

T131

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I.S.S.S.T.E.

"HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR  
PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS"

TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MEDICA  
P R E S E N T A :  
DRA. LETICIA IBARRA ARAUJO

ASESOR: DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO



ISSSTE

MÉXICO, D. F.

2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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).

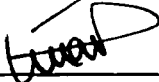
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

I S S S T E  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
COORDINACIÓN DE PEDIATRÍA



  
DR. MAURICIO DE SILVIO LOPEZ  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

  
DR. MIGUEL ANGEL PEZOTTI Y RENTERÍA  
TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA MÉDICA

  
DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO  
ASESOR MÉDICO DE TESIS

  
DRA. LETICIA BARRA ARAUJO  
MÉDICO RESIDENTE EN PEDIATRÍA

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE PEDIATRÍA  
UNIVERSIDAD DE GUATEMALA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2

## AGRADECIMIENTO A :

### A LA MEMORIA DE MI PADRE

Gracias a su apoyo e impulso desinteresado por la vida, me dejó la herencia mas grande, mi profesión y ahora por el estímulo de su recuerdo pude culminar mi especialidad, ojalá que donde quiera que se encuentre, viva la felicidad que ahora disfruto.

### A MI MADRE

A quien debo la vida y educación, por mostrarme con su ejemplo lo que es la honestidad, dedicación y trabajo, por su invaluable apoyo, confianza y por su presencia infinita en mi corazón.

### A MI AMADO ESPOSO

Quien ha brindado fortaleza y motivación en los momentos difíciles de mi vida. Y que compartirá lo mas hermoso de la vida.

### A MI HIJO

Quien ha sido una bendición de Dios y que aumenta mi esperanza y motivación por la vida, la felicidad y la superación personal.

### A LA DRA. CORONADO

Por su orientación que logro encaminarme hacia los senderos propuestos, gracias a su comprensión, paciencia y dedicación no se habría llevado acabo este trabajo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR PERSISTENTE EN RECIEN NACIDOS

## ABREVIATURAS

Y	HPPRN	Hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido
Y	CFP	Circulación fetal persistente
Y	FSP	Flujo sanguíneo pulmonar
Y	RVP	Resistencia vascular pulmonar
Y	VP	Vasoespasma pulmonar
Y	IPN	Isquemia pulmonar neonatal
Y	CTP	Circulación transicional persistente
Y	PCA	Persistencia del conducto arterioso
Y	HP	Hipoplasia pulmonar
Y	EDRF	Factor relajante de endotelinas
Y	GMPc	Guanosina monofosfato ciclasa
Y	NO	Oxido nítrico
Y	NO2	Oxido nítrico
Y	ECMO	Oxigenación de membrana extracorpórea
Y	VOAF	Ventilación oscilatoria de alta frecuencia

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INDICE DE CONTENIDO

	PAGINAS
INTRODUCCIÓN -----	1
- EPIDEMIOLOGIA	
FISIOLÓGIA -----	4
- TRANSICIÓN A LA VIDA NEONATAL	
- ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y MORFOLÓGICOS DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR	
FACTORES ETIOLÓGICOS -----	9
- CAUSAS QUE CONDICIONAN EL AUMENTO DE LA PRESION ARTERIAL PULMONAR	
FISIOPATOLOGÍA -----	12
- ALTERACIÓN HEMODINÁMICA	
- EFECTOS DE HIPERCAPNIA	
- EFECTOS DE LAS ENDOTELINAS	
- EFECTO DEL OXIDO NITRICO	
- TRASTORNOS METABOLICOS	
- ENGROSAMIENTO DE VASCULATURA LISA EN VASOS PULMONARES	
MANIFESTACIONES CLINICAS -----	15
- EVOLUCION CLINICA	
DIAGNOSTICO -----	17
- PRUEBA DE HIPERVENTILACION	
- RADIOLOGÍA	
- ELECTROCARDIOGRAFÍA	
- ECOCARDIOGRAFIA	
- CATETERISMO CARDIACO	
- MEDICION DE GRADIENTE DE PRESIONES	
- ARTERIOGRAFÍA	
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL -----	20
TRATAMIENTO -----	21
- MEDIDAS GENERALES	
- CONTROL HIDROELECTROLITICO Y METABOLICO	
- CONTROL HEMODINAMICO	
- OXIDO NITRICO	
- VENTILACIÓN	
- OXIGENACIÓN DE MEMBRANA EXTRACORPORA	
- TERAPIAS COMBINADAS	
PRONOSTICO -----	46
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS -----	47

