

# **El caso del CPAP nasal en recién nacidos, el metaanálisis, los estudios prospectivos y las dudas que siembran.**

Dr. Alberto Orozco Gutiérrez. Jefe del Departamento de Neonatología. Hospital Ángeles del Pedregal, México D.F.

## **Resumen**

Se hace un análisis sobre los resultados de emplear CPAP nasal contra ventilación mecánica en recién nacidos menores de 30 semanas, revisando los resultados de estudios de meta análisis y prospectivos, se mencionan las diferencias en cuanto a la frecuencia de neumotórax (1% hasta 10%) se plantea la dificultad para poder obtener respuestas válidas para normar la atención clínica, se plantea la duda si es válido el mezclar resultados de lugares y tiempos distintos.

Palabras clave: medicina basada en evidencias, meta-análisis, cpap nasal, ventilación mandataria intermitente

## **Summary**

Abstract .- An analysis is made on the results of the use of mechanical ventilation or nasal CPAP in newborns under 30 weeks. Analyzing the results of prospective studies and meta-analysis mentioning the differences in the frequency of pneumothorax, (1% up to 10%) raises the difficulty to obtain valid answers to regulate clinical care, the question arises whether it is valid to mix different times and places.

Keywords: evidence-based medicine, meta-analysis, cpap nasal intermittent mandatory ventilation.

## **Introducción**

Durante muchos años la práctica diaria del médico fue dictada por la experiencia de cada médico basado en sus conocimientos teóricos y en la práctica clínica. En los últimos años la medicina basada en evidencias ha tomado un papel cada vez más importante para normar la conducta clínica.

Posteriormente un grupo de médicos ante esta situación comenzó, en aras del bien del paciente, con la elaboración de guías, las cuales establecen esquemas de manejo que a juicio de algunos expertos se consideran la conducta correcta que debe seguir la comunidad médica; esto ha llevado a una serie de pautas que fueron lentamente cayendo en la obsolescencia y limitando la capacidad del médico para tomar decisiones. (1)

La medicina basada en evidencias ha sido utilizada desde hace muchos años, la experiencia clínica constituía una evidencia que indicaba al médico cuál era el camino a seguir en casos posteriores.

Actualmente se ha tratado de estandarizar el grado de certeza de esa evidencia clínica y se han establecido diversos niveles para que cada médico pueda tomar decisiones basadas en un criterio médico, dinámico y seguro para el paciente y que permitan hacer recomendaciones clínicas.

En base a este objetivo se ha calificado la evidencia en 4 niveles y esto permite valorar el nivel de fuerza de cada recomendación.

<b>Categoría de la evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>
<b>Ia.</b> Evidencia para metaanálisis de los estudios clínicos aleatorios.	<b>A.</b> Directamente basada en evidencia categoría I.
<b>Ib.</b> Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio.	
<b>IIa.</b> Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad.	<b>B.</b> Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I.
<b>IIb.</b> Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte.	
<b>III.</b> Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas.	<b>C.</b> Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II.
<b>IV.</b> Evidencia de comité de expertos, reportes de opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas.	<b>D.</b> Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III.

Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3: 18: 593-5  
(2)

Un estudio de metaanálisis toma la experiencia de múltiples centros, es elaborado por un médico externo que se desempeña como un observador y analista imparcial y únicamente toma en cuenta datos cuantificables. Teóricamente esto permite aumentar el número de pacientes estudiados y despoja al trabajo de factores locales, como es la diferente calidad de atención en varios centros, factores relacionados a la capacidad variable de los médicos o resto de los trabajadores de la salud. Esto permite suponer que la experiencia es altamente reproducible con resultados similares en diversos lugares. Vg "En recién nacidos pre término con

peso > 1500 g con riesgo de desarrollar SDR, la presión positiva continua mejora la función respiratoria y la mortalidad (RR 0,55 IC 95% 0,32 - 0,96). (3)

Este estudio permite suponer con la experiencia obtenida en niños que si se emplea en la práctica clínica Presión Positiva continua a las vías aéreas en estos grupos de edad y patología se obtendrá un 55% de disminución en la mortalidad, esto permite aplicar dicho concepto en la práctica clínica.

Los estudios de metaanálisis han constituido durante muchos años la máxima evidencia y son generalmente la base de las recomendaciones clínicas.

