



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de Medicina

Cambios en la presión en la vía aérea distal con aplicación de presión positiva continua a las vías aéreas (CPAP) en un modelo animal. Correlación con los resultados de la literatura y aplicación clínica.

Tesis para optar al grado de Pediatra

MARÍA DE MONSERRAT PÁEZ VILLA

TUTOR: DR. ALBERTO OROZCO GUTIERREZ

México, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Página
RESUMEN _____	4
INTRODUCCIÓN _____	5
FUNDAMENTOS HISTÓRICOS _____	9
FISIOLOGÍA PULMONAR _____	16
Efectos en la Fisiología Pulmonar por el CPAP _____	17
MÉTODOS PARA GENERAR CPAP _____	18
CPAP de Flujo Continuo _____	18
CPAP de Flujo Variable _____	18
Interfases Nasales _____	19
CPAP de Burbujas _____	20
USOS CLÍNICOS DEL CPAP _____	22
Terapéutico _____	22
Profiláctico _____	22
Reanimación _____	22
ESTUDIO DE MORLEY _____	24
ESTUDIO SUPPORT _____	29
OBJETIVO GENERAL _____	31
Objetivo Específico _____	33
HIPÓTESIS _____	34
MATERIAL Y MÉTODOS _____	35
Preparación Quirúrgica _____	35

Procedimiento	_____	36
RESULTADOS	_____	37
Cerdos Adultos	_____	37
Determinación Basal sin CPAP	_____	37
CPAP Nasal con Puntas Sin Sellar	_____	37
CPAP Nasal con Puntas Selladas	_____	37
Recién Nacidos	_____	39
Determinación Basal sin CPAP	_____	39
CPAP Nasal con Puntas Sin Sellar	_____	39
CPAP Nasal con Puntas Selladas	_____	39
ANÁLISIS	_____	41
DISCUSIÓN	_____	44
CONCLUSIONES	_____	45
BIBLIOGRAFÍA	_____	47
ANEXOS	_____	52

Resumen

Son pocos los trabajos sobre la fisiología del CPAP que están bien fundamentados y que permiten hacer un análisis para comprender esta técnica ventilatoria.

Surgió la inquietud de analizar por qué los resultados en la literatura son tan diferentes en cuanto a eficacia y al riesgo de daño pulmonar agudo si el daño crónico disminuye.

Se hace un análisis para determinar qué cambios ocurren en la fisiología de la vía aérea cuando se aplica CPAP nasal, revisando resultados de estudios de meta análisis y prospectivos, se mencionan las diferencias en la frecuencia de neumotórax (1% hasta 10%) y que pueda ser aplicada en forma eficiente y segura en los pacientes con dificultad respiratoria.

El objetivo de esta tesis fue estudiar en un ser vivo los cambios que ocurren en la presión medida en la vía aérea distal cuando se administra CPAP nasal y se presentan eventos fisiológicos como abrir la boca o el llanto, y determinar si dichos factores pueden contribuir a la eficacia de la ventilación con CPAP y al desarrollo de neumotórax.

Se utilizaron 6 cerdos Yorkshire, se les realizó traqueotomía por la que se colocó un catéter en un bronquio secundario para medir la presión en la vía aérea distal. Se aplicó CPAP nasal con burbujas con cánulas nasales y se midió la presión en el sistema de CPAP con un manómetro colocado al lado de las cánulas. En el mismo cerdo se hicieron mediciones con y sin CPAP, con cánulas nasales selladas y sin sellar para tener la presión de la inhalación, la exhalación y durante la tos. Se estudió la presión intrabronquial y las diferentes respuestas a estímulos.

De acuerdo con nuestros resultados la presión cerca de las cánulas nasales es diferente a la presión intrapulmonar.

Introducción

La supervivencia de un número cada vez mayor de neonatos prematuros que sufren síndrome de dificultad respiratoria ha ocasionado un incremento en su morbilidad y mortalidad a pesar del avance en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos aplicados con diversos criterios, de acuerdo al nivel de conocimiento y de atención en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Hasta el 75% de los pacientes admitidos a una terapia neonatal tiene insuficiencia respiratoria, para lo cual la asistencia ventilatoria ha sido fundamental. Sin embargo, la ventilación mecánica, es un procedimiento invasivo con riesgos que deben preverse y en lo posible identificarlos en forma temprana para implementar un tratamiento inmediato (1,2).

El Síndrome de Dificultad Respiratoria neonatal (SDRn) es una enfermedad caracterizada por inmadurez del desarrollo anatómico y fisiológico pulmonar del recién nacido prematuro (RNP), cuyo principal componente es la deficiencia cuantitativa y cualitativa de surfactante que causa desarrollo progresivo de atelectasia pulmonar difusa e inadecuado intercambio gaseoso. Se manifiesta en la clínica como dificultad respiratoria progresiva (aleteo nasal, quejido espiratorio, retracción xifoidea, tiraje intercostal, disociación toraco-abdominal, cianosis y polipnea, agotamiento, apnea, y por laboratorio hipoxia, hipercapnia, asfixia y acidosis), que sin tratamiento puede llevar a la muerte. El diagnóstico se establece por clínica y se confirma con la radiografía de tórax que muestra imagen reticulogranular difusa con broncograma aéreo o imagen de vidrio esmerilado. La *Vermont Oxford Neonatal Network* establece para el diagnóstico: presencia de una $PaO_2 < 50$ mmHg, cianosis central respirando aire ambiente o necesidad de oxígeno suplementario para mantener una $PaO_2 > 50$ mmHg. Los progresos significativos realizados en el tratamiento del SDRn incluyen: identificación de los factores de riesgo, prevención de la enfermedad mediante la administración prenatal de glucocorticoides, mejora de la atención neonatal, progreso en las

técnicas de soporte respiratorio y el uso de surfactante exógeno que han disminuido la mortalidad por SDRn. Sin embargo, la supervivencia de un número cada vez mayor de RNP extraordinariamente inmaduros, ha ocasionado elevada morbilidad y mortalidad, pese a los avances en el tratamiento del SDRn.

La frecuencia de complicaciones de la ventilación mecánica varía entre 25 y 152%, ya que puede haber más de una complicación por paciente (1-4). Las complicaciones pueden deberse a la intubación, a la vía aérea artificial, a la presión positiva pulmonar administrada, a la toxicidad del oxígeno, a una infección secundaria o a otras (5). La duración de la intubación es un factor determinante de las complicaciones (1). La infección por gérmenes oportunistas y nosocomiales es una de las complicaciones más frecuentes (1,2,4,6-10). Complicaciones más graves son el neumotórax y el neumomediastino, causados por la presión que se ejerce sobre la vía aérea y ocurren entre 5 y 28% de los neonatos que reciben ventilación artificial (11-13).

La incidencia de la Displasia Bronco-Pulmonar (DBP) varía de acuerdo al peso en el nacimiento: los niños cuyo peso es menor a 1250g en el nacimiento representan el 97% de infantes que sufren de esa condición (14). El desarrollo de la DBP es un proceso multifactorial. El impacto del daño en los pulmones inmaduros y cualquier otra alteración en ese proceso hace que la DBP produzca consecuencias para el infante que probablemente le afectarán para toda la vida. A pesar que las terapias ventilatorias son esenciales para permitir la supervivencia de los infantes prematuros, estas terapias son un detrimento para el desarrollo normal pulmonar. Se han propuesto distintas alternativas farmacológicas para prevenir o limitar la extensión del daño pulmonar, sin embargo aun no se ha creado un impacto significativo para limitar o curar la DBP. Las respuestas transitorias con efectos secundarios inaceptables hacen que la mayoría de las terapias sean controversiales. (14)

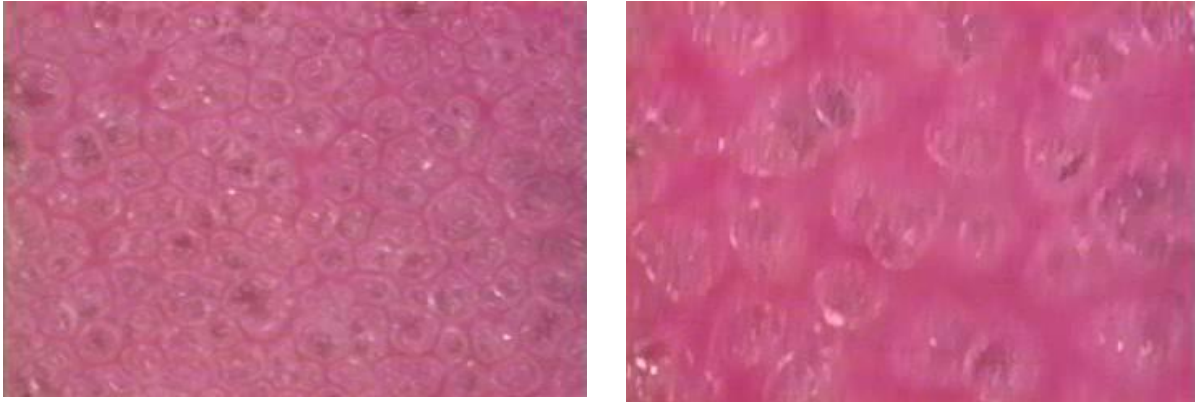


Fig. 1. La inestabilidad alveolar causa áreas de colapso, edema e infiltración leucocitaria. Atelectasias y DBP. (60)

Dentro de las estrategias para la ventilación de los recién nacidos prematuros con dificultad respiratoria, el uso de CPAP aumenta día con día en la práctica general. Existen múltiples textos y trabajos que mencionan datos sobre la fisiología del CPAP. Sin embargo pocos son los datos documentados que permitan hacer un análisis profundo y mejorar la seguridad y eficacia de esta técnica.

La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) es una forma de ventilación no invasiva, usada como soporte respiratorio en recién nacidos (RN) con distrés respiratorio. El objetivo del CPAP es proveer una baja presión de distensión de los pulmones y prevenir el colapso de los alvéolos y de la vía aérea terminal durante la espiración.

