

11251 5

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

"EFECTO DEL OXIDO NITRICO SOBRE LA
OXIGENACION EN PACIENTES PEDIATRICOS
CON CARDIOPATIAS CONGENITAS EN EL
PERIODO POSTOPERATORIO INMEDIATO"

TESIS DE POSTGRADO

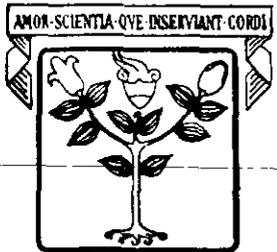
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:

CARDIOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A : 277640

DRA. LIZETH RAMIREZ RAMIREZ

ASESOR DE TESIS: DR. JUAN CALDERON COLMENERO
SUBJEFE DEL SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA



**INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA**

MEXICO, D. F., FEBRERO DEL 2000



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"
CARDIOLOGIA PEDIATRICA

***"EFECTO DEL OXIDO NITRICO SOBRE LA
OXIGENACION EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
CARDIOPATIAS CONGENITAS EN EL PERIODO
POSTOPERATORIO INMEDIATO"***

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO EN

CARDIOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA: LIZETH RAMÍREZ RAMIREZ

ASESOR DE TESIS: DR. JUAN CALDERON COLMENERO
SUBJEFE DEL SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA

[Handwritten signature]
Dr. Fausse Attie

Director General del Instituto Nacional de Cardiología

[Handwritten signature]

Dr. José A. Guadalajara Boo

Subdirector de Enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología



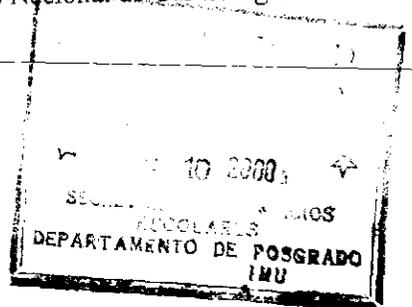
Dirección de Enseñanza

[Handwritten signature]

Dr. Juan Calderón Colmenero

Asesor de tesis

Subjefe de Cardiología Pediátrica del Instituto Nacional de Cardiología



AGRADECIMIENTOS

A la vida que me ha permitido seguir hasta ahora.

A mis padres por continuar conmigo incondicionalmente para el logro de mis objetivos.

A los maestros que han contribuido a esta formación, especialmente al Dr. Juan Calderón Colmenero y al Dr. Ernesto Zarco Martínez por el apoyo brindado.

Al Instituto Nacional de Cardiología, por darme la oportunidad del trato con los niños cardiópatas.

Y con especial cariño a todos los niños con cardiopatías, de quienes he aprendido y a aquellos de quienes continuaré aprendiendo.

INDICE

Introducción	5
Objetivos.....	11
Material y método.....	12
Resultados.....	14
Discusión.....	16
Conclusiones.....	17
Bibliografía.....	18
Anexos.....	21

INTRODUCCION

El óxido nítrico fue identificado por Furchgott y Zawadzki como factor relajante derivado del endotelio, para denotar la principal respuesta biológica de éste gas sobre las células de músculo liso del endotelio vascular. Más tarde, el factor relajante derivado del endotelio, se conoció como óxido nítrico (NO). En 1987, Palmer y colaboradores determinaron que el óxido nítrico se produce en forma endógena por células del endotelio y que su molécula precursora es L-arginina. El NO se produce *endógenamente por acción de varias isoenzimas de sintetasa de óxido nítrico (SON)* y, requieren NADPH y O₂ como cosustratos. El Interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa y beta, endotoxinas, interleucina-1 y otras citoquinas incrementan la actividad de SON. El óxido nítrico activa a la enzima Guanilato-ciclase, por medio de la cual se genera Guanosín-monofosfato cíclico (GMPc) a partir de Guanosín-monofosfato. Un aumento en los niveles de GMPc causa reducción en los niveles intracelulares de calcio, lo cual es responsable de la relajación del músculo liso en los tejidos vasculares y no vasculares. El NO tiene otras acciones biológicas importantes, como regulador plaquetario, inhibe la adhesividad y agregación plaquetaria; como citotóxico, inhibe la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares y como neurotransmisor en el sistema nervioso central y periférico ¹⁻³.

Propiedades químicas.

El NO es un gas incoloro e inestable. Puede almacenarse y ser administrado por vía inhalada por los sistemas de ventilación. Para que se realice en forma segura debe contarse con sistemas de almacenamiento, liberación y monitoreo, que reúnan características bien establecidas. Debido a que el NO es rápidamente transformado a NO₂ en presencia de O₂, para su almacenamiento el NO se mezcla con un gas más estable: N₂. Se ha demostrado que la concentración de NO₂ no es sólo dependiente de la concentración de NO, sino también de la concentración de O₂, con el que se mezcla y del tiempo que tarde en el circuito de liberación, lo cual es importante en los pacientes con ventilación mecánica, ya que generalmente se encuentran con altas

fracciones inspiradas de O₂. Por lo anterior se recomienda su administración en circuitos cerrados de ventilación y sincronizados con la inspiración.

Se refiere como método ideal para monitorizar las concentraciones de NO y NO₂ en el paciente la quimioluminiscencia, sin embargo, el sistema más utilizado es a través de mediciones de gradiente electroquímico inducido por NO. La monitorización de los gases exhalados (NO y NO₂), en el aire ambiente no es necesaria ya que se producen en concentraciones despreciables. Por el tamaño de su molécula, el NO difunde rápidamente a través de las células alveolares al músculo liso subyacente de las arteriolas pulmonares en donde ejerce su acción. Una vez en el compartimento vascular el NO se une muy rápidamente a la oxihemoglobina, por lo que la vida media de éste se reduce a muy pocos segundos (0.100-5') lo cual contribuye a que su efecto se lleve a cabo básicamente a nivel local ⁴.

Metabolismo

El metabolismo del NO envuelve la producción de nitrato, NO₂ y metahemoglobina. El nitrato se difunde al plasma de donde es eliminado por vía renal, posterior a su unión con otras moléculas del plasma conformando compuestos que juegan un papel importante como intermediarios en la acción del NO en otros tejidos. Del NO₂, gas tóxico, se ha establecido por The US Occupational Safety and Health Administration como máximo una concentración de 5 ppm, United Kingdom Guidelines. Para el uso de NO₂ en cuidados intensivos aceptó una concentración máxima de 3 ppm aunque se recomienda suspender la administración del NO cuando el NO₂ se encuentra por encima de 2 ppm ya que entre sus efectos tóxicos se cuentan: depleción de antioxidantes, bronquitis, neumonía y edema agudo pulmonar ¹⁻³.