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

S

## HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR PERSISTENTE EN RECIEN NACIDOS

### INTRODUCCION

La hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) también llamada circulación fetal persistente (CFP); se describe como una entidad fisiopatológica y clínica resultante de un proceso anormal de transición en la circulación sanguínea pulmonar fetal a la neonatal, que provoca hipoxemia grave secundaria a diversos mecanismos como: la variación en las resistencias vasculares pulmonares (RVP) que se mantienen anormalmente elevadas, preservando cortocircuitos de derecha a izquierda a través del foramen oval y/o conducto arterioso sin que exista cardiopatía estructural. Se cree que en estos infantes la HPPRN es consecuencia de un vasoespasmo pulmonar, acompañado posiblemente por un aumento de la masa muscular en el lecho vascular del pulmón. Puede producirse una elevación del tono de la musculatura lisa de las arterias pulmonares como respuesta al estrés intrauterino, mientras que la reducción de un vasodilatador pulmonar circulante como la bradiquinina liberada de forma endógena en el momento del parto o bien mediante el incremento de vasoconstrictor pulmonar en la circulación durante la vida intrauterina o en el período postnatal sería responsable del vasoespasmo. En un informe inicial sobre este síndrome se describió a infantes de término con dificultad respiratoria y cianosis sin que existiera enfermedad cardíaca, pulmonar, hematológica o del sistema nervioso central que pudiera demostrarse.

Estos cortocircuitos, que son normales durante la vida fetal desde el lecho vascular placentario hasta la circulación sanguínea pulmonar en la vida extrauterina impiden la redistribución adecuada del flujo sanguíneo pulmonar; provocando hipoxemia refractaria en el neonato.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Constituye una causa importante de falla cardiorrespiratoria en neonatos mayores de 34 semanas de gestación como etiología primaria o bien se considera secundaria cuando es asociada a otra patología pulmonar.

Dentro de los problemas pulmonares neonatales asociados a falta de relajación del lecho vascular pulmonar con hipertensión, podemos encontrar la neumonía por aspiración de meconio, asfixia perinatal moderada y severa, neumonía bacteriana, generalmente por estreptococo del grupo B, sepsis y hernia diafragmática congénita con hipoplasia pulmonar etc. Se han referido factores que asocian a la inmadurez del sistema pulmonar con la edad gestacional del recién nacido, sin embargo en las últimas investigaciones se demuestra que dicha asociación dependerá no de la inmadurez pulmonar, si no de la capacidad de reaccionar del sistema circulatorio sanguíneo del período transicional; cuando se pasa de la vida intrauterina a la vida extrauterina, se han determinado las características del pulmón prematuro: 1) espacios aéreos con escasa elasticidad pero vías respiratorias con buena función; 2) escaso desarrollo de los sistemas de defensa antioxidantes; 3) alteraciones en los mecanismos de aclaramiento de las vías respiratorias, 4) macrófagos y leucocitos alveolares inmaduros en cuanto al número y función; 5) escaso desarrollo de los sistemas proteolíticos y anticlastolíticos; 6) aumento de la permeabilidad de la membrana capilar conforme menor sea la edad gestacional.

Los episodios pre y postnatales asociados a hipoxia, isquemia, asfixia e hipercapnia son las causas principales de acidosis respiratoria persistente. Desencadenan un desequilibrio entre las hormonas vasoactivas pulmonares reguladoras de las RVP, que determinan un incremento en las presiones intraarteriales.<sup>1,2</sup>

Gersony, en 1969, define a la HPPRN por primera vez como un "síndrome de hipertensión arterial pulmonar persistente de la circulación fetal". De acuerdo a sus observaciones sobre causas de mortalidad perinatal en la unidad de cuidados intensivos al sur de California, fue descrita en neonatos con un gran cortocircuito de derecha a izquierda a nivel auricular y del

conducto arterioso secundario a hipertensión pulmonar. Describe manifestaciones desde las primeras 12 horas de vida extrauterina, y observa que los neonatos fallecían dentro de las primeras 48 horas hasta dos semanas de vida aproximadamente.<sup>3</sup>

Al tratarse de una entidad nosológica de graves consecuencias para la vida y la función, diversos autores se han dado a la tarea de desarrollar estudios que determinen la fisiopatología, diagnóstico y una apropiada terapéutica a fin de prevenir y controlar complicaciones fatales.<sup>4,5</sup>

Aún se requieren muchos estudios en busca de la terapéutica más apropiada y menos agresiva posible para el neonato. La investigación se dirige fundamentalmente a la prevención y al diagnóstico precoz para evitar el desarrollo de hipertensión pulmonar irreversible.<sup>5</sup>

Esta patología que condiciona saturaciones de oxígeno persistentemente bajas, acompañadas del estado crítico del paciente, demanda terapias agresivas con soporte de oxígeno y presiones ventilatorias exageradas que causan otros efectos dañinos para el parénquima pulmonar. Dentro de algunas de las alternativas, se han estudiado los beneficios de la ventilación de alta frecuencia y uso del óxido nítrico(ON) en sus dos formas de administración.