El CPAP ha reducido la necesidad de ventilación mecánica para el manejo de la membrana hialina (EMH), ha disminuido las apneas del prematuro y ha reducido el fracaso de la extubación. (1)

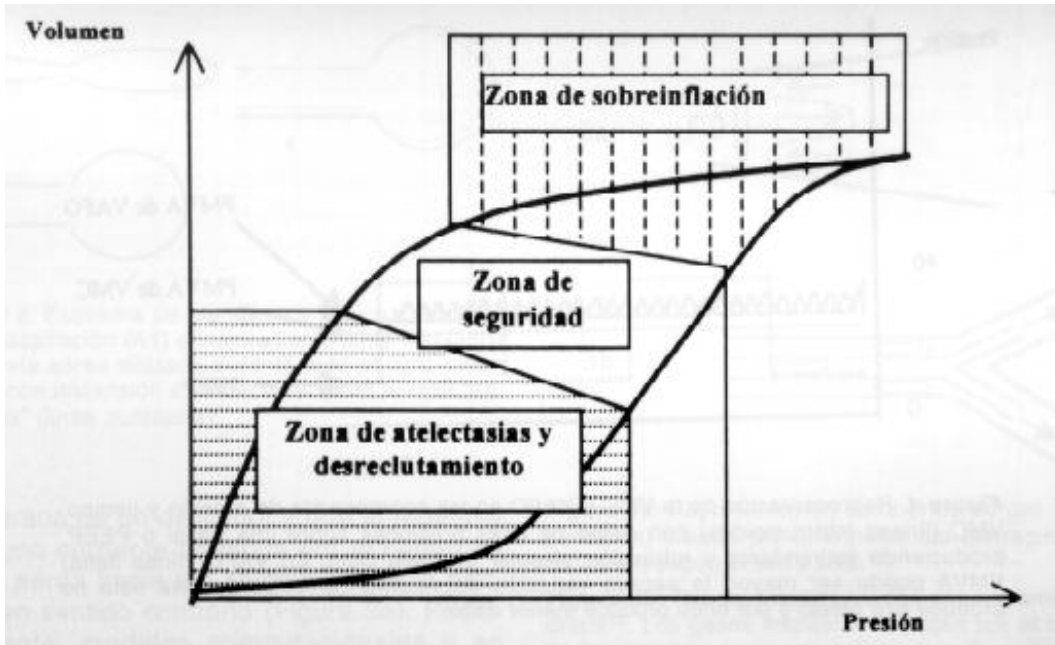


Fig. 2. Curva de Presión-Volumen de un pulmón con SDRA (19)

Fundamentos Históricos

La administración de oxígeno suplementario tiene una historia larga dentro de la atención neonatal. Su uso en recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer que padecen insuficiencia respiratoria resultó significativa en la asistencia sanitaria como por ejemplo una reducción en la mortalidad y displejia espástica a lo observado por Avery, pero también se asoció con efectos perjudiciales significativos como la retinopatía del prematuro y la toxicidad pulmonar.

Los objetivos al tratar problemas respiratorios en el recién nacido han cambiado en las últimas tres décadas, en el principio fue bajar la mortalidad, en la década de los 80 fue disminuir el daño neurológico, en los años 90 evitar el daño pulmonar y desde el año 2000 acortar la estancia hospitalaria y disminuir las secuelas pulmonares (15)

La epidemiología e incidencia de la DBP ha cambiado mucho en los últimos 40 años, en la década de 1960 la ventilación mecánica y el soporte con oxígeno se utilizaban para niños prematuros con insuficiencia respiratoria aguda debida a apnea y síndrome de distrés respiratorio. Conforme estas terapias se aplicaron más ampliamente hubo un reconocimiento creciente de niños prematuros que desarrollaron síntomas pulmonares crónicos, hipoxemia y anormalidades en la radiografía de tórax.

En 1967 Northway y cols facilitaron una caracterización de los hallazgos clínicos, radiológicos y patológicos de la enfermedad pulmonar crónica en niños que habían recibido altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica desde el nacimiento (16). En promedio los niños prematuros que nacieron a las 34 semanas de gestación y pesaron en promedio 2200 g, su mortalidad fue de 67% y los niños sobrevivientes tuvieron distrés respiratorio persistente y radiografías torácicas anormales más allá de las 4 semanas después del nacimiento.

En 1968 Harrison demostró que la inserción de un tubo endotraqueal en un RN con SDR, eliminaba el quejido, disminuyendo la capacidad residual funcional y por ende la oxigenación arterial, el intercambio gaseoso y el pH sanguíneo mejoran

Pocos hechos en la historia de la neonatología revolucionaron la atención del recién nacido enfermo como la introducción del CPAP desde su inicio (1969-1971) y a lo largo de 30 años.

En 1970-1971 Gregory y sus colaboradores demostraron que el CPAP orotraqueal empleando una bolsa de anestesia mejoraba la oxigenación en niños prematuros con dificultad respiratoria. Logrando una sobrevivencia del 80% 7/10 en menores de 1500 grs. (17) Se demostró una menor presión pico en vía aérea, una mejor oxigenación y un menor descenso del gasto cardiaco que el inducido por el ventilador. En el mismo año Falke y cols. publicaron acerca de los mecanismos por los cuales actúa la presión positiva continua en la vía aérea. Demostraron como el CPAP previene el colapso de la vía aérea durante la espiración, aumenta la Capacidad Residual Funcional lo que probablemente explique la mejor oxigenación y disminuye el retorno venoso y el gasto cardiaco.

En 1972 Gluck declara que el empleo de CPAP permite mantener los alveolos abiertos y por lo tanto reduce la severidad de la membrana hialina.

En 1973 Agostino publica una serie de RN de muy bajo peso al nacimiento que se trataron en forma satisfactoria con CPAP nasal (18). Rhodes y Hall reportan una mortalidad del 53% en ventilación convencional y de 27% con CPAP. Kattwinkel et al mostraron que el CPAP reduce la duración de la exposición a niveles altos de oxígeno. Herman y Reynolds demostraron que la oxigenación mejora incrementando CPAP a 10 cm. (19)

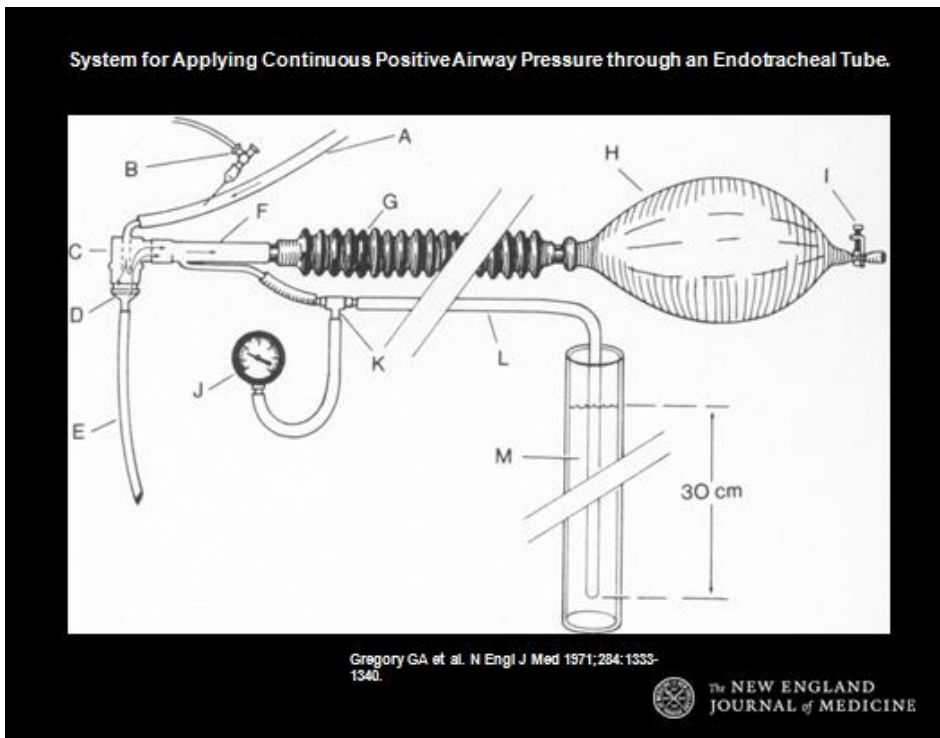


Fig. 3. Sistema para aplicar CPAP por tubo endotraqueal (17)

En 1976 Berman expone que los RN que se reponen de SDR se expusieron a niveles más bajos de O₂ con CPAP.

En 1977 Speidal reporta que el CPAP nasal abolió o redujo ataques de apnea.

Desde la década de los setenta, en las Unidades de Cuidados Intensivos se desarrollaron sistemas parecidos al descrito inicialmente, más sencillos y su utilidad era palpable y muy operativa. Con el tiempo los ventiladores fueron incorporando sus propios sistemas de CPAP que aunque mantenían los mismos principios de funcionamiento básico, variaban esencialmente en cuanto a los sistemas de las válvulas de demanda

En 1981 Stewart demostró que mejora la oxigenación con CPAP nasal. (20)

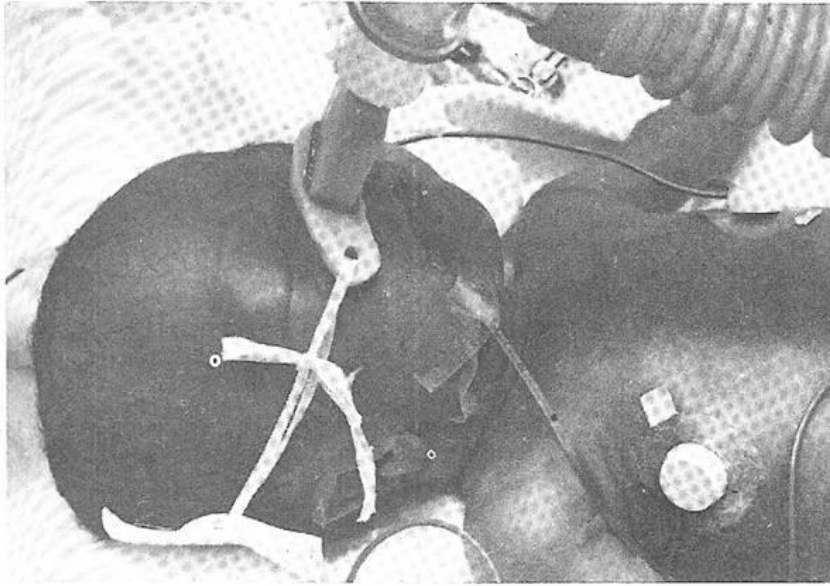


Fig. 4. Aplicación de CPAP nasal (22)

En 1982 Engelke mostró que el CPAP nasal mejoró la oxigenación, sin incrementar niveles de CO₂ y alterar el pH.

En 1986 Kim demostró que el CPAP durante seis horas aumento el éxito de la extubación.