El metabolismo del NO también contribuye al incremento en la metahemoglobina sérica, siendo su rango permisible hasta 4%, situación que no ha representado mayor problema para el tratamiento con NO inhalado. La metahemoglobina debe medirse previo al inicio del tratamiento, 1 y 6 horas después y luego diariamente.

Usos

El principal uso terapéutico del NO ha sido en el manejo de la hipertensión pulmonar en el paciente postoperado de cirugía cardíaca, en el trasplantado de corazón, en hipertensión pulmonar secundaria a falla ventricular izquierda y en el tratamiento de crisis hipertensivas pulmonares de cualquier origen ⁴⁻⁶. Se ha enfatizado además sobre la acción moduladora del NO sobre la función cardíaca ⁷.

Dosis

Las concentraciones efectivas para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar oscilan entre 5 y 80 ppm. Miller en un estudio demuestra efectividad del óxido nítrico en pacientes postoperados de cardiopatías congénitas, con dosis tan bajas como 2 ppm. La dosis que se requiere para efecto antiagregante plaquetario e inhibición de quimiotaxis puede ser mayor a ésta ¹.

Efectos colaterales

Se ha determinado que suspender abruptamente el uso de NO causa incremento en la presión arterial pulmonar, este hecho secundario a que se interfiere con la producción de NO endógeno, al inhibir la acción de la guanilatociclasa, que interviene en la producción de GMP-c y éste, a su vez, en la relajación de músculo liso a nivel pulmonar. Por lo que la interrupción del tratamiento de NO inhalado debe hacerse en forma gradual.

OXIDO NITRICO: FUNCION CARDIACA.

Se ha postulado que existe un sistema de retroalimentación negativa que regula la liberación de diversos factores en el endocardio que se encargan de modular la función miocárdica. Entre los mediadores que ahí se liberan y que regulan el endotelio vascular, endocárdico y músculo cardíaco se cuenta al NO ^{3,5}. Se ha determinado su acción a través de la regulación de GMP-c en el miocito. Se ha definido que el GMP-c tiene efecto inotrópico negativo tanto in vitro como in vivo bajo estimulación colinérgica, por interferencia de otros factores que se liberan en el endocardio sanos ³⁻⁶ e inclusive en el endocardio lesionado ⁷⁻⁹. Algunos estudios sugieren que el NO disminuye la respuesta inotrópica del miocardio ante la estimulación betaadrenérgica ⁸. El incremento de GMP-c inhibe la entrada de calcio a los miocitos, lo que ocasiona

disminución del efecto inotrópico del AMP-c¹⁰. Estudios in vivo han relacionado al NO en la regulación de la respuesta de los betareceptores. En pacientes con falla cardiaca, se determinó que bajo estimulación adrenérgica, cuando existe lesión endocárdica, el GMP-c tiene efecto inotrópico positivo. Se ha encontrado efecto dependiente de la dosis en la contractilidad miocárdica con efecto inotrópico positivo a dosis bajas^{3,6}. Sin embargo el papel preciso del GMP-c en la regulación de la función miocárdica es aún incierto⁶.

OXIDO NITRICO: HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR Y CIRUGIA DE CARDIOPATIAS CONGENITAS.

La hipertensión arterial pulmonar se define como presión arterial pulmonar media de 25mmHg en reposo, o más de 30 mmHg durante el ejercicio, puede ser causada por hiperflujo pulmonar o por incremento de la resistencia vascular pulmonar. Se considera resistencia pulmonar normal cuando la relación entre resistencia sistémica: resistencia pulmonar es igual o menor a 0.25. El aumento de la resistencia vascular pulmonar implica cambios estructurales patológicos de los pequeños vasos. La histopatología de esta enfermedad vascular pulmonar ha sido descrita por Heath-Edwards en su clasificación, desde 1958.¹¹

Es importante señalar que algunas circunstancias pudieran agravar la hipertensión arterial pulmonar y producir incluso, crisis hipertensivas pulmonares. Se define como crisis hipertensiva pulmonar a un evento paroxístico en el cual ocurre elevación de la presión arterial pulmonar a un nivel igual o mayor que la presión arterial sistémica, seguida de una rápida caída de la presión sistémica. Entre los factores que estimulan la vasoconstricción pulmonar y contribuyen a la presentación de una crisis hipertensiva pulmonar se encuentran: efecto alfa del sistema adrenérgico, la acidosis y la hipoxia, siendo esta última, por sí sola, el vasoconstrictor pulmonar más potente.¹²

En los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas de flujo pulmonar aumentado es común encontrar hipertensión arterial pulmonar. En estos pacientes sometidos a cirugía cardiaca la hipertensión pulmonar puede persistir y aún, exacerbarse en el periodo postoperatorio inmediato, por el daño endotelial causado por la circulación extracorpórea (CEC). Esta disfunción endotelial trae como consecuencia desequilibrio de la producción de factores vasoconstrictores y vasodilatadores derivados del endotelio, encontrándose disminución en la producción endógena de NO, lo cual

contribuye a la elevación de la presión arterial pulmonar ¹³⁻¹⁵ y a la presentación, si las condiciones lo favorecen, de crisis hipertensivas pulmonares, que representan un serio problema al incrementar la mortalidad. Se ha demostrado efectividad de la *vasodilatación pulmonar selectiva del NO en este tipo de pacientes, tanto en recién nacidos, como en niños mayores* ¹⁶⁻¹⁹. También el tratamiento con NO inhalado ha mostrado resultados satisfactorios en la HAP que acompaña al daño endotelial (SIRPAN, daño secundario a CEC), esto es debido a que la integridad de la función de las células del músculo liso se mantiene aún en presencia de disfunción del endotelio ¹³⁻¹⁶.