## EPIDEMIOLOGÍA

En Suiza, Hjalmarson reporta en 1981 una incidencia de 0.06%. Gersony en 1969, Fox 1977 y Rowe 1981 reportaron resultados similares con 0.3 % de los RN atendidos en unidades de cuidados especiales.<sup>10</sup> En Estados Unidos aproximadamente 2 de cada 10,000 recién nacidos vivos en hospitales de concentración presentan esta patología. Drommond 1989, Roberts 1992 y Skimming 1997, observan que aproximadamente 3 de cada 1000 recién nacidos con antecedente de hipoxemia perinatal severa desarrollan HPPRN con asociación de un 65% a patologías congénitas como: hernia diafragmática, cardiopatías congénitas, hipoplasia pulmonar.<sup>11</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En México mediante el consenso estadístico de 1990 en el Instituto Nacional de Perinatología, se reporta en 2 a 9 % de las admisiones de la unidad de cuidados intensivos neonatales, con una mortalidad del 3%.<sup>6</sup>

Los factores que influyen sobre la mortalidad dependen de la historia perinatal, de la causa de hipertensión pulmonar, de la extensión del daño en el parénquima pulmonar y del uso de modalidades extraordinarias de tratamiento como agentes vasodilatadores, tipo de ventilación mecánica asistida, óxido nítrico y la oxigenación de membrana extracorpórea, así como las combinaciones terapéuticas.<sup>7,8</sup>

## FISIOLOGIA

### TRANSICIÓN A LA VIDA NEONATAL

La resistencia vascular pulmonar en el feto normalmente es alta. Los pulmones únicamente reciben del 8-10% del gasto cardíaco fetal. El flujo sanguíneo fetal regresa a la aurícula derecha, evita el paso por los pulmones al cruzar hacia el lado izquierdo a través del foramen oval y conducto arterioso en 85% de sangre mezclada. Al momento de nacer se calcula que hasta el 50% del gasto cardíaco debe redistribuirse para enviarlo hacia los pulmones y no al lecho vascular placentario. Al nacimiento ocurre una brusca disminución de las RVP mediante la combinación de efectos de vasodilatación, distensión de la vía aérea, incremento de presiones auriculo-ventriculares y cambio de dirección de cortocircuitos fetales. En el momento del pinzamiento del cordón umbilical, disminuyen las resistencias vasculares sistémicas y aumentan las resistencias vasculares pulmonares; en parte debido a la interrupción del sistema de baja resistencia del lecho vascular placentario y el cierre del conducto arterioso o foramen oval. Durante el nacimiento la distensión pulmonar en la primera respiración produce el descenso de la RVP, aumento en la PaO<sub>2</sub> alveolar con vasodilatación considerable y el FSP aumenta de 8-10 veces en comparación a la vida fetal. Este incremento en el flujo sanguíneo pulmonar eleva la presión de la aurícula izquierda por arriba de la presión auricular derecha, lo

que determina el cierre de la cejilla unidireccional del foramen oval. La desaparición de este cortocircuito permite el cambio de direcciones alveolo-capilares que condicionan, aumento del flujo sanguíneo hacia los pulmones, una oxigenación sanguínea adecuada y una hematosis pulmonar-sistémica funcional.<sup>9</sup>

Durante las primeras 4-8 semanas de vida continúa la disminución gradual de la RVP debido a la regresión de la musculatura lisa en la capa media de los vasos pulmonares.

El proceso de reabsorción del líquido pulmonar se inicia con la inversión de flujo de las bombas de cloro y sodio en el endotelio alveolar, líquido que se vierte a la circulación capilar y linfática pulmonar desde la última etapa de la gestación (38 SDG). Otro factor de menor importancia es la eliminación del líquido pulmonar por vía oronasal que se produce por expulsión al ser comprimido el tórax durante el paso por el canal del parto vaginal o de la pared abdominal materna.

No obstante queda líquido residual que se disminuirá paulatinamente de 12 a 24 hrs aproximadamente hasta alcanzar la complianza pulmonar adecuada en condiciones normales.

#### ASPECTOS FISOLÓGICOS Y MORFOLÓGICOS DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR

En base, a investigaciones realizadas en ovejas, durante el periodo embrionario los vasos pulmonares emergen del sexto arco aórtico siguiendo el trayecto de un primordio del intestino anterior que eventualmente se convertirá en los pulmones. En la última etapa de la gestación, el número de vasos sanguíneos pulmonares incrementa hasta 10 veces en el feto de 32 SDG. Al inicio de la gestación cumple una función nutritiva, sin embargo esta multiplicación de vasos anticipa su relevancia en el intercambio gaseoso en la vida extrauterina, al abarcar, casi en su totalidad, la superficie de intercambio alveolar. No obstante el impresionante incremento en el número de vasos pulmonares, la resistencia vascular pulmonar permanece alta, limitando el flujo sanguíneo pulmonar fetal. Se calcula que el FSP del feto es aproximadamente de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

40ml/k/m. Esta limitación del flujo sanguíneo hacia el pulmón ocurre durante un periodo en el que no existe intercambio gaseoso a nivel pulmonar in útero y es factible que evite falla cardiaca de gasto alto en el feto. En condiciones especiales, se sabe que en esta etapa posee la capacidad de aumentar entre cinco y diez veces el FSP con adecuada ventilación alveolar. Comparados con los vasos precapilares del adulto, los fetales presentan un mayor grosor en la musculatura lisa de la capa media y son similares histológicamente a las arteriolas sistémicas postnatales por lo que su resistencia vascular pulmonar es similar en el periodo neonatal.

En el adulto, el FSP puede aumentar considerablemente sin que se produzcan cambios importantes de la presión arterial pulmonar ante una anomalía por distrés respiratorio severo o por enfermedades crónicas que produzcan hipoxemia severa.