En 1987 Avery publicó la incidencia de DBP en 8 unidades de cuidado intensivo neonatal, destacando la Unidad del Hospital de Bebés y Niños de la Universidad de Columbia de New York, donde la frecuencia fue la más baja reportada. Este centro reportó un extenso uso precoz de CPAP nasal (NCPAO), a diferencia de los otros centros, en el manejo de la EMH, tolerando pCO₂ de hasta 65 mmHg o más, pO₂ de hasta 50 mmHg y pH de 7.20. Por lo que se postuló que el uso de CPAP podía tener algunas ventajas sobre la ventilación mecánica como disminuir el riesgo de daño pulmonar crónico. (21)

En 1988 Trang modificó el flujo de aire y comprueba que la TAM no cambia.

En 1991 Higgins sugiere la extubación con pH de 7.25, PaO₂ > de 50 mmHg y PaCO₂ < de 60 mmHg y que el RN debe continuar en CPAP, por un tiempo variable, determinado por la gravedad de su patología respiratoria.

Verder y cols publicado en 1999 encontró que en un grupo de pacientes con edad gestacional de 27.2 ± 1.6 semanas y un peso promedio de 1033 ± 274 g. la mortalidad global fue de 18%, 54% presentaban datos leves de dificultad respiratoria al iniciar el CPAP nasal y de este grupo solo el 1% requirió surfactante y la mortalidad fue de 3% , el grupo con enfermedad severa fueron tratados con surfactante en el 90% de los casos y murieron el 48 %. (22) Cabe mencionar que en este estudio que incluyo 60 niños solo se presento neumotórax en 1 de ellos (1.66%). Se concluyó que el CPAP nasal podía tratar adecuadamente al 50% de los niños menores de 30 semanas.

En un reporte del 2000 que comparaba dos hospitales en Boston con Columbia, Van Marter y cols (23) observaron los resultados en estas tres instituciones concernientes a sus formas iniciales de soporte. Este análisis de regresión logística multivariada encontró que el 75% de los niños en los centros de Boston fueron tratados inicialmente con ventilación mecánica comparado con solamente 29% en Columbia, mientras que en relación a CPAP inicial como forma de soporte para Boston versus Columbia eran 11% versus 63%. Columbia utilizaba marcadamente menos surfactante (10% versus 45%) pero aún Columbia era capaz de mantener una tasa baja de enfermedad pulmonar crónica (EPC) comparado con los otros centros. Este estudio también encontró que el uso de ventilación mecánica en el día 1 aumentaba la probabilidad de desarrollar EPC 13 veces, con un odds ratio que disminuía en asociación con el inicio de la ventilación mecánica más tarde en la primera semana de la vida.

El estudio incluyó 1,625 niños entre 700 a 1,500 g. se controlaron múltiples factores como edad de gestación, peso y gravedad de la enfermedad. La incidencia de EPC fue de 4% en el grupo de Columbia y 22% en los de Boston. No hubo diferencia en Leucomalacia periventricular y Hemorragia Intraventricular. Mantuvieron niveles de CO₂ mas altos en el grupo de Columbia llegando a cifras

de 60mmHg sin intubación. Columbia tuvo uno de los mejores resultados para niños con peso bajo al nacer y la menor incidencia de DBP. (23)

Pillow y cols (24) en un estudio en animales demostraron un incremento en el volumen corriente al emplear CPAP nasal con burbuja.

Lee y cols. en un estudio en 10 niños prematuros documentaron modificaciones al volumen corriente al emplear CPAP nasal. (25) Sin embargo estos estudios han medido la respuesta del paciente y explican la mejoría del proceso ventilatorio pero no el incremento del riesgo de barotrauma y no son capaces de demostrar la causa de la gran variación de resultados.

En 2003 Migliori y cols. (26) en un estudio con 77 niños trató de determinar cuáles eran los factores que podían influir en el desarrollo de neumotórax en los recién nacidos con CPAP nasal y encontró una incidencia de neumotórax del 10.3% (8/77) lo cual no es muy diferente a la cifra encontrada por Morley 6 años después. Se postuló la hipótesis que aquellos niños que requerían un incremento mayor al 40% ó que requerían una FiO₂ inicial elevada presentaban un riesgo estadísticamente significativo para presentar neumotórax, sin embargo el análisis posterior no condujo a ninguna modificación clínica ni explicación fisiológica. (27)

Latini y cols. en 2003 reportaron en un estudio que solo el 1.39 % (1 / 72) de los prematuros extremos que sobrevivieron después de la semana 36 de edad corregida desarrolló DBP, la incidencia es significativamente menor al 30% esperado en la literatura. (p=0.000002). (28)

En 2005 Subramanian y Henderson-Smart publicaron en Cochrane un estudio de referencia (29), un metaanálisis reportando el estudio de 312 niños con CPAP nasal y ventilación convencional, no encontrando diferencias en la mortalidad neonatal [312 niños, RR típico 1.29 (0.45, 3.67)], ni riesgo elevado para neumotórax [312 niños, RR típico 0.95 (0.34, 2.60)]. Este se presentó en 7 de 158 niños manejados con CPAP nasal, riesgo 2.75 veces mayor que en el estudio mencionado anteriormente. En este análisis no mostraron diferencia en la

leucomalasia periventricular ni la retinopatía del prematuro. Sin embargo se encontró incremento en el riesgo de hemorragia intraventricular en los niños manejados con CPAP nasal [RR 3.0 (0.96, 28.42)]. Con estos resultados los autores reportaron textualmente “No hay suficiente evidencia para evaluar los beneficios del CPAP nasal en neonatos muy prematuros.”

En el 2009 se publicaron resultados preliminares sobre CPAP orotraqueal con bolsa de compensación, donde no se observaron neumotórax, solo 1/8 requirió ventilación mecánica, se extubaron en un promedio de 86 horas (54 a 108 horas), el único limitante es el número limitado de pacientes. (30)



Fig. 5. CPAP orotraqueal con bolsa de compensación (30)

Fisiología Pulmonar

La PEEP mejora la oxigenación básicamente al incrementar la CRF (Capacidad Residual Funcional) a partir de un reclutamiento alveolar de unidades previamente colapsadas, incrementa la distensibilidad pulmonar (si no produce sobre distensión) y puede reducir el gasto cardiaco. Además disminuye el cortocircuito intrapulmonar y mejora la relación ventilación perfusión al producir una redistribución de la perfusión pulmonar (32).

Los vasos extraalveolares se dilatan y los intraalveolares se colapsan al aumentar el volumen del pulmón. Si la CRF es normal y hay pocos cambios de volumen casi no habrá variación en las resistencias vasculares pulmonares, por el contrario si la CRF es baja o el aumento de volumen pulmonar es excesivo la resistencias vasculares aumentarán. Puede aparecer un aumento de la poscarga del ventrículo derecho. Además la hiperinsuflación pulmonar desencadena una respuesta vagal mediada por los receptores de estiramiento pulmonar produciendo una disminución de la presión arterial, de las resistencias periféricas y de la frecuencia cardiaca. Como resultado del aumento de la presión intratorácica y de la presión pleural, disminuye el retorno venoso y la presión transmural de las cavidades cardiacas, lo cual dificultaría el llenado de las cavidades derechas y facilitaría el vaciado de las cavidades izquierda (33).

Asimismo existe activación del sistema simpático mediado por barorreceptores, observándose un descenso de la distensibilidad venosa y un aumento de resistencias periféricas, de contractilidad miocárdica y de frecuencia cardiaca (32).

Otras anomalías sistémicas son el descenso del filtrado glomerular y el aumento de secreción de hormona antidiurética, siendo ésta mediada por la estimulación de barorreceptores, el aumento de presión endocraneana y por las variaciones en la elongación de la aurícula izquierda. Un aumento de la postcarga del VD puede dar lugar a un aumento de las presiones transmursales de llenado del ventrículo

izquierdo. Se ha demostrado asimismo, que existen fenómenos de compresión directa del corazón debido a la insuflación pulmonar. (34)

Efectos en la fisiología pulmonar por el CPAP:

Mejora la oxigenación

Corrige alteraciones en la relación ventilación-perfusión

Aumenta el volumen pulmonar

Mejora la distensibilidad pulmonar

Disminuye la resistencia espiratoria

Conserva el surfactante, reduciendo la formación de membranas hialinas y el colapso alveolar

Disminuye la expresión de mediadores pro-inflamatorios

Estabiliza la pared torácica

Estimula el crecimiento pulmonar y aumenta el diámetro de la vía aérea

Manejo del Prematuro con SDR.

El nivel óptimo de CPAP se define como la presión de la vía aérea que resulte en mejor SaO₂, sin aumento de pCO₂ por encima de 55 mm Hg ni caída del pH bajo 7.25, o alteraciones hemodinámicas (hipotensión mantenida según tablas para peso y edad, a pesar de un bolo de suero fisiológico de 10 - 20 ml/kg). (35)

Métodos para generar CPAP

CPAP de flujo continuo

Es un gas generado de una fuente y dirigido contra la resistencia de la rama espiratoria del circuito, se puede lograr usando un ventilador mecánico convencional con un sistema sellado bajo agua. Se han descrito vibraciones del tórax durante el uso de este último sistema, a frecuencias equivalentes a las registradas en la ventilación de alta frecuencia que disminuirían la ventilación minuto y la frecuencia respiratoria al compararlo con el CPAP del ventilador mecánico. (12)

CPAP de flujo variable

Esta técnica reduce el trabajo respiratorio, generando CPAP en la vía aérea proximal a las narinas del RN, al convertirse la energía cinética de un jet de gas en presión. La dirección de este jet de aire responde a la presión ejercida en la cavidad nasal por el esfuerzo respiratorio (Efecto Coanda). Durante la inspiración la baja presión en la cavidad nasal genera un gradiente positivo entre el jet de gas y la cavidad nasal, con lo que el jet de gas fluye hacia el paciente ayudando al esfuerzo respiratorio y durante la exhalación, este gradiente de presión se invierte y el jet de gas abandona el circuito por la vía espiratoria de la pieza nasal. Estudios experimentales y en RN prematuros, han publicado una reducción del trabajo respiratorio de hasta 1/4 del observado cuando se usa flujo continuo. (13)

Interfases nasales

Se han utilizado diferentes interfases para administrar CPAP: mascarillas nasales, cánula nasal, piezas simples o binasales de distintos largos, con sello sin sello. Se ha demostrado que las mejores son las piezas binasales cortas. (15, 25, 36)

Múltiples dispositivos nasales están disponibles para entregar CPAP de flujo continuo. Los dispositivos pueden ser cortos (6-15 mm) o largos (40-90 mm). Es probablemente más correcto referirse a los primeros como cánulas nasales y a los últimos como cánulas nasofaríngeas. Las cánulas nasofaríngeas únicas son usadas para transmitir CPAP y consisten típicamente en un tubo endotraqueal que ha sido cortado considerablemente y es insertado a través de una de las narinas.