Davidson et al en estudios realizados refieren que recién nacidos con HAP persistente presentan mejoría de la oxigenación con la administración de NO durante un promedio de 2 ½ días ²⁰. Curran et al han demostrado incremento sustancial en la oxigenación de los pacientes pediátricos posterior a la cirugía cardiaca con el uso de NO inhalado, *inferiéndose mejoría de la oxigenación por incremento del flujo pulmonar por vasodilatación, en las áreas ventiladas* ²¹. Speziale et al en sus estudios también han mostrado mejoría de la relación ventilación-perfusión con el uso del NO, debido a redistribución del flujo pulmonar en áreas mejor ventiladas ²². Matsumoto refiere en un estudio que pacientes con falla cardiaca presentan mejoría de la oxigenación arterial *con el uso de NO* ²³. *Se refiere que en presencia de HAP crónica, la efectividad de la respuesta vasodilatadora al NO puede encontrarse alterada por la presencia de hipertrofia de la capa media y de hiperplasia de la íntima de la vasculatura pulmonar. Los pacientes con trisomía 21 no responden adecuadamente al manejo de la HAP con NO, lo que se atribuye a que presentan más precozmente cambios en la capa íntima de la vasculatura pulmonar complicando así, su tratamiento* ^{14,24}.

Dado que la resistencia vascular pulmonar (RVP) es la determinante primaria de la poscarga del ventrículo derecho, el incremento de la RVP incrementa en igual forma, la poscarga al ventrículo derecho, condicionando de esta manera compromiso en el gasto cardiaco ²⁵. En el periodo postoperatorio inmediato de los pacientes con cardiopatías congénitas, *la función ventricular derecha, puede verse transitoriamente afectada* ²⁶. La respuesta al NO sobre la función pulmonar – mejoría de la oxigenación y reducción de la RVP - determina por esta forma, un papel importante también sobre la función ventricular derecha. Shulze et al han demostrado en sus estudios que la terapia con NO en el periodo posoperatorio inmediato de los pacientes operados de cardiopatías

congénitas mejora la función ventricular derecha ²⁶⁻²⁷. Beghetti et al han propuesto que el NO puede ser útil en los pacientes neonatos y lactantes posoperados de cirugía cardiovascular, para diferenciar la vasoconstricción reversible del daño anatómico en la vasculatura pulmonar ²⁸.

EFFECTO DEL OXIDO NITRICO SOBRE LA OXIGENACION EN PACIENTES PEDIATRICOS CON CARDIOPATIAS CONGENITAS EN EL PERIODO POSTOPERATORIO INMEDIATO.

OBJETIVOS :

Observar el efecto del NO sobre los índices de oxigenación en los pacientes pediátricos con cirugía de cardiopatías congénitas, durante el periodo postoperatorio inmediato.

Observar el comportamiento que muestra la presión arterial pulmonar con el uso de NO en el periodo postoperatorio inmediato de los pacientes pediátricos con cirugía de cardiopatías congénitas.

Observar el comportamiento que muestra la presión arterial sistémica durante el uso de NO inhalado en el periodo postoperatorio inmediato de los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas.

MATERIAL Y METODO.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal. Se incluyó a todos los pacientes con edad menor a 18 años, portadores de cardiopatía congénita, que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico de su cardiopatía, ya sea paliativo o correctivo, en quienes durante el periodo postoperatorio inmediato se administró óxido nítrico inhalado, en la unidad de cuidados intensivos postquirúrgicos del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". El periodo comprendido de estudio fue de septiembre de 1998 a noviembre de 1999.

El óxido nítrico se administró durante la ventilación mecánica con un circuito cerrado. La aspiración de secreciones en estos pacientes se llevó a cabo con sistema de aspiración cerrado. El NO se administró en sincronía con el periodo inspiratorio. Las dosis administradas oscilaron entre 15 y 40 ppm.

Los datos obtenidos de cada uno de los pacientes estudiados fueron: edad, sexo, peso, diagnóstico preoperatorio, tratamiento inotrópico y vasodilatador intravenoso; así como dosis y tiempo de duración del NO inhalado en el periodo postoperatorio inmediato.

Se midieron los siguientes parámetros:

Presión arterial de oxígeno y saturación arterial de oxígeno.

Índice de oxigenación.

Gradiente alveolo-arterial.

Presión arterial pulmonar media.

Presión arterial sistémica media.

Durante la administración de NO se monitorizaron periódicamente:

Concentración de NO₂ y concentración sérica de metahemoglobina.

La presión arterial de oxígeno y la saturación arterial de oxígeno se midieron en gasometrías arteriales.

El índice de oxigenación: resultado obtenido de dividir la presión arterial de oxígeno entre la fracción inspirada de oxígeno.

Gradiente alveolo-arterial: resultado de la diferencia entre la presión de oxígeno alveolar y la presión de oxígeno arterial

$$\text{Presión alveolar de oxígeno} = \text{PB} - \text{PVH}_2\text{O} \cdot \text{FiO}_2/100 - \text{PaCO}_2/0.8$$

PB: Presión Barométrica en la Cd. de México

PVH₂O: Presión de vapor de agua en la Cd. de México

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono

La presión arterial pulmonar se midió mediante un catéter instalado en el tronco de la arteria pulmonar transoperatoriamente o mediante catéter de flotación en una rama de la arteria pulmonar.

La presión arterial sistémica se midió a través de línea arterial instalada en sala de operaciones previa a la cirugía.

En todos los pacientes se midieron los parámetros mencionados previo a la administración de NO, una hora, 6,12,24,36,48 y 72 horas posterior a su inicio.

Las concentraciones de NO y de NO₂ se midieron a través de un monitor instalado en el sistema de administración de NO₂, mediante quimioluminiscencia.

Las concentraciones de metahemoglobina se determinaron en sangre, previo a la administración de NO, a la hora, 6,12,24, 36,48 y 72 horas después de su inicio.

RESULTADOS

Se estudiaron 7 pacientes, 5 mujeres (71.4 %) y 2 hombres (28.6%). Las edades estuvieron comprendidas entre los 17 días y 15 años, con media de 3.6 años. El peso de los pacientes osciló entre 2.7 y 39.3 kg, con media de 12.8 kg. y moda de 2.7 kg. En la tabla A se muestra la relación de los pacientes estudiados, con el diagnóstico de su cardiopatía congénita. Todos los pacientes tuvieron diagnóstico ecocardiográfico *preoperatorio de hipertensión arterial pulmonar igual a la presión arterial sistémica*. Sólo en una paciente (comunicación interventricular: CIV, 9 años de edad) se indicó cateterismo para evaluar la vasculatura pulmonar, (angiografía pulmonar), en la cual se midió índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP) de 4.8 unidades Wood. Un paciente de 19 días de edad (Conexión Anómala total de venas pulmonares a vena cava superior con colector obstruido) contó con biopsia pulmonar previa a su ingreso, estadiándose en un Grado IV de la clasificación de Heath y Edwards. En todos los pacientes *la cirugía realizada fue para corrección de su cardiopatía*. Fue utilizado en la totalidad de los pacientes, durante el periodo postoperatorio inmediato, tratamiento inotrópico con inhibidores de la fosfodiesterasa, amrinona; 6 recibieron además dobutamina. En 4 pacientes (57%) se utilizó también tratamiento vasodilatador por vía intravenosa en infusión continua del tipo de la nitroglicerina, con dosis que oscilaron entre 1 y 4 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$. En una paciente (CIV, de 9 años de edad e IRVP de 4.8 U. Wood) se utilizó también para tratamiento de la HAP, Prostaglandina E1, la cual tuvo que suspenderse posterior a la primera hora de inicio por hipotensión sistémica.