En cambio, durante el periodo fetal y neonatal temprano, los vasos pulmonares son muy reactivos debido al abundante componente muscular de la capa media de las arteriolas, por lo que fácilmente se generan cambios importantes en la presión arterial pulmonar durante esta etapa. Al parecer el ácido araquidónico, junto con la prostaglandina F2 alfa, leucotrienos, y el tromboxano A2 que se sintetizan en el pulmón fetal son potentes vasoconstrictores aunque su papel en la RVP no ha quedado bien dilucidado.<sup>13</sup>

Las persistentes caídas en las saturaciones de oxígeno durante la última etapa de la vida fetal pueden posiblemente ser otro factor responsable de la remanencia en RVP elevadas. Esta propiedad de responder a la presión parcial de oxígeno se incrementa fundamentalmente hacia el final de la gestación, observándose también mayor capacidad para la vasodilatación en condiciones de hiperoxia, disminuyendo hasta 10 veces su valor la resistencia vascular pulmonar.

La hipoxia y la isquemia ocasionan en el feto cercano a término una marcada vasoconstricción pulmonar, exacerbando la asfisia y por se la acidosis al no estar ventilados ni perfundidos. Los vasos pulmonares fetales normalmente tienen PaO<sub>2</sub> de 18 torr y ante la presencia de

descensos de hasta 3-5 torr por cualquier evento agudo, pueden duplicar la presión pulmonar normal fetal.

Roberton y colaboradores 1987 describen en pacientes con estrés intrauterino, vasoconstricción compensatoria en el momento del nacimiento por la regulación de las resistencias vasculares y FSP, esto favorece un mínimo daño vascular. En pacientes que reciben maduradores pulmonares como corticoesteroides (dexametasona, betametasona) administrados a la madre gestante, ocurre una aceleración en la diferenciación de neumocitos tipo II incrementando la producción de sustancia surfactante, mecanismo en el cual existe una fosforilación de los fosfolípidos y a las lipoproteínas contenidas en la membrana de dichas células pulmonares. Esto es seguido de la eliminación gradual de líquido intrapulmonar hacia la circulación linfática y capilar.<sup>14</sup>

También el pH sanguíneo es importante ya que de acuerdo a datos recientes, influye en forma muy importante sobre las fibras musculares lisas de la vasculatura pulmonar. En acidosis se observa vasoconstricción pulmonar al aumentar la RVP y una gran liberación de radicales libres de oxígeno, hay mayor actividad de los canales de calcio como mecanismo compensatorio sistémico. Con alcalosis se observa vasodilatación así como la liberación de cininas en la circulación sistémica. El efecto vasoconstrictor antiguamente atribuido en forma directa al CO<sub>2</sub> ha sido controversial, sin embargo parece estar más relacionado actualmente a las modificaciones que su presencia genera sobre el pH sanguíneo, por lo que parece ser que las concentraciones de hidrogeniones (H<sup>+</sup>) son otro factor directamente relacionado en las modificaciones del tono muscular pulmonar.

La posibilidad de aumentar la resistencia vascular pulmonar en respuesta a la hipoxia o acidosis es mucho mayor en un recién nacido de término que en pretérmino.

Aunque no se encuentra bien establecido, parece ser que durante la primera respiración neonatal, al establecerse la interfase gas-líquida con la reabsorción del

líquido pulmonar se desencadena una serie de estímulos mecánicos y un complejo sistema de mediadores químicos, que de acuerdo a sus concentraciones regula la resistencia vascular pulmonar y consecuentemente el flujo sanguíneo a este nivel.

El cierre funcional del conducto arterioso se produce entre las 10 a 18 h y el cierre anatómico se concreta alrededor de 2 a 3 semanas posteriores. En su primera fase, el sistema nervioso simpático (adrenalina y noradrenalina) en el estrés intrauterino y en la segunda fase de trabajo de parto, produce contracción del músculo liso y edema subendotelial a nivel del conducto arterioso. Posteriormente se desencadena la destrucción del endotelio y proliferación de la íntima que determina su cierre permanente. Las concentraciones elevadas de oxígeno desencadenan liberación de inhibidores derivados de la ciclo-oxigenasa y producción de prostaglandinas F2alfa, sin embargo a quien se atribuye su permeabilidad in útero es a la endotelina 1 (ET1), un potente vasoconstrictor. El conducto venoso se cierra poco tiempo después del nacimiento pudiendo permanecer abierto hasta siete días en forma tardía.