Las cánulas nasales y nasofaríngeas continúan siendo los métodos más comunes de administrar CPAP en neonatos. Debido a que los neonatos son generalmente respiradores nasales obligados, el CPAP puede ser facilitado cuando es liberado directamente en la nariz. Las complicaciones más comunes con estos dispositivos son obstrucción por secreciones y acodamiento de las cánulas nasofaríngeas en la faringe. Los neonatos pueden perder presión a través de la boca abierta mientras están siendo sometidos a NCPAP y NPCPAP. Así, algunos clínicos intentan activamente prevenir la pérdida de presión mediante la colocación de un chupón en la boca del niño o usando una tira bajo el mentón del niño para cerrar la boca. Sin embargo, hay frecuentemente presión suficiente hacia abajo sobre el paladar que esta contigua a la lengua, proporcionando un sellamiento natural, de tal manera que es mínima la pérdida de presión a través de la boca.

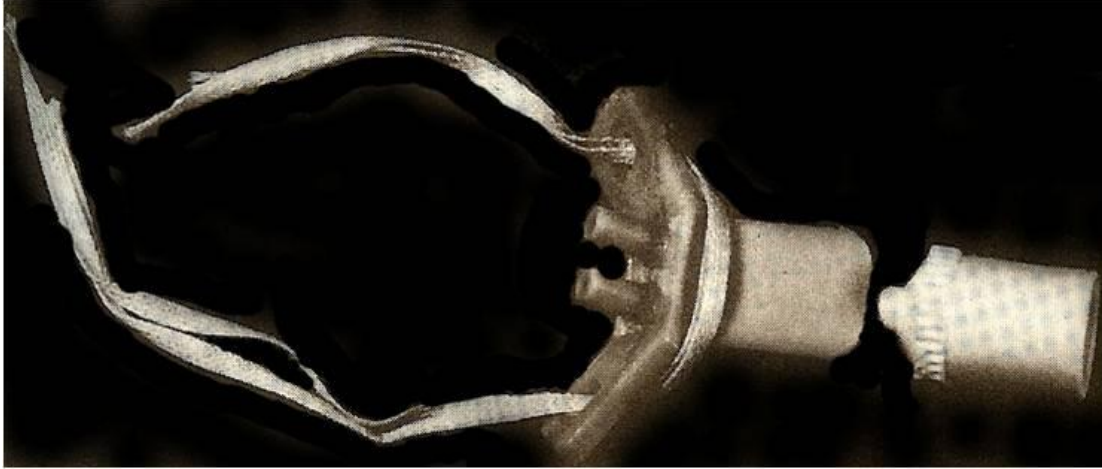


Fig. 6. Puntas nasales para RN. (29)

Estudios han mostrado que la CPAP nasal es efectiva en prevenir falla de extubación en prematuros después de un período de intubación endotraqueal y ventilación a presión positiva intermitente. (36)

CPAP de burbujas

Con los efectos combinados del CPAP y de las oscilaciones de presión producidas por las burbujas, proporciona a los neonatos con respiración espontánea una vía de asistencia respiratoria efectiva y segura que protege al pulmón. La mayoría de las enfermedades pulmonares que conducen a la insuficiencia respiratoria se asocian a una CRF (Capacidad Residual Funcional) reducida. El mantenimiento de la CRF es muy importante para los neonatos pretérmino que tienen una mayor tendencia al cierre de las vías respiratorias cuando la CRF cae por debajo del volumen de cierre. (25)

En un estudio prospectivo, aleatorizado y cruzado realizado por Lee, Dunn et al., se comparó el CPAP de burbujas con la CPAP por ventilador. Los resultados mostraron una disminución en el volumen minuto y en la frecuencia respiratoria del neonato con el CPAP de burbujas. Se observaron vibraciones torácicas provocadas por las oscilaciones de presión causadas por las burbujas. Estas oscilaciones de presión repercuten en las vías respiratorias del neonato, proporcionando una vía alternativa para el intercambio gaseoso a través del principio de la difusión facilitada. Este efecto fisiológico del CPAP de burbujas puede ayudar a mejorar el intercambio gaseoso y reducir el trabajo respiratorio del neonato (25).

Los mecanismos para producir PEEP son variables e incluyen resistencias en los orificios de las válvulas y sistemas de oposición al flujo. Los métodos utilizados dan lugar a incrementos de PEEP que pueden ser elevados cuando el flujo espiratorio aumenta especialmente con la tos. (37)

Usos clínicos del CPAP.

Terapéutico.

Los estudios realizados han hecho comparaciones entre algún método de CPAP con el manejo estándar o entre los distintos tipos de CPAP y han mostrado utilidad en:

1. Tratamiento de la Enfermedad de Membrana Hialina
2. Tratamiento de la apnea del prematuro
3. Post-extubación de RN con SDR en ventilación mecánica (38-42)

Profiláctico

Existe evidencia limitada para valorar los beneficios o riesgos del NCPAP profiláctico en los RN prematuros pero aún así el uso precoz de CPAP podría disminuir la necesidad de ventilación mecánica y la terapia precoz con surfactante (revisión Cochrane). (41, 42)

Reanimación

Se ha evaluado la utilidad de CPAP en la reanimación neonatal. La técnica recomendada para reanimar a los RN es usar una bolsa mascarilla, pero no está mencionado en las guías internacionales. Durante la reanimación neonatal, particularmente de RN muy prematuros, una de los puntos más importantes no sólo es expandir los pulmones sino también establecer y mantener una adecuada capacidad residual funcional. (27, 41, 44)

Estudios en ovejas prematuras han mostrado que el uso de PEEP durante la reanimación causa una marcada mejoría en la oxigenación y en la distensibilidad. En teoría, el suministro de PEEP puede producir un menor daño pulmonar, al mejorar más rápidamente los niveles de O₂ y CO₂. (44)

Conserva el surfactante endógeno. Apoya las vías aéreas durante la espiración y reduce así la atelectasia en el pulmón con déficit de surfactante. Aumenta el gradiente de difusión de oxígeno. (45)

Estudio de Morley

En 2008 se publicó un estudio prospectivo, aleatorio y multicéntrico publicado por Morley y Cols en el que se estudiaron 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 constituye hasta ese momento la evidencia científica más sólida en el empleo del CPAP nasal. (27)

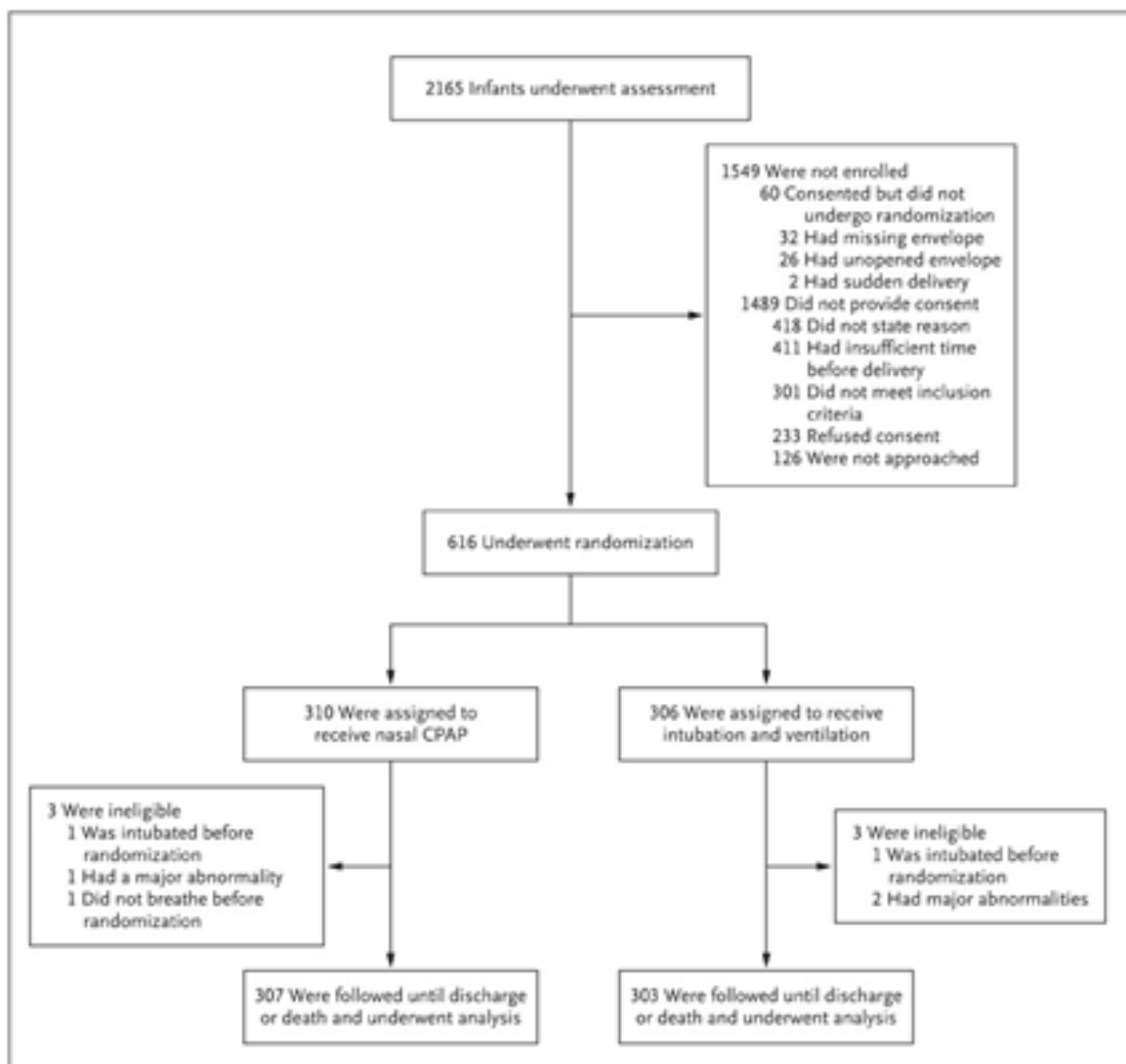


Fig. 7. Población Estudio de Morley (27)

A las 36 semanas de edad gestacional el 33.9 % de los 307 niños asignados a CPAP nasal habían muerto ó 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) este resultado varia 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), en los niños de 27 y 28 semanas la mortalidad presenta grandes variaciones 24.6% en el grupo de CPAP y 31.3 % en el grupo de ventilación mecánica RR 0.72 (0.46- 1.11) con estos datos existe evidencia grado 1 que el CPAP nasal es más efectivo que la ventilación mecánica en niños mayores de 27 semanas de gestación.