El NO se indicó con la finalidad de mejorar los parámetros de oxigenación. La dosis administrada al inicio osciló entre 15 y 25 ppm, con promedio de 20 ppm. En ningún paciente hubo necesidad de suspender la administración de NO por encontrarse niveles elevados de NO_2 ni de metahemoglobina. El tratamiento con NO se administró hasta por 5 días en 4 pacientes (57%) con disminución gradual de la dosis a partir del 3er día, en tres de estos pacientes por mejoría aparente; aunque finalmente una de ellas falleció por sepsis por *Enterobacter* (CATVP infracardiaca). En una paciente (CIV con IRVP mayor de 4 UW) se mantuvo la dosis inicial de 20 ppm durante los 5 días, el tratamiento fue suspendido por defunción. En otro paciente se administró NO durante 3 días con la misma dosis inicial siendo suspendido por defunción. En una paciente el NO se suspendió a las 36 horas previas a su extubación. Un paciente recibió NO por

sólo 6 horas por defunción. La media de duración del tratamiento fue de 3.5 días. De los 7 pacientes en quienes se utilizó NO, 4 (57%) fallecieron. La causa de la defunción en dos de ellos fue falla biventricular, una paciente (CIV, IRVP mayor de 4) falleció por crisis hipertensiva pulmonar, y otra (CATVP infracardiaca) falleció por sepsis por *Enterobacter*.

Los resultados de la presión arterial de oxígeno, saturación arterial de oxígeno, índice de oxigenación, gradiente alveolo-arterial, presión arterial pulmonar, presión arterial sistémica y gasto cardiaco medidos previos al inicio del tratamiento con NO y durante su administración, se muestran en las tablas 2 a 8, cada una de ellas señala los parámetros correspondientes a cada uno de los pacientes estudiados.

Para el índice de oxigenación el promedio fue de 166 ± 100 al inicio y 210 ± 98 al final. Para el gradiente alveolo-arterial el promedio fue de 270 ± 145 al inicio y 163 ± 167 al final de las 72 hr. El promedio para la presión arterial pulmonar fue de 34 ± 17 mmHg al inicio del estudio y 39 ± 19 mmHg al finalizar. Para la presión arterial sistémica el rango promedio fue de 69 ± 10 mmHg al inicio y 82 ± 15 mmHg al final de la administración de NO. En las tablas 8 y 9 se muestran los promedios con una desviación estándar para cada medición realizada de los parámetros de oxigenación y de las presiones medias pulmonar y sistémica respectivamente.

DISCUSION

Estudios previos en pacientes con daño pulmonar agudo señalan mejoría en la oxigenación por vasodilatación pulmonar en áreas mejor ventiladas ²¹. En el grupo de pacientes que se estudió, se observó incremento en el índice de oxigenación posterior a la administración de NO, así como disminución del gradiente álveolo-arterial. También ya comentado en estudios previos, aunque no motivo de estudio en este trabajo, el hecho de que la presión arterial pulmonar no se modifica con el NO, así como su efecto de vasodilatación local, sin repercusión sistémica. Tampoco se observaron cambios significativos en la presión arterial pulmonar media durante el periodo en el que se administró NO, ni efecto de vasodilatación a nivel sistémico, la presión arterial sistémica no disminuyó durante la administración del NO.

En la paciente de 9 años de edad con comunicación interventricular, que se realizó angiografía pulmonar con IRVP mayor de 4 unidades Wood, se mostró que no hubo mejoría de los parámetros de oxigenación a pesar de la administración del NO, además de que la presión arterial pulmonar se mantuvo elevada, incluso presentó crisis hipertensiva pulmonar. Este hecho pudiera sugerir, como se ha comentado en estudios previos, que en los pacientes con enfermedad vascular pulmonar no se ha observado respuesta con el uso de NO ²⁸, por lo que se ha propuesto que la respuesta que se presente a su utilización pudiera servir como método diagnóstico para diferenciar a los pacientes con daño vascular pulmonar de los que presentan hipertensión arterial pulmonar por reactividad de la vasculatura. El hecho de que en el paciente recién nacido, en quien se obtuvo biopsia pulmonar previa, con diagnóstico de enfermedad vascular pulmonar grado IV, no se opone a lo comentado, ya que la biopsia pulmonar es un estudio que debe tomarse con reserva para establecer el grado de daño a la vasculatura pulmonar.

En ninguno de los pacientes se observaron efectos colaterales ni tóxicos del NO. Es importante hacer notar las limitaciones del estudio, tales como el número de pacientes incluidos, el hecho de ser un estudio retrospectivo, descriptivo. Puede considerarse para investigaciones futuras en estudios comparativos prospectivos.

CONCLUSIONES

El NO es un gas que puede ser administrado, en forma segura, durante el periodo postoperatorio inmediato de pacientes con cardiopatías congénitas, en quienes se pretende mejorar la oxigenación. No modifica la presión arterial pulmonar ni produce efectos de vasodilatación sistémica. Los efectos colaterales que produce su administración se presentan con relativa baja frecuencia.

