión de agentes infecciosos (priones o virus)
- Sin efectos a largo plazo (neurodesarrollo, función pulmonar)

Proteinosis Alveolar Pulmonar Congénita

- Deficiencia genética de SP-B
- Mutación en gen que codifica la proteína, produciendo un surfactante disfuncional
- Herencia autosómica recesiva
- Clínica: - RNT
 - Insuf. Respiratoria Refractaria
- Estudio: Rx torax, TAC torax, LBA
- Tto: Transplante Pulmonar

Apoyo Ventilatorio

Ventilación no invasiva

- Iniciar precozmente el manejo con CPAP en RN con SDR que requieren $FiO_2 < 0,4$
- CPAP precoz puede disminuir necesidad de VMI y morbilidad pulmonar (DBP)
- CPAP: pieza nasofaringea o nasal. PEEP inicial 5-6, con un máximo de 8-10
- Siempre monitoreo de condición clínica, FR, y FiO_2
- Evaluar caso a caso utilidad de CPAP
- Modalidad INSURE y paso rápido a CPAP

Ventilación Mecánica Invasiva

- Alteración grave de la ventilación desde un comienzo, con FiO_2 precoz mayor de 0.40 o de rápida elevación con dificultad respiratoria aceleradamente progresiva.
- Necesidad de administración de surfactante.
- Aparición de apneas no controladas con CPAP y xantinas.
- Aparición precoz de retención de CO_2 produciendo acidosis respiratoria ($pH < 7.25$).
- Fracasa CPAP nasal o nasofaríngeo con $FiO_2 > 0.60$ con PEEP > 8 cm de agua o agotamiento clínico.

Estrategia Ventilatoria

- FiO₂ necesaria para PaO₂ > 50 mm Hg y saturación Hb > 90%
- Volumen corriente pequeños (+/- 5 ml/Kg).
- FR elevadas, alrededor de 40-60 x' (para comenzar)
- TIM cortos (0,30 seg.)
- PIM alrededor de 15 - 20 cm H₂O (la menor posible para la excursión del tórax)
- PEEP no inferior a 5 cm H₂O
- Flujo necesario para lograr onda Flujo/Tiempo adecuada: 5-7 lts/seg Con FR > 80 por min, ajustar flujo a 10-12 lts/seg
- Mantener gasometría en PaO₂ 50 - 80 mm Hg y PaCO₂ en rango de 45 -55 mm Hg

Estrategias de manejo

- <1000 g: surfactante profiláctico o rescate precoz + VM según necesidad. Minimizar el tiempo de VM
- 1000-1500 g: EMH leveo moderada, comenzar con CPAP nasal. Si $FiO_2 > 0,5$: surfactante + VM
- >1500 g: oxígeno adicional en Hood o CPAP. Si $FiO_2 > 0,5$: surfactante + VM

CPAP v/s Surfactante

Prophylactic or Early Selective Surfactant Combined With nCPAP in Very Preterm Infants

Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S,
Mosca F, Nona J, Thomson M, Verder H, Fabbri L, Halliday H and for
the CURPAP Study Group
PEDIATRICS Volume 125, Number 6, June 2010

Introducción

- CPAP disminuye necesidad de VMI
- Método INSURE disminuye necesidad de VMI

¿CPAP v/s surfactante profiláctico?

Método

- Randomización estratificada
 - . 25-26 sem
 - . 27-28 sem
- Intervenciones:
 - VPP a todos lo RN
 - Tto. dentro de 30 minutos
- Grupos:
 - a) Surfactante: mediante INSURE, extubación a la hora
 - b) CPAPn: cánula nasal o máscara de sistema de flujo dependiente