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.*

Characteristic	CPAP (N=307)	Intubation (N=303)	P Value†
Gestational age (wk)	26.91±1.0	26.87±1.0	0.63
Gestational age of 25 or 26 wk (%)	33	35	0.59
Birth weight (g)	964±212	952±217	0.48
Use of antenatal corticosteroids (%)	94	94	0.76
Cesarean section (%)	66	69	0.51
Mother in labor (%)	65	66	0.82
Rupture of membranes (days before birth)			
Median	0	0	0.65
Interquartile range	0–2	0–1	
Male sex (%)	49	56	0.05
Multiple births (%)	35	32	0.57
Resuscitation device used (%)‡			0.13
None	19.5	13.9	
Self-inflating bag	14.7	16.5	
Self-inflating bag plus CPAP	13.0	14.2	
Flow-inflating bag	5.2	6.6	
Neopuff or bubble CPAP	47.2	46.5	
Apgar score at 5 minutes			
Median	9	8	0.001
Interquartile range	8–9	8–9	

* Plus–minus values are means ±SD. CPAP denotes continuous positive airway pressure.

† P values were calculated by the t-test, the chi-square test, or the Mann–Whitney test.

‡ In this category, eight infants (1.3%) were excluded because the resuscitation method was classified as “other.”

Tabla 1. Población y Características clínicas Estudio de Morley (27)

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 (13.0 vs. 7.6) RR 1.81 (0.72- 4.58) 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)).

Table 4. Comparison of Secondary Outcomes.*

Outcome	CPAP (N=307)	Intubation (N=303)	P Value†
Surfactant treatment (%)	38	77	<0.001
Methylxanthine treatment (%)	84	71	<0.001
Days receiving any ventilatory support (no.)			
Median	21	26	0.24
Interquartile range	7-40	7-45	
Days receiving intubation and ventilation (no.)			
Median	3	4	<0.001
Interquartile range	0-11	1-14	
Days receiving CPAP (no.)			
Median	13	16	0.81
Interquartile range	4-30	3-32	
Days receiving oxygen treatment (no.)			
Median	42	49	0.07
Interquartile range	17-71	27-75	
Days until full enteral feeding (no.)			
Median	18	17	0.54
Interquartile range	12-28	11-29	
Days until regaining of birth weight (no.)			
Median	13	13	0.96
Interquartile range	10-16	10-16	
Days in any hospital (no.)			
Median	74	79	0.09
Interquartile range	61-94	65-97	
Complications (%)			
Pneumothorax	9.1	3.0	0.001
Pulmonary interstitial emphysema	5.5	3.6	0.33
Intraventricular hemorrhage grade 3 or 4	8.9	9.3	0.89
Cystic periventricular leukomalacia	2.9	4.0	0.51
Necrotizing enterocolitis grade 2 or 3	3.9	5.0	0.67
Any retinopathy of prematurity	53.1	59.4	0.12
Patent ductus arteriosus	32.4	37.0	0.24
Patent ductus arteriosus ligated	15.2	17.9	0.71
Discharged home treated with oxygen (%)	7.6	9.5	0.46
Late corticosteroid treatment (%)	12.7	13.2	0.81

* CPAP denotes continuous positive airway pressure.

† P values were calculated with the use of Fisher's exact test or the Wilcoxon rank-sum test.

Tabla 2. Comparación de Resultados Secundarios Estudio de Morley (27)

Este estudio mostro que el grupo de CPAP requirió menos surfactante (38%vs 77% p 0.001), más uso de metilxantinas ((84% vs 71% p0.001) y no mostró diferencia en la frecuencia de hemorragia Intraventricular (8.9% vs 9.3%, p 0.89), el número de pacientes con oxígeno en casa fue de 7.6% vs 9.5% aunque no existió diferencia estadísticamente significativa (p = 0.46).

Complications (%)			
Pneumothorax	9.1	3.0	0.001
Pulmonary interstitial emphysema	5.5	3.6	0.33
Intraventricular hemorrhage grade 3 or 4	8.9	9.3	0.89
Cystic periventricular leukomalacia	2.9	4.0	0.51

Tabla 3. Complicaciones Estudio de Morley (27)

Este estudio no comprobó el incremento de hemorragia cerebral reportado previamente, al parecer la mortalidad en mayores de 27 semanas era menor a la ventilación mandatoria intermitente, el grado de secuelas pulmonares fue menor y aun en los menores de 26 semanas la mortalidad fue igual, sin embargo se encontró una frecuencia de neumotórax de 9.% vs 3.0% la cual fue altamente significativa (p=0.001) la frecuencia de enfisema intersticial fue mayor en el grupo con CPAP aunque no mostro diferencia estadística (5.5% vs 3.6% p=0.33) sugiriendo que efectivamente el riesgo de daño agudo pulmonar estaba presente en los niños con CPAP nasal. Estos datos corroboraron una vieja sospecha anecdótica en las unidades de cuidados intensivos neonatales “El neumotórax es más frecuente en niños con CPAP”.

Muerte o necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional (EG) de acuerdo a la edad al nacer.									
Evolucion	Todos los niños 25 a 28 semanas EG			25 a 26 semanas EG			27 a 28 semanas EG		
	CPAP (N=307) %	INTUBACION (N=303) %	RR 95% IC	CPAP (N=100) %	INTUBACION (N=105) %	RR 95% IC	CPAP (N=207) %	INTUBACION (N=198) %	RR 95% IC
muerte o tratamiento con oxígeno	33.9	38.9	0.80 (0.58–1.12)	53.0	53.3	0.99 (0.57–1.71)	24.6	31.3	0.72 (0.46–1.11)
Muerte , tratamiento con oxígeno ó soporte	35.2	40.3	0.81 (0.58–1.12)	55.3	55.3	0.99 (0.57–1.72)	25.6	32.3	0.72 (0.47–1.11)
Muerte antes la semana 36 de edad gestacional	6.5	5.9	1.10 (0.57–2.12)	13.0	7.6	1.81 (0.72–4.58)	3.4	5.1	0.66 (0.25–1.76)
Sobrevivientes tratados con oxígeno	29.3	35.1	0.76 (0.54–1.09)	46.0	49.5	0.87 (0.49–1.55)	22.0	27.7	0.74 (0.46–1.17)

* * RR comparan los niños recibiendo CPAP nasal con los que están intubados y con ventilación mecánica.

Tabla 4. Muerte, necesidad de tratamiento con oxígeno o soporte respiratorio a la semana 36 de edad gestacional de acuerdo a la edad gestacional al nacer. Estudio de Morley. (27)

Este estudio mostro 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 corroboro que a menor severidad de la enfermedad el resultado con CPAP era mejor.

Estudio Support

En el 2010 se realizó el estudio Support donde se comparó el tratamiento con CPAP iniciado en la sala de partos en la UCIN contra la administración temprana de surfactante (antes de 1 hora de nacido) seguido por ventilación convencional (31)

	CPAP (N=663)	Surfactante (N=653)
Edad Gestacional— no. (%)		
24 semanas 0 días–25 semanas 6 días	285 (43.0)	280 (42.9)
26 semanas 0 días–27 semanas 6 días	378 (57.0)	373 (57.1)
Sexo Masculino — no. (%)	342 (51.6)	370 (56.7)
Peso al nacimiento g	834.6±188.2	825.5±198.1
Edad gestacional semanas	26.2±1.1	26.2±1.1

Tabla 5. Características clínicas de los pacientes del Estudio Support (31)

	CPAP	SURFACTANTE	R.R.	P
BDP Definida por la necesidad de oxígeno suplementario	323 (48)	353 (54.1)	0.91 (0.83 a 1.01)	0.07
Muerte a las 36 semanas de gestación No. (%)	94 (14.2)	114 (17.5)	0.81 (0.63 a 1.03)	0.09
Necesidad de ventilación mecánica No. de días	24.8±1.0	27.7±1.1		
Neumotórax en 14 días	45 (6.8)	48 (7.4)	0.89 (0.6 a 1.32)	0.56

Tabla 6. Resultados Estudio Support (31)

Objetivo General

Hasta hace poco, la ventilación mecánica convencional (VMC) utilizaba presiones y volúmenes elevados, sin un fundamento claro, ya que se trataba de volúmenes pulmonares suprafisiológicos (32-34). Esto nos da una idea de cómo se ha gestado la técnica de la VM, en que han primado más las buenas intenciones que el fundamento científico.

Se ha demostrado que gran parte del daño pulmonar con que fallecen los pacientes con SDRA y BDP graves, sometidos a VM, es producto del mismo ventilador (27, 28, 37); igualmente se ha podido demostrar que en este daño el factor más importante es el volumen ventilatorio, pues si es elevado puede causar daño por rotura alveolar y escape de aire hacia el intersticio pulmonar y a la cavidad pleural. Un daño similar ocurre en la circulación sanguínea y linfática, escurriendo plasma y linfa a los alveolos e intersticio, lo que altera el intercambio gaseoso y la distensibilidad pulmonar. (46-48)

El conocimiento de lo anterior originó el uso de terapias "permisivas" en que se usan volúmenes corrientes no superiores a 5 a 7 ml/Kg, tolerando acumulación de CO₂ sobre lo normal (> 70 mm de Hg) y aceptando oxemias límites, siempre que no produzcan acidosis metabólica (signo de hipoxia tisular), para evitar el daño que causa la hiperoxia (FiO₂ > 60%) (49, 50). Junto a estas estrategias "permisivas" se ha continuado buscando la forma de VM que minimice los daños sobre el pulmón y mejore el intercambio gaseoso. En esta búsqueda se ha llegado a técnicas ventilatorias y terapias accesorias como uso de óxido nítrico (NO) en los gases inspirados (51), ventilación de alta frecuencia (VAF), surfactante artificial (52), ventilación líquida (53) y oxigenación extracorpórea (ECMO) (54).