BIBLIOGRAFIA

1. Wennmalm A, Benthin G, Edlund A et al. Metabolism and excretion of Nitric Oxide in humans. *Circ Res* 1993; 73:1121-1127
2. Mizutani MD, Layon MD. Clinical applications of Nitric Oxide. *Chest* 1996; 106-506-24.
3. Hayward C, Kelly R, Macdonald P. Inhaled nitric oxide in cardiology practice. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 628-638.
4. Semigran MJ, Cockrill BA, Kacmarek R et al. Hemodynamic effects of inhaled Nitric Oxide in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:982-988.
5. Mohan P, Brutsaert D, Sys S. Myocardial performance is modulated by interaction of cardiac endothelium derived nitric oxide and prostaglandins. *Cardiovas Res* 1995; 29:637-640.
6. Mohan P, Brutsaert D, Paulus J, Sys S. Myocardial contractile response to Nitric Oxide and cGMP. *Circulation* 1996;93:1123-1129
7. Hayward C, Fracp W, Kalnins B et al. Effect of inhaled Nitric Oxide on Normal Left Ventricular Function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:49-56.
8. Loh E, Stamler J, Hare J et al. Cardiovascular effects of inhaled Nitric Oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994;90:2780-2785
9. Hare J, Loh E, Creager M, Colucci W. Nitric Oxide inhibits the positive inotropic response to beta-adrenergic stimulation in humans with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995;92:2198-2203.
10. Node K, Kitakaze M, Kosaka H et al. Increased release of NO during ischemia reduces myocardial contractility and improves metabolic dysfunction. *Circulation* 1996; 93:356-364
11. Robin J. Barst. Recent advances in the treatment of pediatric pulmonary artery hypertension. *Ped Clin of North Am.*1999; 2: 331-347.
12. Hopkins RA, Bull SG, Leval H, Stark J. Pulmonary hypertensive crises following surgery for congenital heart defects in young children. *Eur J Cardio Thorac Surg* 1991;5:628-634.
13. Wessel D, Adatia I, Giglia T, Thompson J, Kulik T. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993; 8: 2128-2138.

14. Berner M, Beghetti M, Saphr-Schopfer I, Oberhansli I, Friedli. Inhaled Nitric Oxide to test the vasodilator capacity of the pulmonary vascular bed in children with long-standing pulmonary hypertension and congenital disease. *Am J Cardiol* 1996;77:532-535.
15. Atz A, Jonas R, Wessel D. Diagnostic use of inhaled nitric oxide after neonatal cardiac operations. *The J Thorac Cardiovas Surg* 1996;112:1403-1405.
16. Miller F, Celermajer D, Deanfield J Macrae D. Very low dose inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator after operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:487-94.
17. Beghetti M, Sikhoff Caramori M et al. Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury. *AnnThorac Surg* 1998;66:532-534.
18. Lang R, Bigatello P, Zapol V. Inhaled nitric oxide on in congenital heart disease. *Circulation* 1993; 87:447-453.
19. Pouard J, Mauriat P et al. Inhaled nitric oxide as a therapy for pulmonary hypertension after operations for congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1129-1135.
20. Davidson D, Barefield E, Kattwinkel J et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn : a randomized, double-masked, placebo-controlled,dose-response, multicenter study. *Pediatrics* 1998; 101:325-334.
21. Curran R, Mavroudis C, Backer C, Backer C, Sautel M, Zales V, Wessel D. Inhaled nitric oxide for children with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1765-1771.
22. Speziale G, De Biase L, De Vincentis et al. Inhaled nitric oxide in patients with severe heart failure: changes in lung perfusion and ventilation detected using scintigraphy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;44:35-39.
23. Matsumoto A. Effect of inhaled nitric oxide on gas exchange in patients with congestive heart failure. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;30:40-44.
24. Ichida F, Uese K, Hashimoto I et al. Acute effect of oral prostacyclin and inhaled nitric oxide on pulmonary hypertension in children. *J Cardiol* 1997;29:217-224.
25. Fullerton D. Applications of inhaled nitric oxide following cardiac operations. *Am Coll Cardiol* 1997;50-52

26. Shulze I, Bultman M, Werner H et al. Right ventricular function in patients treated with inhaled nitric oxide after cardiac surgery for congenital heart disease in newborns and children. *Am J Cardiol* 1997;80:360-363.
27. Schulze-Neick I, Werner H Uhlemann et al. Nitric oxide improves heart function postoperatively while pulmonary hypertension remains unchanged. *Intensive Care Med* 1994;20:143.
28. Beghetti M, Morris K, Cox P, Bohn D, Adatia I. Inhaled nitric oxide differentiates pulmonary vasospasm from vascular obstruction after surgery for congenital heart disease. *Intensive Care Med* 1999;25:1126-1130.

GRAFICAS Y ANEXOS

PACIENTE	DIAGNOSTICO	SEXO	EDAD	PESO	EGRESO
1	CATVP infrac. Obstructiva	Fem	17d	2.7k	defunción
2	CATVP supracardiaca	Masc	3m	5.6k	mejoría
3	TGA + CIV+ bandaje	Fem	1a4m	5.6k	mejoría
4	CIV	Fem	9a	29.4k	defunción
5	Tronco arterioso tipo II	Fem	3m	4.7k	defunción
6	Insuficiencia mitral severa	Fem	15a	39.3k	mejoría
7	CATVP suprac. Obstructiva	Masc	17d	2.7k	defunción
TABLA A. Pacientes en estudio					
CATVP Conexión anómala total de venas pulmonares					
TGA Transposición de grandes arterias					
CIV Comunicación interventricular					

Mediciones:	Previo a	NO	1h	6h	12h	24h	36h	48h	72h
PaO2	139		150	149	107	116	79	82	81
Sat art O2 %	98		98	98	98	98	98	97	98
FiO2 %	90		85	100	90	70	60	50	45
Indice oxigenación	154		176	149	119	165	131	164	180
Gradiente A-a	305		303	404	350	239	187	180	133
PAP	25		28	23	29	23	28	26	23
PAS	52		50	46	58	48	58	50	73
Gasto cardiaco	1.7		1.9	2.9	2.6	0.8	0.9	1.2	0.9
Dosis NO ppm			20	20	20	20	15	15	15

Tabla 1. Paciente 1

Mediciones:	Previo a NO	1h	6h	12h	24h	36h	48h	72h
PaO2	48	88	156	154	146	88	122	90
Sat art O2 %	88%	95	97	97	98	97	98	97
FIO2 %	40	50%	60	55	60	55	50	35
Indice oxigenación	120	176	260	280	243	160	244	260
Gradiente A-a	123	136	119	93	128	172	111	37
PAP	20	18	23	19	28	20	25	25
PAS	77	86	83	78	64	72	66	76
Gasto cardiaco	0.28	0.3	0.6	0.6	0.8	0.8	1.75	1.4
Dosis NO ppm		20	20	17	15	15	12	5