Los estudios clínicos controlados aleatorizados realizan un estudio con controles, doble ciego, prospectivo, su experiencia está limitada a uno o un número limitado de centros de investigación y de casos pero reflejan la opinión de un clínico o de un grupo de clínicos que ha tratado a los pacientes, muy probablemente el resultado que se obtendrá si se reproduce el estudio será el mismo reportado por el autor.

"El empleo de CPAP nasal en niños menores de 29 semanas no reduce significativamente el riesgo de muerte o displasia broncopulmonar comparada con los niños intubados, sin embargo con CPAP nasal el riesgo de neumotórax fue de 9% contra 3% en el grupo de ventilación asistida ( $P < 0.001$ ) " (4)

Con este trabajo podemos decidir que en niños menores 29 semanas con CPAP se debe establecer una vigilancia estrecha sobre el riesgo de neumotórax.

Esta recomendación permite establecer conductas clínicas de uso rutinario y establecer precauciones en el manejo, para que dicha recomendación adquiriera más fuerza debe ser corroborada por otros investigadores y sometida a metaanálisis.

El caso del CPAP nasal como tratamiento para recién nacidos prematuros menores de 30 semanas, ha venido a cuestionar algunos de estos puntos.

#### Objetivo

Hacer una reflexión sobre los resultados variables encontrados con la medicina basada en evidencias empleando como herramienta los resultados de los estudios en CPAP nasal en menores de 30 semanas, haciendo hincapié en el papel definitivo que se ha asignado a dichos estudios en el manejo clínico.

Resultados de los estudios de eficacia y seguridad en el empleo del CPAP nasal en recién nacidos menores de 30 semanas.

El estudio de metaanálisis

En 2005 se reportó un metaanálisis que incluyó a 312 niños y no se encontró una diferencia significativa en la mortalidad neonatal en los grupos con CPAP y Ventilación mecánica [312 niños, RR típico 1.29 (0,45, 3,67)]. En este trabajo observaron un incremento en el riesgo de hemorragia intraventricular en los niños manejados con CPAP nasal [RR 3,0 (0,96, 28,42)] y no existió diferencia respecto a la frecuencia de leucomalacia periventricular, retinopatía del prematuro y mortalidad.

Este metaanálisis no mostró riesgo elevado para neumotórax entre los dos grupos [312 niños, RR típico 0,95 (0,34, 2,60)]. Aunque al analizar los niños con CPAP se presentó en 7 de 158 (4,4%)

Con estos resultados los autores reportaron textualmente "No hay suficiente evidencia para evaluar los beneficios del CPAP nasal en neonatos muy prematuros" (5).

Aun cuando este estudio concluye que falta evidencia, el análisis se hace con dos trabajos (6) (7) realizados con 17 años de diferencia, en esos años la evolución general de la neonatología había sido espectacular.

Hasta ese momento la evidencia sugería que el empleo de CPAP nasal en prematuros no constituía elevado un riesgo de mortalidad, ni de hemorragia intraventricular o neumotórax.

Los estudios prospectivos

En 1999 se publicó un estudio con 60 niños de  $27,2 \pm 1,6$  semanas de gestación y peso de  $1.033 \pm 274$  g. (8) la mortalidad general fue de 18%, lo que constituía una cifra aceptable para este grupo poblacional en ese momento, sin embargo al analizar más profundamente los resultados se encontró que 54% (32/60) de los recién nacidos presentaban únicamente datos leves de dificultad respiratoria al iniciar el CPAP nasal y de estos únicamente el 1% requirió surfactante y su mortalidad fue de 3%.

En contraste, en el 46% (28/60) que presentó enfermedad severa, requirió surfactante el 90% de los niños y murió el 48 % (13/28).

En este mismo estudio solo se presentó neumotórax en 1 (1,66%).

Este estudio es una muestra de cómo la mezcla de paciente puede conducir a resultados matemáticamente correctos pero clínicamente peligrosos.

El análisis final de los autores fue que "El CPAP nasal podía tratar adecuadamente al 50% de los niños menores de 30 semanas".

Podríamos mencionar esta otra conclusión:

El CPAP nasal puede tratar al 97% de los niños menores de 30 semanas con dificultad respiratoria leve o esta otra:

Si emplea CPAP nasal para tratar menores de 30 semanas con dificultad respiratoria severa, su mortalidad general será del 48%, pero mézclelos y solo será del 19%.