El uso de la ventilación mecánica, especialmente en los primeros días de vida, parece aumentar considerablemente el riesgo para displasia broncopulmonar definida como la necesidad de oxígeno a las 36 semanas (55), y la incidencia de enfermedad broncopulmonar (DBP) puede aumentar en los niños más prematuros

(56, 57) con una menor incidencia de las formas más severas. (58, 59) Hay una asociación establecida entre la incidencia y severidad de DBP y discapacidades más tardías del neurodesarrollo. (60)

A pesar que existen textos y trabajos sobre la fisiología del CPAP son pocos los que están bien fundamentados y que permiten hacer un análisis profundo para comprender esta técnica ventilatoria. Esta falta de conocimiento fisiológico ha conducido a una gran variedad de resultados clínicos y ha creado confusión en el manejo diario.

En base a los reportes anteriores surgió la inquietud de analizar por qué los resultados en la literatura son tan diferentes en cuanto a eficacia y al riesgo de daño pulmonar agudo y porque existe la sospecha de incremento en daño pulmonar agudo con CPAP cuando todos estudios muestran evidencia de una disminución en el daño pulmonar crónico.

Con la idea de resolver esta pregunta analizamos las bases fisiológicas del CPAP en busca de una justificación para la variabilidad de los resultados, sin embargo no se encontró una explicación satisfactoria.

Por este motivo se realizó este estudio tratando de determinar las bases fisiológicas que permitan que esta técnica pueda ser comprendida fácilmente, explique los diversos resultados en la literatura y pueda ser aplicada en forma eficiente y segura para modificar el tratamiento de los pacientes con dificultad respiratoria.

El objetivo de este trabajo fue determinar qué cambios ocurren en la fisiología de la vía aérea cuando se aplica CPAP nasal. Estudiamos los cambios en la presión y en la concentración de oxígeno simulando fenómenos fisiológicos que ocurren diariamente en los recién nacidos con este tratamiento como abrir la boca o el llanto y postulamos la hipótesis de que el sello que se puede lograr en las fosas nasales tiene importancia fisiológica.

Objetivo específico.

El objetivo de esta tesis fue estudiar en un ser vivo los cambios que ocurren en la presión medida en la vía aérea distal cuando se administra CPAP nasal y se presentan eventos fisiológicos como abrir la boca o el llanto, y determinar si dichos factores pueden contribuir a la eficacia de la ventilación con CPAP y al desarrollo de neumotórax en los pacientes.

Hipótesis.

La respuesta a fenómenos fisiológicos como el llanto y abrir la boca así como la hermeticidad del CPAP en las puntas nasales son factores que alteran la presión en la vía aérea, por lo tanto tienen repercusión clínica tanto en la difusión de gases como en el daño pulmonar y pueden explicar los resultados aparentemente contradictorios reportados en la literatura.

Material y Método.

Preparación quirúrgica.

Se utilizaron 6 cerdos Yorkshire anestesiados, 2 recién nacidos con 6 días de edad con un peso 2.5 kg y 4 cerdos de 45 días de edad, con un peso de 20-25 kg.

Todos fueron premedicados con acepromacina (0,75 mg / kg, por vía intramuscular) y fueron anestesiados con pentobarbital sódico (6 mg / kg por vía intravenosa).



Fig. 8. Cerdo Yorkshire al que se le realizó traqueotomía para canalizar bronquio secundario y medir presión de vía aérea distal.

Procedimiento.

Usando anestesia local con lidocaína al 2% se realizó traqueotomía por la que se colocó un catéter en un bronquio secundario para medir la presión en la vía aérea distal utilizando un manómetro aneroide.

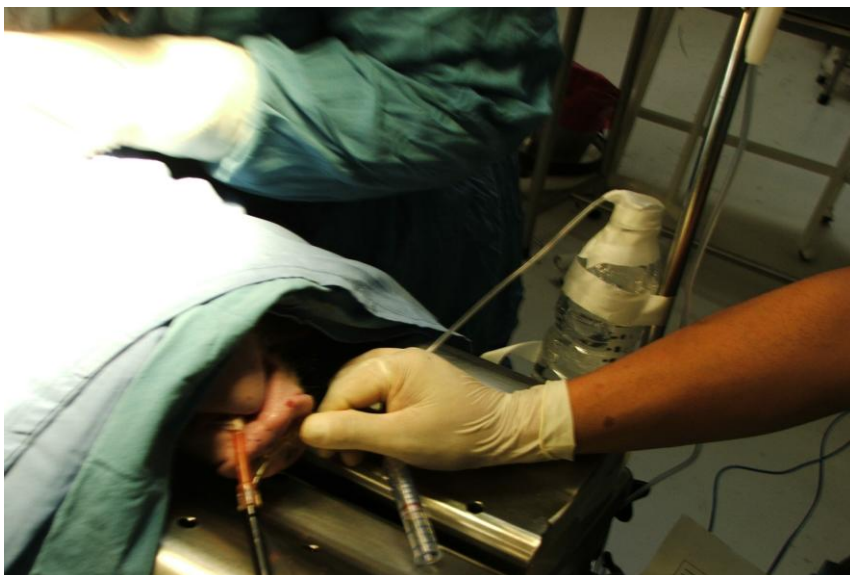


Fig. 9. CPAP nasal con burbujas, midiendo la presión a nivel de las cánulas nasales con manómetro (7 cm H₂O) en cerdos.

Se aplicó CPAP nasal con burbujas (7 cm H₂O) con cánulas adecuadas para las fosas nasales de los cerdos y se midió la presión en el sistema de CPAP con un manómetro colocado al lado de las cánulas.

En el mismo cerdo se hicieron mediciones con y sin CPAP, con cánulas nasales selladas y sin sellar para tener la presión de la inhalación, la exhalación y durante la tos.

Se desencadenó la tos instilando 1 ml de agua en la vía aérea a través del tubo en el bronquio.

Se estudió la presión intrabronquial y las diferentes respuestas a estímulos en los cerdos recién nacidos y los cerdos adultos.

Resultados

Cerdos adultos

Determinación basal sin CPAP.

El promedio de la presión inspiratoria y espiratoria en el bronquio sin CPAP fue de (- 8/10 cm H₂O) y era muy estable. Con tos aumentó la presión espiratoria (- 8,75 / 16,25 cm H₂O) amplia (-10 / 20 cm H₂O.) La presión en el sistema CPAP fue muy estable variando 2,5 cm H₂O en inspiración a 7,5 cm H₂O en espiración.

CPAP nasal con puntas sin sellar

El promedio de la presión inspiratoria y espiratoria en el bronquio con cánulas nasales sin sellar (-10.64 / 10.70 cm H₂O) amplia (-15 / 14 cm H₂O) y se mantuvo estable, con la presión de la tos fue similar a la observada en los casos de control (- 7,5 / 12,5 cm H₂O) rango (-5 / 15 cm H₂O). Un hallazgo interesante fue la de menor presión espiratoria con CPAP comparada con los controles. (Flujo) La presión en el sistema CPAP se mantuvo estable en 2,5 cm H₂O inspiración a 7,5 cm H₂O en la espiración.

CPAP nasal con puntas selladas.

El promedio de la presión inspiratoria y espiratoria en el bronquio con cánulas nasales selladas fue (-15,7 / 8.73 cm H₂O) amplia (-20 / 10 cm H₂O), con aumento de la presión en la tos (-4 / 36,66 cm H₂O) rango (-4 / 70 cm H₂O). En este modo, contrariamente a lo observado, la presión espiratoria es más alta y la presión inspiratoria sin tos es menor, esto puede ser debido a lo limitado del flujo

inspiratorio. La presión en el sistema CPAP se mantuvo estable en 2,5 cm H₂O inspiración a 7,5 cm H₂O en la espiración, pero aumentan a 20 cm H₂O con la tos.

Presión en cm H₂O	Basal sin CPAP	CPAP Nasal Puntas Con Sello	CPAP Nasal Puntas Sin Sello	Presión registrada en el sistema CPAP
Promedio y rango				
Espiratorio	10 (8 a 12)	11.46 (10 a 14)	10.7 (10 a 14)	7.5
Inspiratorio	-8 (-8 a 12)	-15.7 (-7.5 a 18)	-10.64 (-8 a 14)	2.5
Prom y rango con tos				
Espiratorio	16.25	36.66 (18 a 70)	12.5 (10 a 18)	7.5
Inspiratorio	-8.75	-4 (0 a -8)	-7.5 (-4 a -18)	2.5

Tabla 7. Resultados de las determinaciones de la presión en cm H₂O. Cerdos adultos

Recién nacidos.

Determinación basal sin CPAP.

El promedio de la presión inspiratoria y espiratoria en el bronquio sin CPAP fue de (-10,29 / 10 cm H₂O) rango (-12 a 12) y era muy estable.

Con tos aumenta la presión espiratoria (- 6 / 12,93 cm H₂O) Rango (-12 / 20 cm H₂O.)
La presión en el sistema CPAP fue muy estable variando 2,5 cm H₂O en inspiración a 7,5 cm H₂O en espiración.

CPAP nasal con puntas sin sellar.

El promedio de la presión inspiratoria y espiratoria en el bronquio con cánulas nasales sin sellar (0 / 9,70 cm H₂O) rango (0/12 cm H₂O) y se mantuvo estable, con la presión de la tos fue similar a la observada en los casos de control (-8.85 / 15) cm H₂O) amplia (-20 / 10 cm H₂O). La presión inspiratoria no es negativa y por lo tanto disminuye el colapso alveolar.

La presión en el sistema CPAP se mantuvo estable en 2,5 cm H₂O a la inspiración y de 7,5 cm H₂O en la espiración.

CPAP nasal con puntas selladas.

El promedio de la presión inspiratoria y espiratoria en el bronquio con cánulas nasales fue selladas (-2,5 + / 12,29 cm H₂O) rango (-5 / 14 cm H₂O), con el aumento de la presión en la tos (-19 / +16 cm H₂O) amplia (-20 / 18 cm H₂O).

La presión en el sistema CPAP fue estable 2,5 cm H₂O en inspiración a 7,5 cm

Presión en cm H₂O	Basal sin CPAP	CPAP Nasal con puntas Con Sello	CPAP Nasal con puntas Sin Sello	Presión registrada en sistema CPAP
Promedio y rango				
Espiratorio	10.29 (10 / 12)	12.29 (12 a 14)	9.70 (8 a 12)	7.5
Inspiratorio	-10 (-8 / -12)	- 2.5 (0 a -5)	0 (0)	2.5
Promedio y rango con tos				
Espiratorio	12.93 (10 a 20)	16.6 (15 a 18)	8.85 (8 a 10)	7.5
Inspiratorio	-6 (-8 a -12)	- 19 (-18 a -20)	-15 (-10 a -20)	2.5

Tabla 8. Resultados de las determinaciones de la presión en cm H₂O. Cerdos Recién Nacidos.