En condiciones normales se inician procesos complejos que parecen estar involucrados en la vasodilatación del lecho pulmonar al momento de nacer. Los derivados del ácido araquidónico como la PG12 se elevan significativamente al nacimiento descendiendo 2 a 5 horas después. Disminuirán las RVP que se genera al inicio de la primera respiración neonatal, aunque no parecen ser esenciales en la conservación del tono de la musculatura vascular lisa una vez establecido. Su elevación parece estar más relacionada con factores mecánicos generados por la expansión pulmonar. La prostaglandina D2 disminuye también la presión arterial pulmonar en los primeros 2 a 3 días de vida sin disminuir la presión sistémica. La bradicinina, un nonapéptido, es el más potente agente vasoactivo elaborado en el organismo al estímulo simpaticomimético del estrés, lo cual causa un aumento de permeabilidad vascular al agua y proteínas. También tiene efecto sobre la circulación perinatal; produce constricción de los vasos umbilicales elevando la resistencia al flujo sanguíneo del lecho vascular placentario, se eleva

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

transitoriamente con la ventilación inicial. Se produce vasodilatación a través de mecanismos dependientes e independientes de prostaglandinas, además de favorecer la liberación de óxido nítrico endógeno.<sup>15</sup> La enzima convertidora de angiotensina I, es un decapeptido y una pro-hormona, que al disminuir el volumen plasmático, incrementa la actividad de receptores vasodepresores y la estimulación B-adrenérgica causando la liberación renal de la renina hacia la circulación sistémica. Ésta canaliza la liberación de angiotensina I, que en un sólo paso a través del pulmón es convertida por la acción de la enzima convertidora de angiotensina II, uno de los más potentes vasoconstrictores-vasopresores sintetizados en el cuerpo. En un pulmón hipóxico sólo el 30% de la angiotensina I es transformada, mientras que únicamente el 3% de la bradicinina es degradada. Junto con la bradicinina, otras sustancias con posible efecto vasodilatador son la acetilcolina, secretina e histamina que a través de un mecanismo dependiente del endotelio liberan un factor relajante que parece ser el óxido nítrico. Al difundir el óxido nítrico hacia el músculo liso vascular estimula la producción de GMPc que al secuestrar mediante los receptores para los canales de calcio, presenta la vasodilatación. En las primeras 2 a 3 semanas de vida se puede apreciar una marcada reducción en el grosor de la media de las arterias pulmonares que facilita el FSP y disminución de las RVP. Es posible que mediante un mecanismo apoptótico regulado por óxido nítrico ocurra la disminución de esta capa muscular presentando vasodilatación en forma refleja a nivel pulmonar.

### FACTORES ETIOLÓGICOS

La HPPRN se ha clasificado en 3 tipos de acuerdo a su etiología.<sup>17</sup>

- 1) Asociado a hipertrofia de la musculatura vascular lisa con vasoconstricción pulmonar en enfermedades parenquimatosas y / o cierre prematuro del conducto arterioso, así como la enfermedad de membrana hialina, aspiración de meconio, taquipnea transitoria del recién nacido como causas principales de hipoxia alveolar y de etiología desconocida.



- 2) Disminución del lecho vascular pulmonar, como en la hipoplasia pulmonar congénita secundaria, hernia diafragmática congénita, anomalías anatómicas vasculares y parenquimatosas. Es conocida como HPPRN primaria
- 3) Obstrucción funcional del lecho vascular pulmonar asociada, por ejemplo, con el síndrome de hiperviscosidad in útero.

CAUSAS QUE AUMENTA LA PRESION ARTERIAL PULMONAR	
I)	<p><b>HIPERTROFIA MUSCULAR LISA DE LA VASCLATURA PULMONAR</b></p> <p><b>A: Hipoxia fetal conica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• retardo del crecimiento intrauterino</li> <li>• disfuncion placentaria</li> <li>• toxemia</li> <li>• hipoxemia materna</li> </ul> <p><b>B: Hipertension arterial sistémica del feto</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• drogas maternales</li> <li>• compresión de cordón umbilical</li> <li>• alteraciones de la arteria renal</li> </ul> <p><b>C: Constricción intrauterina del ductus. Drogas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ aspirina</li> <li>➢ indometacina</li> <li>➢ naproxen</li> </ul> <p><b>D: Cardiopatías</b></p>
II	<p><b>DISMINUCIÓN DEL NUMERO TOTAL DE VASOS PULMONARES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoplasia pulmonar congénita</li> <li>• hernia diafragmática</li> <li>• quistes pulmonares</li> <li>• drogas</li> <li>• infecciones (Neumonías in útero, por Streptococos etc)</li> <li>• cardiopatías (transposición de las grandes arterias, FCA, comunicaciones septales)</li> </ul>
III	<p><b>DISMINUCIÓN DEL FLUJO PULMONAR CON LECHO VASCULAR NORMAL (CON O SIN VASOCONSTRICCIÓN)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Asfixia perinatal y postnatal</li> <li>❖ Síndrome de aspiración de meconio</li> <li>❖ Obstrucción de vías aéreas</li> <li>❖ Patología pulmonar</li> <li>❖ Infecciones (Streptococos)</li> <li>❖ Depresión del SNC (hipoventilación)</li> <li>❖ Hiperviscosidad</li> <li>❖ Hipotermia (acidosis)</li> <li>❖ Hipovolemia</li> <li>❖ Hipocalcemia</li> <li>❖ Idiopática</li> <li>❖ Hijo de madre diabética y postmaduro</li> <li>❖ Miocardiopatía hipertrofica</li> <li>❖ Trombosis</li> </ul>