Resultados

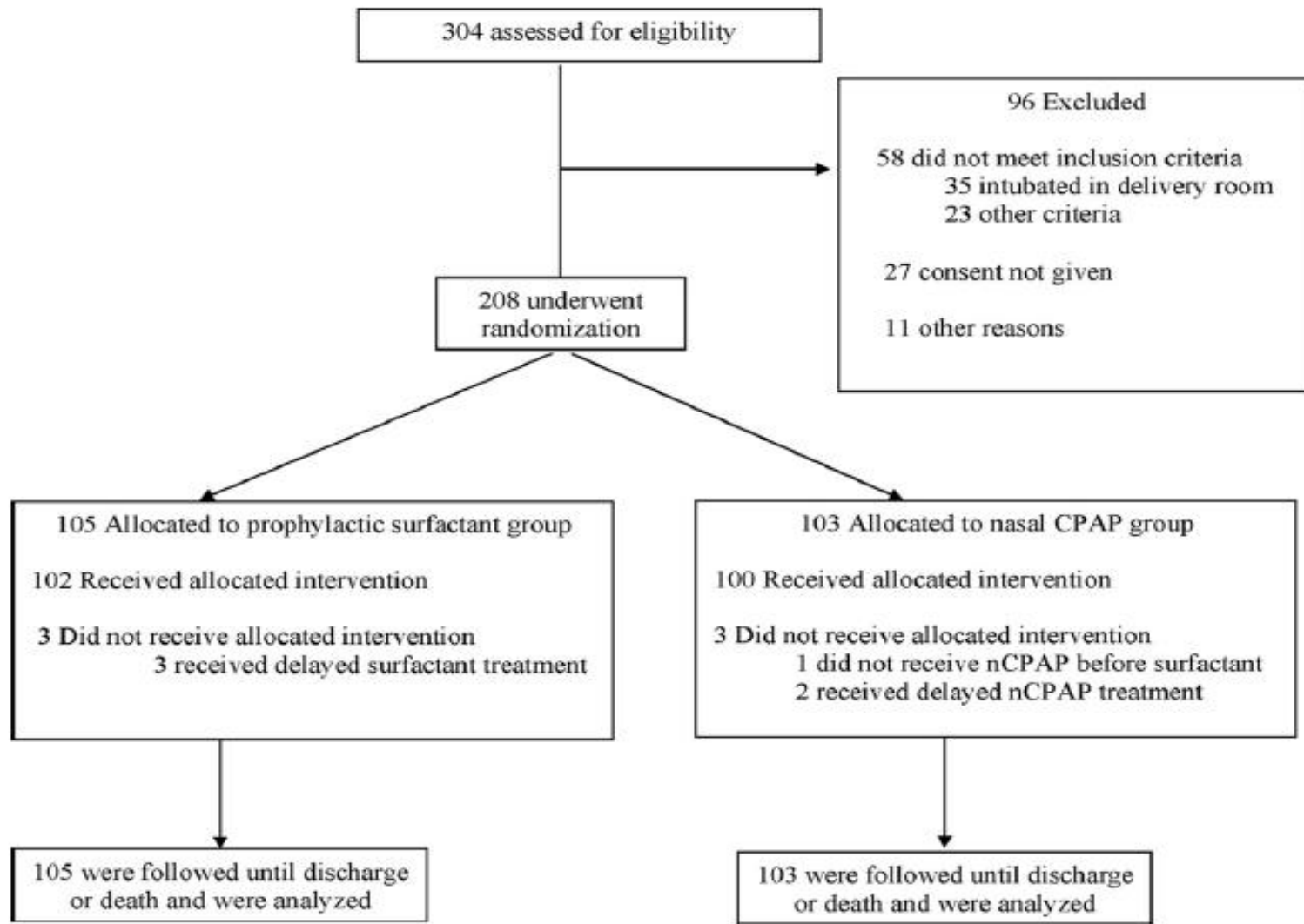


FIGURE 1

Number of infants who were eligible for the study and randomly assigned to treatment groups.