Análisis.

Los resultados obtenidos muestran datos muy interesantes y de gran valor para su aplicación clínica.

1.- La eficacia del CPAP nasal ha mostrado ser menor a menor edad gestacional en un trabajo (35) que incluyó 261 niños menores de 1250 g, la eficacia en el grupo entre 750 y 1250 g fue de 76% contra 50% en el grupo de menores de 750 g. Este trabajo coincide con los resultados de Morley (27), quién encuentra una mortalidad 3 veces mayor en los menores de 26 semanas (13.0 vs. 7.6) RR 1.81 (0.72- 4.58) comparada con los mayores de 27 semanas (3.4 vs. 5.1) RR 0.66 (0.25-1.76)

Así mismo en estudios publicados en 2007 (34) se postuló que la inestabilidad alveolar provocaba la aparición de zonas de colapso alveolar, edema de la pared alveolar, y aparición de infiltrado leucocitario lo que dificultaba la difusión de gases. Por lo tanto al mantener un volumen pulmonar sin presión evitamos la inestabilidad alveolar y permite una adecuada difusión de los gases, en ese estudio no se encontró una liberación importante de citoquinas y proteasas, lo que sugiere que el mecanismo de daño pulmonar es mecánico y no químico. Con el CPAP nasal sin sello al evitar variaciones en la expansión pulmonar puede relacionarse a la disminución del daño pulmonar y explica los excelentes resultados en cuanto a la disminución de la displasia broncopulmonar que han sido reportados desde 1983. (21)

2.- En relación a los trabajos multicéntricos analizados creemos que el uso de surfactante al mejorar la distensibilidad pulmonar disminuye la necesidad de una presión elevada intrapulmonar para asegurar la difusión de gases, esto explica porque en el estudio con mayor uso de surfactante el número de neumotórax es menor y concuerda con los hallazgos reportados en este trabajo. (27, 31)

3.- Tradicionalmente en todos los estudios se ha empleado la presión medida lo más cerca posible de las puntas nasales como una medida de la presión intrapulmonar (24,25), de acuerdo a nuestros resultados ambas presiones son diferentes.

4.- Cuando las puntas nasales sellan, el sistema de monitorización de la presión en la línea del CPAP no es efectivo para detectar los cambios de presión intrapulmonar, ya que no detecta ni elevaciones ni descensos, por lo tanto la utilidad de los sistemas de monitorización que empleamos en los niños tienen un valor muy limitado para prevenir el daño por CPAP.

5.- La intensidad del llanto es un factor importante en pacientes con CPAP y puntas nasales selladas.

6- Es un concepto generalmente aceptado que cuando el paciente abre la boca la presión cae, sin embargo de acuerdo a estas determinaciones si las puntas nasales tienen fuga es intrascendente que el niño abra la boca ó llore.

7.- Cuando las puntas nasales sellan ya sea por un tamaño ajustado, presencia de edema, moco ó algún adhesivo usado para fijarlas, la presión intrapulmonar será igual a la presión del sistema, esto permitirá una adecuada expansión pulmonar, incrementará el gradiente alveolo arterial de oxígeno y por lo tanto mejorará la oxigenación.

Sin embargo, si este niño abre la boca el efecto de presión se perderá y mantendremos presiones intrapulmonares fluctuantes, con gradiente alveolo arterial cambiante, lo que conducirá a cambios en la oxigenación frecuentemente observados en los niños con CPAP nasal. Sin embargo a pesar de la caída de la presión, el volumen se mantiene, manteniendo el alveolo distendido, al evitarse el colapso se mantiene la estabilidad alveolar y nos explica la disminución del daño crónico pulmonar.

Así mismo si el niño llora incrementará en forma importante y progresiva la presión intrapulmonar produciendo volutrauma y barotrauma lo que explica el daño

pulmonar agudo (neumotórax y enfisema intersticial). Datos reportados sobre todo cuando se utiliza menos surfactante.

En otro trabajo publicado en 2003 (26) se postuló la hipótesis que aquellos niños que requerían un incremento mayor al 40% en la FiO_2 ó que requerían una FiO_2 inicial elevada presentaban un riesgo estadísticamente significativo para presentar neumotórax, nuestra opinión después de los resultados reportados en este trabajo es que los niños que requieren mas FiO_2 probablemente son involuntariamente sometidos a maniobras que pueden concluir en el sellado de las puntas nasales en un intento para mejorar la oxigenación, esto provoca un incremento de presión intrapulmonar que produce mejoría, sin embargo con el llanto y otros eventos fisiológicos se presentan incrementos súbitos en la presión incrementando el riesgo de neumotórax.

9.- Estos trabajos explican los resultados publicados en 2009 (15) empleando un CPAP orotraqueal con una bolsa de compensación basado en el sistema original de Gregory. En este trabajo al estar intubado el paciente se elimina el riesgo de incrementos súbitos por el llanto y al colocar una bolsa de látex en el sistema de CPAP lo convierte en un sistema cerrado elástico de alto volumen, el cual absorbe los incrementos de presión y mantiene la estabilidad alveolar y un gradiente alveolo arterial estable.

Discusión

Nuestro trabajo muestra que cuando hay narinas con fuga importante la presión distal disminuye y no se refleja en la medición de la presión del circuito del CPAP. Complementamos los estudios, ya que no se han estudiado los incrementos de presión secundarias a fenómenos fisiológicos comunes como la tos, que son eventos frecuentes en el recién nacido que recibe CPAP.

Tradicionalmente, todos los estudios han utilizado indicadores de presión lo más cerca posible de las sondas nasales, como una medida de la presión intrapulmonar, de acuerdo con nuestros resultados la presión cerca de las cánulas nasales es diferente a la presión intrapulmonar.

En este estudio, la presión espiratoria en los cerdos con el estímulo de la tos y con CPAP nasal sellado tuvo un incremento significativo.

El sellado de las sondas nasales es importante para entregar CPAP de manera más eficiente, la presión intrabronquial es mayor y el gradiente alveolo-arterial es más eficaz, sin embargo con la tos, el aire en el sistema aumenta la presión y puede ser potencialmente peligroso; por lo que es necesario realizar más estudios para observar si eventos fisiológicos como el hipo y llorar presentan el mismo resultado.

Este incremento sólo se refleja parcialmente en el manómetro del sistema CPAP, provocando dudas sobre la eficacia de los sistemas de vigilancia que se utilizan habitualmente y sugiere que los sistemas de control de presión empleados pueden tener un valor limitado para prevenir los daños agudos asociada al CPAP. Los incrementos en la presión no registrados relacionados con las sondas con sello y los eventos fisiológicos normales puede ser un factor importante para la amplia variabilidad en los resultados de estudios sobre la CPAP nasal y tienen que tenerse en cuenta en futuros estudios sobre seguridad y eficacia.

Conclusiones

El uso de CPAP nasal se ha difundido ampliamente y se ha demostrado ser un procedimiento eficaz para el tratamiento de los recién nacidos prematuros con dificultad respiratoria con una eficacia similar a la ventilación mecánica. Es un método muy bien aceptado y seguro para el tratamiento de las enfermedades pulmonares. El sello de las puntas nasales y los cambios secundarios intrapulmonares de la presión afectan la eficacia y seguridad de la CPAP nasal. Minimizando las fugas alrededor de los contactos se ayuda a entregar una CPAP más eficaz. En los niños muy pequeños puede ser que se necesite un apoyo más agresivo pulmonar con presiones más estables y altas, mientras que en niños mayores o con enfermedad pulmonar incrementos leves de volumen pueden ser suficientes para mantener la homeostasis de las vías respiratorias y la estabilidad alveolar.

Los cambios en la presión de la vía respiratorias con variaciones en el sellado de las puntas nasales explica la variabilidad en la eficacia y seguridad observado en estudios anteriores y puede estar influenciada por las rutinas de cada terapia intensiva neonatal y por eventos no controlados (técnicas para la fijación de las puntas, el tamaño de las puntas, edema de la mucosa nasal, sangrado nasal, coágulos y costras, las técnicas de limpieza).

Las puntas con sello son un factor importante que influye en las vías respiratorias y la presión, debe tenerse en cuenta durante los ensayos clínicos para asegurar resultados más uniformes.

1.- El sello nasal y la presión intrapulmonar son factores que modifican en forma significativa la respuesta clínica en el CPAP nasal.

2.- En los niños pequeños probablemente sea necesario establecer un apoyo pulmonar más agresivo con presión más estable y alta, mientras que en los niños mayores o con datos de patología pulmonar leve el incremento de volumen puede

ser suficiente y el mantener la estabilidad alveolar puede ser un factor para disminuir el riesgo de barotrauma y displasia broncopulmonar.

3.-El no considerarse el sello nasal un factor importante expone a los estudios clínicos a un factor de azar dependiendo del grado de sello nasal empleado en cada caso, la confiabilidad de los resultados puede ser alterada, esto explica la gran variabilidad en los resultados de eficacia y barotrauma y puede estar influenciado por rutinas de cada investigador (tamaño de las puntas usadas, presencia de edema, hemorragias, costras, y coágulos en las narinas así como técnicas de limpieza nasal y fijación de las puntas nasales).

4.- Las puntas nasales no deben sellar en las fosas nasales para disminuir el riesgo de neumotórax esta terapia puede ser útil en casos de patología leve.

5.- Cuando las puntas nasales no sellan es innecesario mantener la boca del niño cerrada.

6.-Si deseamos mejorar la oxigenación podemos sellar las puntas nasales, lo cual incrementará el gradiente alveolo arterial de oxígeno pero también el riesgo de neumotórax.

7.- Para realizar estudios de eficacia y seguridad en CPAP nasal es importante considerar el sello de las puntas en la nariz.

El empleo del CPAP nasal, ha sido ampliamente difundido y ha mostrado resultados extraordinarios, se ha corroborado que es un procedimiento efectivo para manejar recién nacidos prematuros con dificultad respiratoria con resultados similares a los de la ventilación asistida, sin embargo la carencia de conocimientos fisiológicos claros ha ocasionado un manejo anecdótico, errático y probablemente riesgoso, la misma carencia de estos conocimientos ha impulsado a muchos médicos a ser reacios a emplearlo.

Bibliografía.