El dato más rescatable de este trabajo es que el CPAP es una alternativa útil cuando la patología pulmonar no es severa.

Posteriormente, en 2008 se publicó un estudio prospectivo, aleatorio y multicéntrico en el que se estudió a 610 niños menores de 28 semanas, de los cuales 307 fueron manejados con CPAP nasal y 303 con intubación orotraqueal y ventilación mecánica y que constituía hasta ese momento la evidencia científica más sólida para la evaluación del empleo del CPAP nasal en estos niños. (4)

A las 36 semanas de edad gestacional el 33,9% de los 307 niños asignados a CPAP nasal habían muerto o tenían displasia pulmonar comparados con el 38,9% de los 303 niños que se habían manejado con ventilación mecánica RR 0,8 (0,58-1,12) sin embargo este resultado es diferente cuando dividimos los grupos por edad gestacional, en los niños de 25 y 26 semanas de edad gestacional la mortalidad es prácticamente igual 53% con CPAP y 53,3 con ventilación mecánica RR 0,99 (0,57-1,71), mientras que en los niños de 27 y 28 semanas la mortalidad o requerimientos de oxígeno a las 36 semanas es menor en el grupo de CPAP (24,6% contra 31,3 % en el grupo de ventilación mecánica RR 0,72(0,46- 1,1) (4).

La mortalidad antes de las 36 semanas de edad gestacional merece un análisis especial ya que es mayor en los menores de 26 semanas tratados con CPAP (6,5 vs. 5,9) RR 1,10 (0,57- 2,12) mientras que en los mayores de 27 semanas la mortalidad con el uso de CPAP es menor (3,4 vs. 5,1) RR 0,66 (0,25-1,76) y en ambos grupos las secuelas pulmonares son menores en el grupo tratado con CPAP. (29,3 vs 35,1) en menores de 26 semanas RR 0,76 (0,54- 1,09) y en mayores de 27 semanas (22,0 vs 27,7 RR 0,74 (0,46-1,17)).

En cuanto a otros resultados de este estudio se encontró que el grupo de CPAP requirió menos surfactante (38% vs 77% p 0,001), mayor uso de metil xantinas (84% vs 71% p. 0,001) sin mostrar diferencia en la frecuencia de hemorragia Intraventricular (8,9% vs 9,3% p 0,89), el número de pacientes con displasia broncopulmonar fue de 7,6% vs 9,5% que aunque favoreció al CPAP no representó diferencia estadísticamente significativa p =.46).

Este estudio mostró mucho mejores resultados en el uso de CPAP nasal en niños prematuros de muy bajo peso que lo que se había encontrado en estudios previos y corroboró que a mayor gravedad de la enfermedad el resultado con CPAP era peor.

Un hallazgo muy significativo y que llamó la atención en este trabajo fue la frecuencia de neumotórax de 9,0% en CPAP vs 3,0% en ventilación mecánica, la diferencia fue altamente significativa (0,001) y muy superior al riesgo encontrado en estudios previos (1,6 % y 4,4%), también la incidencia de enfisema intersticial fue mayor en el grupo con CPAP, aunque no mostró diferencia estadística (5,5% vs 3,6% p 0,33). Este resultado sugiere que el daño pulmonar agudo es mayor con CPAP nasal; y el daño pulmonar crónico, con ventilación mecánica.

Este riesgo de neumotórax tan elevado había sido reportado previamente en 2003; en un estudio con 77 niños con CPAP nasal, la frecuencia de neumotórax fue del 10,3% (8/77). En este trabajo se postuló la hipótesis que aquellos niños que requerían al inicio del soporte respiratorio una fracción inspirada de oxígeno mayor al 40% o que requerían incrementos en la misma, presentaban un riesgo estadísticamente significativo para presentar neumotórax, sin embargo el análisis posterior no condujo a ninguna modificación clínica ni explicación fisiológica (9).

En mayo de 2010 apareció otro artículo multicéntrico similar (10) con un número mayor de pacientes (1316) que comparó los resultados de CPAP nasal con ventilación mecánica y surfactante temprano en prematuros menores de 28 semanas, los resultados son muy similares en eficacia (riesgo de muerte y displasia broncopulmonar) y llama la atención que en esta ocasión no reportan un incremento en el número de neumotórax o pérdidas de aire por cualquier causa en los primeros 14 días de vida (6,8 vs 7,4%) (10), en este artículo el 67% del grupo con CPAP nasal recibió surfactante, mientras que en el grupo con VMI lo hizo el 98,9%. La frecuencia fue mucho mayor que en el estudio de Morley (38% y 77%).