Resultados

TABLE 1 Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients

Characteristic	Prophylactic Surfactant (<i>N</i> = 105)	nCPAP (<i>N</i> = 103)
GA, mean \pm SD, wk	27.0 \pm 1.0	27.00 \pm 1.0
GA 25–26 wk, <i>n</i> (%)	32.0 (30.5)	31.0 (30.0)
Antenatal corticosteroids, <i>n</i> (%)		
Complete course	82 (78.1)	81 (78.6)
Incomplete course	19 (18.1)	20 (19.4)
Cesarean delivery, <i>n</i> (%)	75 (71.0)	74 (72.0)
Birth weight, mean \pm SD, g	967 \pm 221	913 \pm 200
Male gender, <i>n</i> (%)	57 (54.3)	54 (52.4)
Multiple births, <i>n</i> (%)	33 (31.4)	30 (29.1)
Apgar score at 5 min, median (range)	8 (5–10)	8 (4–10)
CRIB score, median (range)	1 (0–9)	2 (0–15)

All data were not statistically different in the 2 study groups. CRIB indicates clinical risk index for babies.

Resultados

TABLE 2 Primary Outcome: Need for MV Within 5 Days

GA, <i>n</i> (%)	Prophylactic Surfactant (<i>N</i> = 105)	nCPAP (<i>N</i> = 103)	RR (95% CI)
25–28 wk 6 d	33 (31.4)	34 (33.0)	0.95 (0.64–1.41)
25–26 wk 6 d	15 (46.9)	12 (38.7)	1.21 (0.68–2.16)
27–28 wk 6 d	18 (24.7)	22 (30.6)	0.81 (0.47–1.37)

Resultados

TABLE 3 Death and Type of Survival

Outcome	28 d of Age		
	Prophylactic Surfactant, <i>n</i> (%)	nCPAP, <i>n</i> (%)	RR (95% CI)
Survivors in room air	43 (41.0)	32 (31.1)	1.32 (0.91–1.90)
Survivors with oxygen only	11 (10.5)	15 (14.6)	0.72 (0.35–1.49)
Survivors on respiratory support (MV or nCPAP)	44 (41.9)	47 (45.6)	0.92 (0.67–1.25)
Death			
25–28 wk 6 d	7 (6.7)	9 (8.7)	0.76 (0.30–1.97)
25–26 wk 6 d	2 (6.3)	3 (9.7)	0.65 (0.13–3.10)
27–28 wk 6 d	5 (6.8)	6 (8.3)	0.82 (0.27–2.45)

Outcome	36 wk Postmenstrual Age		
	Prophylactic Surfactant, <i>n</i> (%)	nCPAP, <i>n</i> (%)	RR (95% CI)
Survivors in room air	82 (78.1)	81 (78.6)	0.99 (0.86–1.14)
Survivors with oxygen only	5 (4.8)	5 (4.9)	0.98 (0.29–3.29)
Survivors on respiratory support (MV or nCPAP)	9 (8.6)	6 (5.8)	1.47 (0.54–3.99)
Death			
25–28 wk 6 d	9 (8.6)	11 (10.7)	0.80 (0.35–1.86)
25–26 wk 6 d	4 (12.5)	3 (9.7)	1.29 (0.34–4.96)
27–28 wk 6 d	5 (6.8)	8 (11.1)	0.71 (0.20–2.61)

Resultados

TABLE 4 Secondary Outcomes

Outcomes	Prophylactic Surfactant (<i>N</i> = 105), <i>n</i> (%)	nCPAP (<i>N</i> = 103), <i>n</i> (%)	RR (95% CI)
Pneumothorax	7 (6.7)	1 (1.0)	6.82 (0.86–53.75)
Pulmonary interstitial emphysema	3 (2.9)	4 (3.9)	0.74 (0.17–3.21)
Pulmonary hemorrhage	3 (2.9)	2 (1.9)	1.47 (0.25–8.76)
Intraventricular hemorrhage grades 3–4	6 (5.7)	8 (7.8)	0.73 (0.27–2.03)
25–26 wk 6 d	3 (9.4)	4 (12.9)	0.73 (0.19–2.75)
27–28 wk 6 d	3 (4.1)	4 (5.6)	0.74 (0.19–2.89)
Patent ductus arteriosus	43 (41.0)	51 (49.5)	0.83 (0.62–1.10)
Medically treated	28 (26.7)	35 (34.0)	
Surgically ligated	6 (5.7)	3 (2.9)	
Retinopathy of prematurity			
Any	30 (28.6)	30 (29.1)	0.98 (0.65–1.48)
Stage ≥ 2	7 (6.7)	7 (6.8)	0.98 (0.36–2.70)
Necrotizing enterocolitis	7 (6.7)	9 (8.7)	0.76 (0.30–1.90)
Cystic periventricular leukomalacia	3 (2.9)	2 (1.9)	1.47 (0.25–8.76)
Sepsis	45 (42.9)	43 (41.7)	1.02 (0.75–1.40)
Moderate and severe BPD in survivors			
25–28 wk 6 d	14/98 (14.3)	11/94 (11.7)	1.22 (0.58–2.50)
25–26 wk 6 d	7/30 (23.3)	7/28 (25.0)	0.93 (0.38–2.30)
27–28 wk 6 d	7/68 (10.3)	4/66 (6.1)	1.70 (0.55–5.30)
Use of systemic postnatal corticosteroids	14 (13.3)	11 (10.7)	1.25 (0.59–2.62)