Tabla 2. Paciente 2

Mediciones:	Prevío a NO						
	1h	6h	12h	24h	36h	48h	72h
PaO2	146	119	111	121	96	119	120
Sat art O2 %	98	98	98	97	97	97	97
FiO2 %	70	55	50	60	55	50	40
Indice oxigenación	208	216	222	201	174	238	300
Gradiente A-a	203	147	122	170	165	120	93
PAP	54	38	37	39	35	36	41
PAS	70	71	64	77	53	78	97
Gasto cardiaco	1.5	1.6	1.4	1.4	1.4	1.5	1.4
Dosis NO ppm	20	20	20	20	15	15	10

Tabla 3. Paciente 3

Mediciones	Previo a NO	1h	6h	12h	24h	36h	48h	72h
PaO2	148	275	121	122	84	61	82	52
Sat art O2 %	100	99	98	98	96	91	90	77
FiO2 %	100	90	75	60	60	45	100	100
Indice oxigenación	148	305	161	203	140	135	82	52
Gradiente A-a	356	177	248	172	203	153	422	456
PAP	51	53	48	49	56	67	86	69
PAS	64	74	78	65	80	69	74	98
Gasto cardiaco	4.1	4.1	3.8	3.1	4.4	3.3	3.7	3.6
Dosis NO ppm		20	20	20	20	20	20	20

Tabla 4. Paciente 4

Mediciones	Previo a NO	1h	6h	12h	24h	36h	48h	72h
PaO2	69	177	105	154	119	141	116	130
Sat art O2 %	93	98	97	98	98	98	98	98
FiO2 %	100	100	90	90	80	70	60	50
Indice oxigenación	69	177	117	171	149	201	193	260
Gradiente A-a	426	318	332	277	279	189	165	96
PAP	36	16	25	20	21	19	17	36
PAS	69	75	72	81	77	81	75	66
Gasto cardiaco	0.7	1.2	0.9	0.9	0.7	0.8	0.9	0.68
Dosis NO ppm		15	15	15	15	15	15	15

Tabla 5. Paciente 5

Mediciones :	Previo a NO						
	1h	6h	12h	24h	36h	48h	72h
PaO2	217	117	85	108	88	138	
Sat art O2 %	99	98	96	97	96	98	
FiO2 %	65	50	45	45	45	50	
Indice oxigenación	333	234	188	240	195	276	
Gradiente A-a	91	124	123	97	114	90	
PAP	61	44	39	41	36	33	
PAS	80	52	61	61	74	65	
Gasto cardiaco	3.6	5.0	4.7	4.6	6.8	5.2	
Dosis NO		25	20	15	10	5	

Tabla 6. Paciente 6

Mediciones:	Previo a NO	1h	6h	12h	24h	36h	48h	72h
PaO2	68	89	143					
Sat art O2 %	94	97	98					
FiO2 %	100	100	95					
Indice oxigenación	68	89	150					
Gradinete A-a	436	404	325					
PAP	14	14	16					
PAS	65	62	60					
Gasto cardiaco	0.8	0.8	0.7					
Dosis NO ppm		15	15					

Tabla 7. Paciente 7

INDICE DE OXIGENACION GRADIENTE ALVEOLO-ARTERIAL

PREVIO A NO	166 +-100	270+-145
1h	195+-65	238+-105
6h	177+-48	242+-115
12h	205+-56	185+-105
24h	182+-38	188+-64
36h	179+-28	159+-36
48h	184+-65	199+-127
72h	210+-98	163+-167

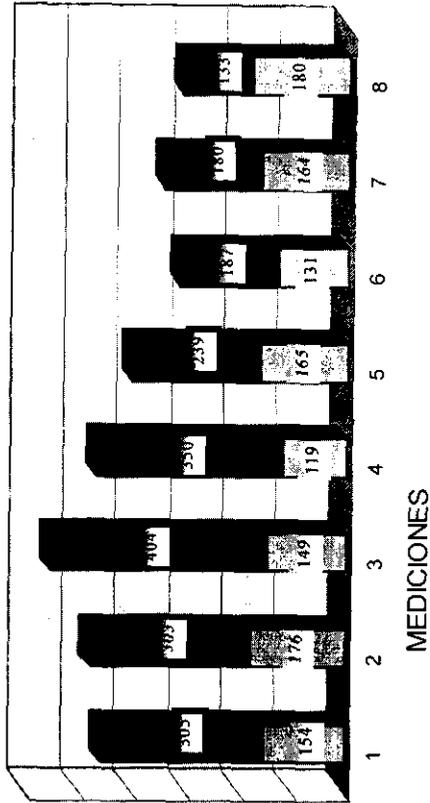
TABLA 8. PROMEDIOS Y DESVIACION ESTANDAR DE PARAMETROS DE OXIGENACION

PRESION PULMONAR (mmHg) PRESION SISTEMICA (mmHg)

PREVIO A NO		
1h	34+-17	69+-10
6h	32+-17	67+-13
12h	30+-11	67+-13
24h	32+-12	68+-9
36h	34+-17	70+-12
48h	38+-28	66+-10
72h	39+-19	68+-11
		82+-15