La HPPRN en el periodo neonatal inmediato se asocia con numerosas situaciones neonatales que promueven el mantenimiento de la vasoconstricción pulmonar por hipoxia manteniendo la oxemia por debajo de 40-45 torr y PaO<sub>2</sub> fetal de 20-25 torr. La asfisia condicionada a la depresión por fármacos administrados a la madre previamente al nacimiento, el desarrollo de enfermedades como la membrana hialina, neumonía por aspiración de meconio, sepsis y otras enfermedades parenquimatosas condicionan disminución de la concentración de O<sub>2</sub> y elevan la RVP.<sup>20</sup>

En un 10 al 20% de los nacimientos normales existe la presencia de meconio que no manifiestan daño del parénquima pulmonar. No obstante, en situaciones de sufrimiento fetal esta sustancia llega al espacio intersticial hasta en el 1% de los casos. Y favorece el desarrollo de hipertensión pulmonar. La neumonía por aspiración de meconio es una de las patologías más relacionadas con HPPRN por los neonatólogos...

Cualquiera que sea la causa, la hipoxia severa perinatal termina por producir acidosis persistente que condiciona vasoconstricción pulmonar reactiva, al mismo tiempo se desencadena desequilibrio en las hormonas vasoactivas pulmonares (prostaciclina, tromboxano, bradiquinina, leucotrienos y angiotensina II) que sirven para mantener el aumento de la RVP.<sup>16</sup>

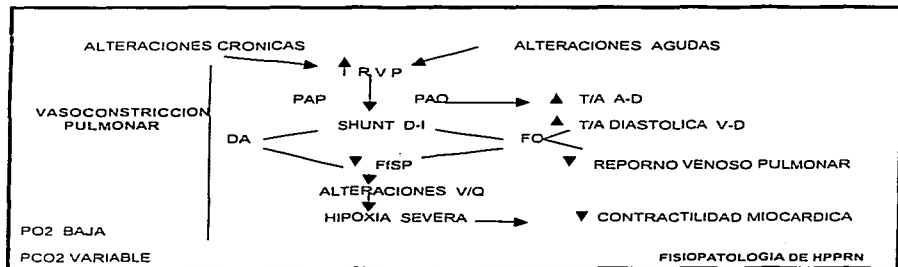
Existe evidencia de que algunos mediadores inflamatorios lipídicos podrían estar involucrados en el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar durante una neumonía o sepsis por estreptococo del grupo B. Parece haber correlación entre la presencia de hipertensión pulmonar y las concentraciones de tromboxano A<sub>2</sub> en la fase aguda de la infección. Se ha observado en animales de experimentación que si se bloquea la síntesis de tromboxano es factible prevenir la elevación de la presión pulmonar y disminuir en cierto grado la hipoxemia. La fase tardía solo puede ser bloqueada parcialmente por indometacina, por lo que se considera que sustancias como los leucotrienos y factor de necrosis tumoral podrían estar involucrados.

Se sabe también que la hipotermia incrementa el consumo de oxígeno y podría dificultar el periodo de adaptación pulmonar postnatal del infante y dificulta el periodo de reabsorción gas líquido.

La ingesta por la madre de inhibidores de prostaglandinas como aspirina o indometacina a dosis altas condiciona el cierre prematuro del conducto arterioso in útero, provocando incremento de las resistencias vasculares pulmonares e incremento de acidosis lo que podría condicionar la muerte del feto. Asimismo pueden tener efecto sobre la musculatura lisa vascular del pulmón fetal. En muchos neonatos con HPPRN se han detectado niveles séricos altos de salicilato, droga que es ingerida por la madre en dosis no adecuadas frecuentemente usados en pacientes preeclámpticas con insuficiencia venosa o cardiopatías.<sup>22,25</sup>

La enfermedad de membrana hialina severa se asocia con alto gradiente de presiones aortopulmonares velocidad de flujo sanguíneo de la arteria pulmonar izquierda durante las primeras 72 h de vida condicionando vasoconstricción de vasos pulmonares y aorta proximal comportándose una forma similar a la HPPRN primaria en ese cierto periodo neonatal.<sup>42</sup>

## FISIOPATOLOGIA



## 1) ALTERACION HEMODINAMICA

En estudios hemodinámicos de recién nacidos con HPPRN se ha demostrado un incremento anormal de RVP con la presencia de cortocircuitos a nivel del conducto arterioso y foramen oval. En estudios ecocardiográficos e histopatológicos no se han observado la presencia de otros defectos anatómicos cardiacos, sólo hay anomalía en el parénquima pulmonar por disminución de FSP e hipoventilación. <sup>17,22</sup>

Rudolph y colaboradores demostraron que la hipoxemia y la acidosis son ambos potentes iniciadores del incremento de la resistencia vascular pulmonar, y vasoconstricción persistente. Con un pH bajo se favorece vasoespasmo pulmonar y desciende el FSP, lo que incrementa la circulación cardiaca derecha e induce cortocircuitos de derecha a izquierda. Otro de los factores como la hipotensión con vasodilatación del lecho vascular sistémico puede exacerbar el corto circuito de derecha a izquierda. Como ya se ha dicho anteriormente, disminuciones de 3-5 torr con PO<sub>2</sub> baja pueden ocasionar cambios muy importantes en la circulación pulmonar. Esta sensibilidad a la hipoxia de los vasos pulmonares aumenta en relación directa a la edad gestacional. <sup>15-17</sup>