Conclusiones

- En Pretérmino con ventilación espontánea, no hay diferencia en la necesidad de VMI a los 5 días en CPAPn v/s Surfactante profiláctico
- CPAPn permite diferir el uso de Surfactante a la aparición de SDR: 48,5%

En Pretérmino con ventilación espontánea, se debería utilizar CPAPn precoz y surfactante selectivo

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants

SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD
Neonatal Research Network*

Introducción

- Poca evidencia para la elección entre CPAP y Surfactante precoz como manejo inicial en RNEBPN
- Se sabe que el uso de surfactante antes de las 2 horas disminuye riesgo de muerte, escape aéreo y DBP en pretérminos.
- Surfactante profiláctico no ha demostrado disminución de DBP
- Rescate precoz v/s tardío: menor incidencia de DBP
- Creciente observación: pretérminos con SDR que no recibieron surfactante inicialmente, pero si usaron CPAP precoz: ↓ VM

Se diseñó el Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial (SUPPORT), para comparar el tratamiento con CPAP precoz v/s Surfactante precoz en prematuros extremos

Metodología

- Estudio multicéntrico randomizado
- Febrero 2005- Febrero 2009
- 1316 RNPT
 - 24 s - 25+6s: 565
 - 26 s – 27+6s: 751
- C.Inclusión: EG, sin malf, decisión de reanimar y consentimiento informado
- Randomizados a grupos de tto: CPAP o Surfactante, sin diferencia de sexo, peso de nacimiento, raza o grupo étnico

Outcome

1: - Muerte

- DBP (requerimientos de O₂ a las 36 s)