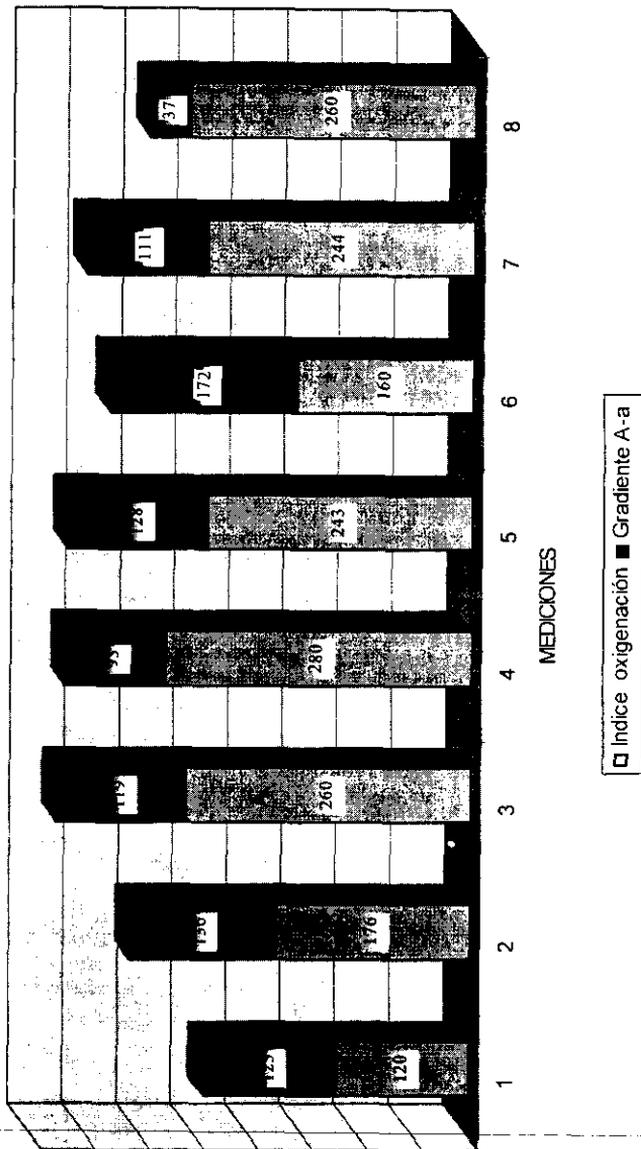
TABLA 9 PROMEDIO Y DESVIACION ESTANDAR DE PRESIONES MEDIAS

PACIENTE 1. OXIGENACION

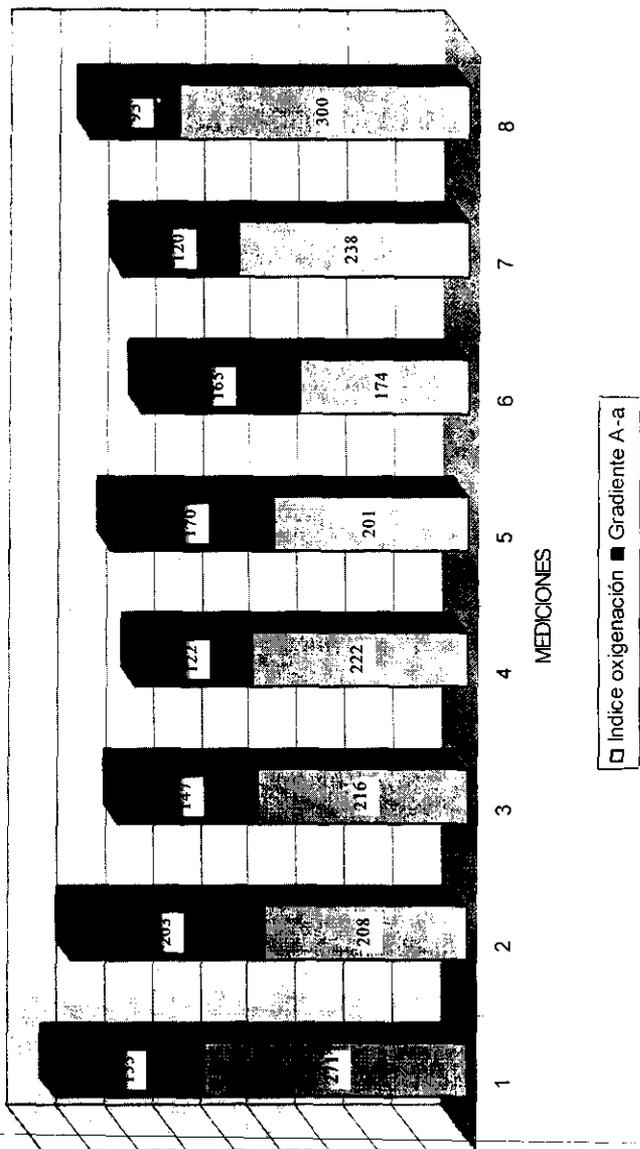


□ Indice oxigenación ■ Gradiente A-a

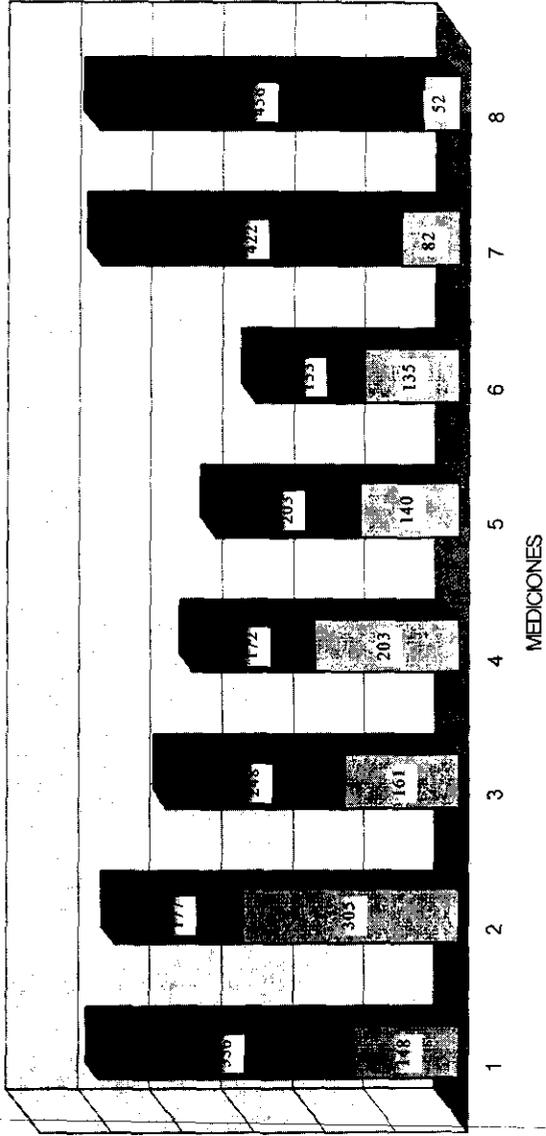
PACIENTE 2. OXIGENACION



PACIENTE 3. OXIGENACION