1. Rivera R, Tibballs J. Complications of endotracheal intubation and mechanical ventilation in infants and children Crit Care Med 1992;20:193-9.
2. Orłowski JP, Ellis NG, Amin NP, et al. Complications of airway intrusion in 100 consecutive cases in a pediatric ICU. Crit Care Med 1980;8:324-31.
3. Klamburg PJ, Latorre AFJ. Complicaciones de la ventilación mecánica. En: Alvar N, Salvador V (eds) Ventilación Mecánica. 2ª Ed. Springer-Verlag Ibérica, Barcelona 1993; pp105-12.
4. Stambouly JJ, McLaughlin LL, Mandel FS, et al. Complications of care in a pediatric intensive care unit: a prospective study. Intens Care Med 1996;22:1098-104.
5. Moriña VP, Tristáncho GA. Complicaciones asociadas a la ventilación mecánica. En: Herrera Carranza M (ed) Iniciación a la Ventilación Mecánica. Puntos Clave. Auroch, México 2001; pp91-4.
6. Benjamín PK, Thompson JE, O'Rourke P. Complications of mechanical ventilation in a children's hospital multidisciplinary intensive care unit. Respir Care 1990;35:873-8.
7. Ávila FR, Ramírez GL, Alpuche AC y cols. Infecciones nosocomiales en un hospital pediátrico. Salud Pub Mex 1986;28:616-22.
8. Padilla BD, Guiscafré GH, Martínez GM y cols. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en un hospital pediátrico. Salud Pub Mex 1986;28:599-610.
9. Ávila FR. Infecciones nosocomiales en recién nacidos. Bol Med Hosp Infant Mex 1988;45:411-4.
10. Storm W. Transient bacteremia following endotracheal suctioning in ventilated newborns. Pediatrics 1980;65:487-90.
11. Murray MP, Fields AI, Holbrook PR. Pneumothorax and pneumomediastinum during pediatric mechanical ventilation. Crit Care Med 1979;7:536-9.
12. Hall RT, Rodees PG. Pneumothorax and pneumomediastinum in infants with idiopathic respiratory distress syndrome receiving continuous positive airway pressure. Pediatrics 1975;64:493-8.
13. Korones SB. Complications. In: Goldsmith JP, Kartotkin EH, Barker S (eds). Assisted Ventilation of Neonate. 2nd Ed. Philadelphia 1988; pp245-71.

14. Walsh NC, Szeffler S et al. 14. Summary proceedings From the Bronchopulmonary Dysplasia Grup. *Pediatrics* 117 (3): s52-s56, 2006
15. Alberto Orozco & V. Rosa María Estrada: Orotracheal Continuous Positive Airway Pressure With a Compensation Bag: A Preliminary Report About a New Technique for Assisted Ventilation in Premature Infants. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology*. 2009 Volume 10 Number 2.
16. Northway WH, Rosand RC et al. 11. Pulmonary Disease Following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med* 1967; 1967; 276:357-68
17. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med*. 1971;284:1333-1340.
18. *N Engl J Med* 1973; 284: 1333-40. 3.
19. Respiratory distress syndrome. Continuous positive airway pressure (CPAP) using the Gregory box. *Proc R Soc Med*. 1974 April; 67(4): 245-247.
20. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 1999; 81;152-156
21. ME Avery, WH Tooley, JB Keller, SS Hurd, MH Bryan, RB Cotton, MF Epstein, PM Fitzhardinge, CB Hansen, and TN Hansen .-Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers *Pediatrics*, Jan 1987; 79: 26
22. 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.
23. *Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, et al*. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 2000;105:1194-201.
24. J. Jane Pillow,¹ Noah Hillman,² Timothy J. M. Moss,¹ Graeme Polglase,¹ Geoff Bold,³ Chris Beaumont,³ Machiko Ikegami,² and Alan H. Jobe⁻ Bubble Continuous Positive Airway Pressure Enhances Lung Volume and Gas Exchange in Preterm Lambs .*Am J Respir Crit Care Med*. 2007 July 1; 176(1): 63-69.
25. Lee KS, Dunn MS, et al. A Comparison of Underwater Bubble Continuous Positive Airway Pressure with Ventilator-Derived Continuous Positive Airway Pressure in Premature Neonates Ready for Extubation. *Biol Neonate* 73: 69-75. 1998

26. *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.
27. Morley JC, Davis GP , Doyle LW , Brion LP , Ascote JM , Carlin JB .- Nasal CPAP or Intubation at birth for very preterm infants . *New England Journal of Medicine* 2008; 358:700-708(7) Feb 14, 2008.
28. Latini G .-Minimal handling and bronchopulmonary dysplasia in extremely low-birth-weight infants. *Eur J Pediatr*. 2003 Apr;162(4):227-9. Epub 2003 Feb 07
29. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Vol 3.
30. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology*. 2009 Volume 10 Number 2 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01379820>)
31. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network.- Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants.- www.nejm.org May 16, 2010 (10.1056/NEJMoa0911783)
32. *Robotham JL, Scharf SM.* Effects of positive and negative pressure ventilation on cardiac performance. *Cli Chest med* 1983; 84:210-216.
33. *Luce JM.* The cardiovascular effects of mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure *JAMA* 1984;252:807-811.
34. *Halter JM, Steinberg JM, Gatto LA, DiRocco JD, Pavone LA, Schiller HJ, Albert S, Lee HM, Carney D, Nieman GF.*- Effect of positive end-expiratory pressure and tidal volume on lung injury induced by alveolar instability. *Critical Care* 2007, 11:R20
35. *Amer Ammari, et al .*Variables Associated with the Early Failure of Nasal CPAP in Very Low Birth Weight Infants *Newborn and Infant Nursing Reviews* , June 2006 (Vol. 6, Issue 2, Pages 68-75
36. *Berger TM, Bachmann II. Adams M, et al.* Impact of improved survival of very low-birth-weight infants on incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate* 2004;86:124–130.
37. *Vivek Narendran, Edward F Donovan, et.al. and Alan H Jobe.* Comparison between Early Bubble CPAP and Conventional CPAP in Reducing the Incidence of Chronic Lung Disease. Presented at PAS Show in Baltimore. 2002

38. *Parker JC, Hernández LA, Peevy KJ*: Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 1993; 21:131-143.
39. *Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, et al.* Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months—Results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *J Am Med Assoc* 2003;289:1124–9.
40. *Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, et al.* The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child* 2005;90:F134–140.
41. *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.
42. *Davis PG, Henderson-Smart DJ.* Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003 Vol 3
43. *Jobe AH, KramerBW, MossTJ, NewnhamJP y Ikega M.* “Descenso en los indicadores de lesión pulmonar en corderos prematuros tratados mediante CPAP” *Pediatric Research* 2002Sept, 52 (3) 387-92
44. *Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R*: Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990; 16:372-377.
45. *Halamek LP, Morley C.* Continuous positive airway pressure during neonatal resuscitation. *Clin Perinatol.* 2006 Mar;33(1):83-98
46. *De Paoli AG, Davis PG, Faber B et al.* Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002 Vol 4.
47. *Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G*: Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis.*1985; 132: 880-884.
48. *Davis SL, Furman DP, Costarino AT et al*: Adult respiratory distress syndrome in children: Associated disease, clinical course and predictors of death *J Pediatr* 1994; 123: 35-45.

49. Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Vol 1.
50. Reynolds E, Ryan D, Doody D: Permissive hypercapnia and pressure-controlled ventilation as treatment of severe adult respiratory distress syndrome in a pediatric burn patient. *Crit Care Med*.1993; 21: 944-947.
51. Abman SH, Griebel JL, Parker DK, et al: Acute effects of inhaled nitric oxide in children with severe hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 597-604.
52. Lewis JF, Jobe AH: Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 218-233
53. Fuhrman BP, Paczan PE, De Francis M: Perfluoro-carbon-associated gas exchange. *Crit Care Med* 1991; 19: 712-723.
54. Molen FW, Custer JR, Bartlett, et al: Extracorporeal life support for severe pediatric respiratory failure: An updated experience 1991-1993. *J Pediatr* 1994; 124: 875-880.
55. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, et al. Short-term outcome after active perinatal management at 23–25 weeks of gestation. A study from two Swedish perinatal centers. Part 3: neonatal morbidity. *Acta Paediatr* 2004;93:1090–7.
56. Stoelhorst GMSJ, Rijken M, Martens SE, et al. Changes in neonatology: Comparison of two cohorts of very preterm infants (Gestational age ,32 weeks): The project on preterm and small for gestational age infants 1983 and the Leiden follow-up project on prematurity 1996–1997. *Pediatrics* 2005;115:396–405.
57. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, et al. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993– 1999. *Pediatrics* 2005;115:1645–51.
58. Cane RD, Shapiro BA. Mechanical Ventilatory support. *JAMA* 1985;254-:87-92
59. Roeseler J, Bshouty ZH, Reynaert MS. The importance of the circuit capacity in the administration of CPAP. *Intensive Care Med* 1984; 10:305-308.
60. Shapiro BA, Cane RD, Harrison RA. Positive end-expiratory pressure therapy in adults with special reference to acute lung injury: A review of the literature and suggested clinical correlations. *Cri Care Med* 1984 12:127-141.

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

		Página
FIGURA 1	La inestabilidad alveolar causa áreas de colapso, edema e infiltración leucocitaria. Atelectasias y DBP	7
FIGURA 2	Curva de Presión-Volumen de un pulmón con SDRA	8
FIGURA 3	Sistema para aplicar CPAP por tubo endotraqueal	11
FIGURA 4	Aplicación de CPAP nasal	12
FIGURA 5	CPAP orotraqueal con bolsa de compensación	15
FIGURA 6	Puntas nasales para Recién Nacidos	20
FIGURA 7	Población Estudio de Morley	24
TABLA 1	Población y Características clínicas Estudio de Morley	25
TABLA 2	Comparación de Resultados Secundarios Estudio de Morley	26
TABLA 3	Complicaciones Estudio de Morley	26
TABLA 4	Muerte, necesidad de tratamiento con oxígeno o soporte respiratorio a la semana 36 de edad gestacional de acuerdo a la edad gestacional al nacer. Estudio de Morley	27
TABLA 5	Características clínicas de los pacientes del Estudio Support	29
TABLA 6	Resultados Estudio Support	30
FIGURA 8	Cerdo Yorkshire al que se le realizó traqueotomía para canalizar bronquio secundario y medir presión de vía aérea distal	35
FIGURA 9	CPAP nasal con burbujas, midiendo la presión a nivel de las cánulas nasales con manómetro (7 cm H ₂ O) en cerdos	36
TABLA 7	Resultados de las determinaciones de la presión en cm H ₂ O. Cerdos adultos	38
TABLA 8	Resultados de las determinaciones de la presión en cm H ₂ O. Cerdos Recién Nacidos	40