2: - Reintubación

- Dias de VM

- Escapes aereos

- Neumotórax

- ROP

- NEC

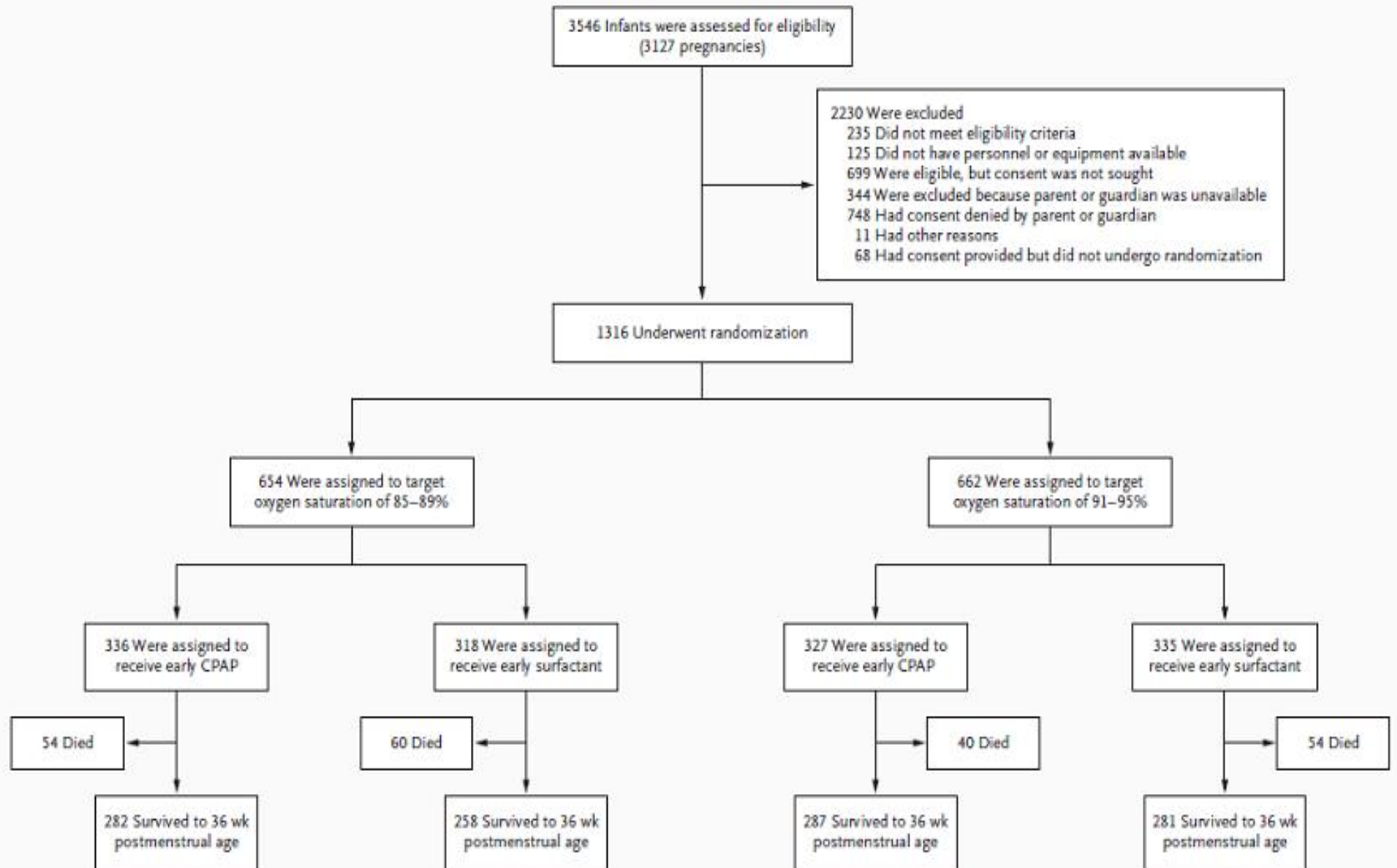
Grupo CPAP

- CPAP en sala de partos
- CPAP o VPP en aquellos que requirieron reanimación con estos (PEEP 5), manteniéndose en UCIN
- RN que requirió intubación durante reanimación: surfactante dentro de la 1 hora de vida
- En UCIN intubar si:
 - $FiO_2 > 0,5$ para saturar $> 88\%$ durante 1 h
 - $PaCO_2 > 65$
 - Inestabilidad HD que requiera volumen o DVA > 4 hs
- Si requiere intubación en primeras 48 hs: adm. surfactante

Grupo Surfactante

- Intubación en sala de partos, surfactante en la primera hora y VMI posterior
- Extubación dentro de 24 hs si:
 - $\text{PaCO}_2 < 50$ y $\text{pH} > 7,3$
 - $\text{FiO}_2 < 0,35$ con saturación $> 88\%$
 - PMVA 8 o menor
 - $\text{FR} < 20 \text{ x'}$
 - Estabilidad HD
 - Sin clínica de DAP descompensado

Resultados



Resultados

Table 2. Apgar Scores of Newborns and Interventions in the Delivery Room and NICU.*