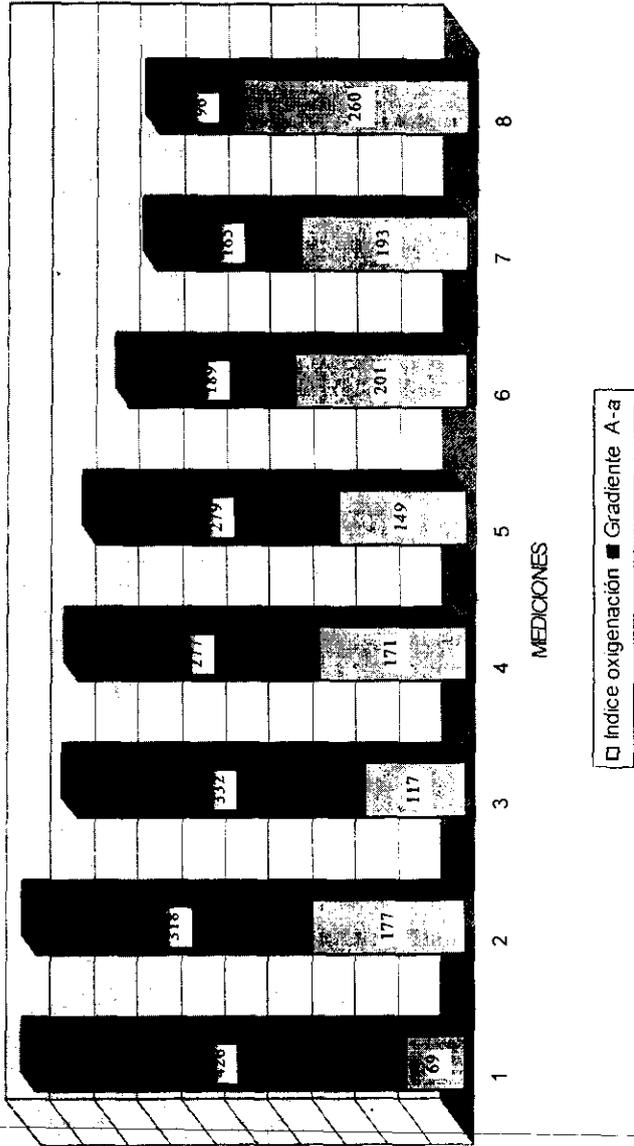


PACIENTE 4. OXIGENACION

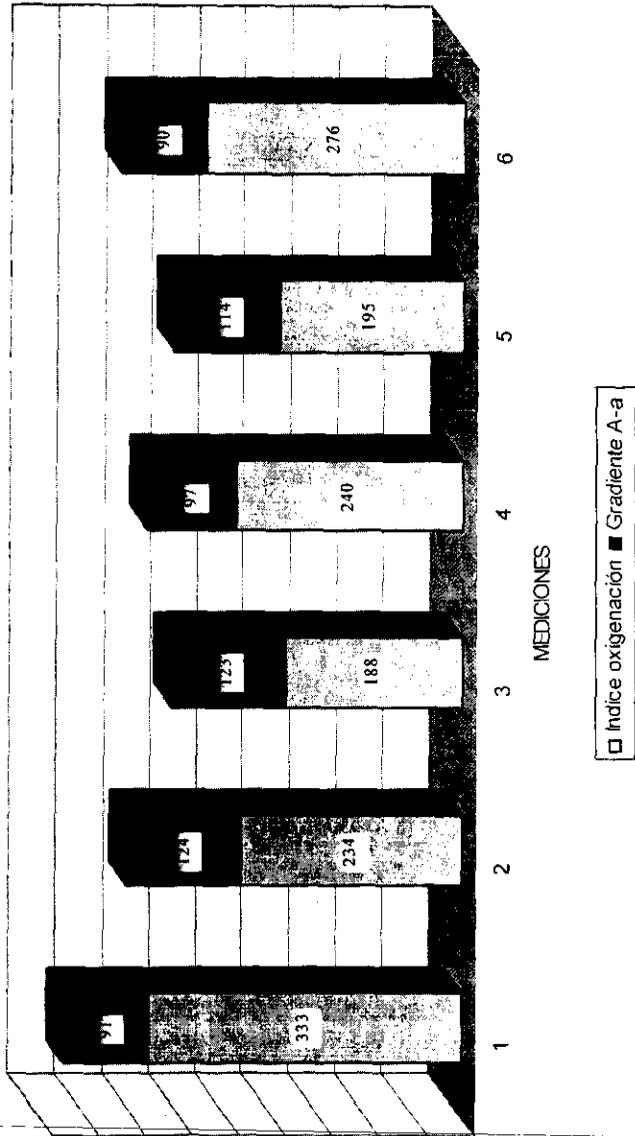


□ Indice oxigenación ■ Gradiente A-a

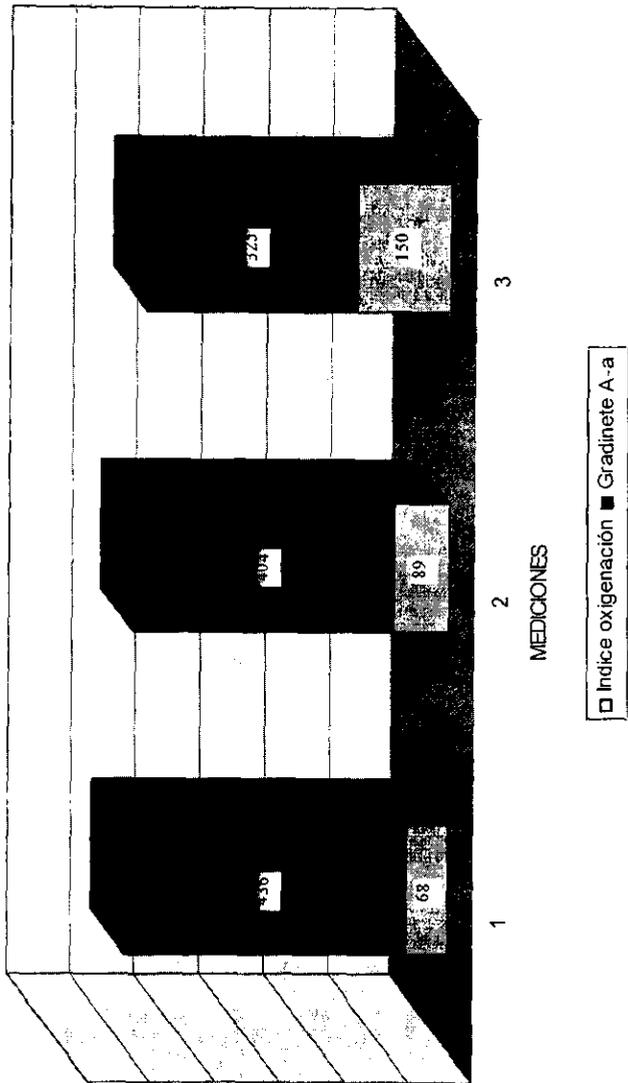
PACIENTE 5. OXIGENACION



PACIENTE 6. OXIGENACION



PACIENTE 7. OXIGENACION



**ESTA TESTA DO DEVE
SALIR AS LA OBLIVIONTECA**