## 2) EFECTOS DE LA HIPERCAPNIA

El efecto de CO<sub>2</sub> en la resistencia vascular pulmonar es principalmente mediada por un mecanismo de disociación directa en la concentración ión hidrógeno. Viles y Shepherd demostraron que la alcalosis (pH > 7.5) compensa o elimina la vasoconstricción pulmonar. Aún no se conoce específicamente su mecanismo. La PCO<sub>2</sub> puede ser normal o aún baja, si el parénquima pulmonar no ha sido afectado. Existirá hipercapnia sólo si hay hipoventilación, ya sea central o alveolar. <sup>17</sup> Los niveles de mediadores vasoactivos se encuentran relacionados con los cambios de la actividad vasomotora pulmonar durante el período de transición de la circulación fetal a la neonatal. Los mediadores identificados hasta el momento son: endotelinas, óxido nítrico e eicosanoides, y otros como leucotrienos, factor de necrosis tumoral, factor

activador de plaquetas que se liberan durante periodos de hipoxia y vasoconstricción pulmonar.

28,30

### 3) EFECTOS DE LAS ENDOTELINAS

El efecto de endotelinas en la RVP es normal en los fetos, las cuales son mediadas con subtipos de receptores celulares alveolares. El receptor ETa ha sido localizado en la musculatura de la capa media vascular activándose al percibir incremento de la RVP. El receptor ETb se encuentra en el endotelio vascular y se activa estimulando la vasodilatación al introducir óxido nítrico a las células endoteliales alveolares.

Existen procesos de síntesis activados durante la hipoxia como son, entre otros, el metabolismo de ácido araquidónico con la producción de factor de agregación plaquetaria, tromboxano A2 prostaciclina, bradicininas e histaminas. Tienen efectos de vasoconstricción endotelial anómala. La adenosina, factor relajante de endotelinas (EDRF) u óxido nítrico(ON) participan en la regulación de la relajación de la capa muscular vascular.<sup>18-20</sup>

### 4) EFECTO DEL OXIDO NÍTRICO

El ON es generado enzimáticamente por una de las tres ON sintetasas derivadas de L-arginina y con la actividad de la guanilil-ciclase disminuyendo la producción de GMPc. En los canales de calcio podrían fosforilarse y activar la GMPc dependiente de proteína sintetasa lo que estimula la hiperpolarización de la membrana de las células endoteliales causando vasoconstricción. La inactivación de gradientes de concentración en la membrana bajo la actividad de los canales de calcio inhibe su entrada a la célula generando un incremento en la concentración de calcio citosólico que disminuye el poder de la capa muscular de contraerse con la interacción proteínica de las fibras de actina y miosina.<sup>21-24</sup>

Se han descrito en neonatos con HPPRN fenómenos de microtroboembolismo en la trama vascular pulmonar condicionados por trombocitopenia, agregación plaquetaria anormal y asociación anómala de plaquetas-fibrina.

#### 5) TRASTORNOS METABOLICOS

En un 50 a 70% de casos reportados se han encontrado asociaciones con asfisia perinatal condicionados por trastornos metabólicos como: hipoglucemia, hipocalcemia, hiperviscosidad y sepsis.

#### 6) ENGROSAMIENTO DE LA MUSCULATURA LISA EN VASOS PULMONARES

En un estudio anatomopatológico de niños con HPPRN se observó que el 90% de los fallecidos tenían extensión de la musculatura hasta pequeñas arterias y un importante aumento del grosor de la capa media de las arterias intraacinares. Todos estos son signos de hipoxia muy prolongada (in útero). Estos hallazgos si son severos, son irreversibles e incompatibles con la vida. Estos son los recién nacidos que seguirán siendo muy difíciles de tratar.<sup>11,13,14</sup>

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipertensión arterial pulmonar es un síndrome que se caracteriza por la presencia de cianosis grave, taquicardia, taquipnea, dificultad respiratoria de grado variable pero con mínimas retracciones torácicas durante el primer día de vida y alteraciones del equilibrio ácido-base. El corazón es anatómicamente normal, el diámetro antero-posterior del tórax está aumentado con el choque de la punta en el área del ventrículo derecho. Puede auscultarse soplo sistólico frecuentemente, por regurgitación tricuspídea debido a insuficiencia valvular, con segundo ruido cardíaco aumentado de intensidad originado por cortocircuito de derecha a izquierda a través de los conductos cardiovasculares fetales. Algunos recién nacidos con hipertensión pulmonar presentan datos de hipertensión pulmonar sin cortocircuito intracardiaco, ni cianosis que ocasionen aumento de las resistencias del lecho vascular pulmonar y de la tensión arterial pulmonar a cifras iguales o mayores a las de la tensión sistémica. Se ha

observado que la hipotensión arterial sistémica usualmente es el resultado de falla cardiaca e hipoxemia persistente.

El síndrome puede estar presente y ser detectado en el momento del nacimiento entre las 4 y 24 horas de vida. Los primeros casos reportados se referían a neonatos cianóticos con radiografía de tórax normal, que se manejaban como cardiopatías congénitas cianógenas y requerían cateterismo cardiaco para establecer el diagnóstico.