## Reflexiones

Estos resultados que muestran cifras de neumotórax sumamente variables, que muestran diferencias en mortalidad de acuerdo a la gravedad del caso y a la edad gestacional las cuales son ignoradas, que presentan experiencias de estudios multicéntricos y grandes con diferencias en la frecuencia de neumotórax de 9% vs 6,8% en CPAP y 3 % contra 7,4% con la ventilación mecánica nos han motivado a realizar algunas reflexiones.

1.- Con los resultados anteriores no podemos saber si el empleo de CPAP nasal contra ventilación mecánica tiene riesgo incrementado de neumotórax (resultados de Morley) o riesgo disminuido (resultados del grupo Support). Posteriormente las matemáticas obtendrán promedios, riesgos relativos y nos darán un resultado matemáticamente correcto, pero para los investigadores que atendieron a los enfermos en el grupo de Morley la respuesta siempre será que existe riesgo, para los investigadores del grupo Support siempre pensarán que el mayor riesgo es con ventilación mecánica.

¿Quién tiene la razón?, ambos grupos son muy serios y sus estudios son metodológicamente impecables, tal vez existan factores fisiológicos que no conocemos y que están influenciando el trabajo y sus resultados. Tal vez es tiempo de disminuir la dependencia de las normas estrictas y regresar a la fisiología.

La segunda pregunta es si no ha llegado el momento de cuestionar si el patrón de oro de la Investigación Médica es el que se obtiene de analizar matemáticamente por un observador externo un gran número de pacientes mezclados que proceden de diferentes lugares y épocas.

Desafortunadamente no puedo dar una respuesta clara, el objetivo de este trabajo no es resolver dudas, al contrario es sembrarlas.

#### Bibliografía

1.- Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. 6 de enero de 1995 [http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/](http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/007ssa23.html)

[nom/007ssa23.html](http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/007ssa23.html).

2.- Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. *BMJ* 1999; 3: 18: 593-59.

3.- 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

4.-Colin J. Morley, M.D., Peter G. Davis, M.D., Lex W. Doyle, M.D., Luc P. Brion, M.D., Jean-Michel Hascoet, M.D., John B. Carlin, Ph.D., for the COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or Intubation at Birth for Very Preterm Infants *Engl J Med* 2008; 358: 700-708. February 14, 2008

5.- Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD001243. DOI: 10.1002/14651858. CD001243. pub2. This version first published online: 20 July 2005 in Issue 3, 2005.

Date of most recent substantive amendment: 20 April 2005.

6.- Han VKM, Beverley DW, Clarson C, Sumabat WO, Shaheed WA, Brabyn DG, Chance GW. Randomized controlled trial of very early continuous distending pressure in the management of preterm infants. *Early Human Development* 1987; 15: 21-32.

7.- Sandri F, Ancora G, Lanzoni A, Tagliabue P, Colnaghi M, Ventura M L , Rinaldi M, Mondello I, Gancia P, Salvioli GP, Orzalesi M, Mosca F. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure in newborns of 28-31 weeks gestation: multicentre randomised controlled clinical trial. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition 2004;89:F394-8.

8.- Henrik Verder, Per Albertsen, Finn Ebbesen, Gorm Greisen, Bengt Robertson, Aksel Bertelsen, Lone Agertoft, Birgitte Djernes, Erling Nathan, and Jes Reinholdt.- Nasal Continuous Positive Airway Pressure and Early Surfactant Therapy for Respiratory Distress Syndrome in Newborns of Less Than 30 Weeks' Gestation. PEDIATRICS Vol. 103 No. 2 February 1999.

9.- Migliori C, Campana A, Cattarelli D, Pontiggia F, Chirico G. Pneumothorax during nasal-CPAP: a predictable complication?.- *Pediatr Med Chir.* 2003 Sep-Oct; 25 (5): 345-8.

10.- SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network.- Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants.- [www.nejm.org](http://www.nejm.org) May 16, 2010 (10.1056/NEJMoa0911783)