Variable	CPAP (N= 663) <i>no./total no. (%)</i>	Surfactant (N= 653) <i>no./total no. (%)</i>	Relative Risk with CPAP (95% CI)	Adjusted P Value
Apgar score <3				
At 1 min	154/661 (23.3)	167/653 (25.6)	0.92 (0.76–1.11)	0.38
At 5 min	26/663 (3.9)	32/653 (4.9)	0.82 (0.5–1.34)	0.43
PPV in the delivery room	435/662 (65.7)	606/652 (92.9)	0.71 (0.67–0.75)	<0.001
CPAP in the delivery room	538/663 (81.1)	146/653 (22.4)	3.66 (3.16–4.25)	<0.001
Intubation in the delivery room				
For any reason	227/660 (34.4)	609/652 (93.4)	0.37 (0.34–0.42)	<0.001
For resuscitation	215/660 (32.6)	176/652 (27.0)	1.21 (1.02–1.43)	0.02
Surfactant treatment				
In the delivery room	93/660 (14.1)	335/652 (51.4)	0.28 (0.23–0.34)	<0.001
In the delivery room or NICU	443/660 (67.1)	646/653 (98.9)	0.67 (0.64–0.71)	<0.001
Chest compressions in the delivery room	36/660 (5.5)	40/653 (6.1)	0.86 (0.57–1.31)	0.48
Epinephrine in the delivery room	13/660 (2.0)	27/653 (4.1)	0.48 (0.25–0.91)	0.02

* CI denotes confidence interval, CPAP continuous positive airway pressure, NICU neonatal intensive care unit, and PPV positive-pressure ventilation.

Resultados

Table 3. Selected Prespecified Outcomes.*

Outcome	CPAP (N= 663)	Surfactant (N= 653)	Relative Risk with CPAP (95% CI)	Difference in Means (95% CI)	Adjusted P Value
BPD or death by 36 wk of postmenstrual age — no. (%)					
Physiological definition of BPD†	317 (47.8)	333 (51.0)	0.95 (0.85 to 1.05)		0.30
BPD defined by need for supplemental oxygen	323 (48.7)	353 (54.1)	0.91 (0.83 to 1.01)		0.07
BPD by 36 wk of postmenstrual age — no./ total no. (%)					
Physiological definition of BPD†	223/569 (39.2)	219/539 (40.6)	0.99 (0.87 to 1.14)		0.92
BPD defined by need for supplemental oxygen	229/569 (40.2)	239/539 (44.3)	0.94 (0.82 to 1.06)		0.32
Death by 36 wk of postmenstrual age — no. (%)	94 (14.2)	114 (17.5)	0.81 (0.63 to 1.03)		0.09
Need for supplemental oxygen — no. of days‡					0.12
Adjusted mean	62.2±1.6	65.3±1.6		-3.1 (-7.1 to 0.8)	
Unadjusted median	52	56			
Interquartile range	20 to 86	27 to 91			
Need for mechanical ventilation — no. of days‡§					0.03
Adjusted mean	24.8±1.0	27.7±1.1		-3.0 (-5.6 to -0.3)	
Unadjusted median	10	13			
Interquartile range	2 to 32	2 to 36			
Survival without need for high-frequency or conventional ventilation at 7 days — no./total no. (%)	362/655 (55.3)	318/652 (48.8)	1.14 (1.03 to 1.25)		0.01
Any air leak in first 14 days — no. (%)	45 (6.8)	48 (7.4)	0.89 (0.6 to 1.32)		0.56
Necrotizing enterocolitis requiring medical or surgical treatment — no./total no. (%)	83/654 (12.7)	63/636 (9.9)	1.25 (0.92 to 1.71)		0.15
Intraventricular hemorrhage grade 3 or 4 — no./total no. (%)¶	92/642 (14.3)	72/628 (11.5)	1.26 (0.94 to 1.68)		0.12
Postnatal corticosteroid therapy for BPD — no./total no. (%)	47/649 (7.2)	83/631 (13.2)	0.57 (0.41 to 0.78)		<0.001
Severe retinopathy of prematurity among survivors — no./total no. (%)	67/511 (13.1)	65/473 (13.7)	0.94 (0.69 to 1.28)		0.71

Conclusiones

- No hay diferencia en muerte o DBP, entre los grupos con CPAP precoz y Surfactante precoz
- CPAP:
 - Menor intubación
 - Menor uso de corticoides postnatales
 - Menor Tiempo de VM

Conclusiones

CPAP es una alternativa a Intubación y Surfactante, en recién nacidos de pretérmino

Gracias