Al ser motivo de otra extensa explicación, en este trabajo no se incluyen las cardiopatías congénitas como causa del síndrome de HPPRN, aun cuando sí ocasionan hipertensión pulmonar.

Frecuentemente este síndrome está asociado con asfixia perinatal y bajo puntaje de Apgar.

El sufrimiento fetal secundario a enfermedad hipertensiva del embarazo, disfunción placentaria o baja reserva placentaria, hipotensión arterial sistémica materna, post madurez, sepsis, etc, se encuentran asociados a este síndrome ya que pueden ocasionar hipoxia fetal severa persistente y/o hipertensión arterial fetal, y en seguida hipertensión arterial pulmonar.<sup>15</sup>

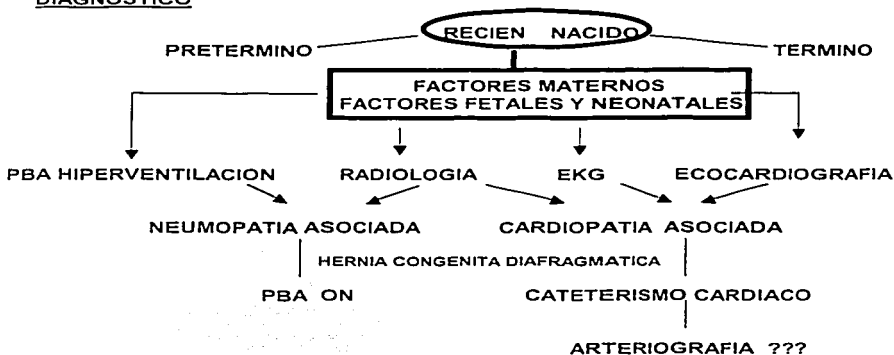
De acuerdo a la presentación se divide en tres tipos según el tiempo:

- a) Temprana. Del nacimiento a las primeras 4 h con asfixia severa y siempre se debe considerar la presencia de cardiopatías congénitas complejas (enfermedad de Ebstein, ventrículo único, tetralogía de Fallot etc).
- b) Intermedia. De 4 a 12 h se asocian con mayor frecuencia a aspiración de líquido amniótico meconial, sepsis grave, hipotermia severa.
- c) Tardía. Después de las 24 h de vida, se debe frecuentemente a la hipoxemia de cualquier etiología no detectada ni tratada. Estos neonatos se deterioran gradualmente, generalmente en relación a un aumento progresivo de la resistencia en la vía aérea.

Es factible encontrar otras alteraciones asociadas como son acidemia, poliglobulia, hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipokalemia, hipotensión, además de hipotermia y edema.

Es fundamental como parte de su manejo el buscarlas intencionadamente para facilitar la identificación de la etiología y consecuentemente su manejo.

### DIAGNÓSTICO



La evaluación clínica de la madre en el periodo gestacional es indispensable con el objetivo de buscar factores de riesgo para el feto y después en el neonato. el diagnóstico puede basarse en procedimientos no invasivos e invasivos como: la prueba de hiperventilación, así como estudios radiológicos, electrocardiografía y ecocardiografía modo m, modo b, con registro



doppler , cateterismo cardiaco, arteriografía pulmonar y cardiaca ,considerandose como método muy invasivo y con utilidad muy limitada en pacientes recién nacidos con hpprn.

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

### PRUEBA DE HIPERVENTILACION

La prueba de hiperoxia en la mayoría de los casos con mediciones de gases arteriales, después que el neonato ha sido expuesto a O<sub>2</sub> al 100% durante 5-10 minutos, ayuda a diferenciar las saturaciones oximétricas anormales pulmonares de la ventilación-perfusión de los cortocircuitos de derecha- izquierda (D-I), esto es mediante la determinación de concentración de PaO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub> en gasometría de sangre arterial, de forma preductal (arteria radial derecha o temporal) y postductal (arterias umbilicales, pedia o radial izquierda); una diferencia de 15 torr sugiere cortocircuito de D-I a nivel del conducto arterioso. La prueba de hiperoxia-hiperventilación se realiza no sólo con fines diagnósticos sino también pronósticos. Es importante señalar que en caso de presencia de cortocircuito intracardiaco, esta prueba puede resultar negativa sin que ello signifique la ausencia de hipertensión pulmonar.

### RADIOLOGÍA

El estudio radiológico nos muestra imágenes no muy significativas para el diagnóstico de la entidad, sin embargo nos hace sospechar de un incremento del FSP así mismo con alguna persistencia de corto circuito intraauricular o de PCA. La radiografía de tórax dentro de las primeras 24 h puede observarse normal o bien en algunos casos secundarios a patologías pulmonares puede mostrar leve o moderada cardiomegalia con disminución de la vasculatura pulmonar, así como infiltrados alveolares por daño del parénquima pulmonar .A continuación se

describirá la clasificación de asociaciones patológicas pulmonares secundarias asociadas a HPPRN. <sup>15.50</sup>

#### CLASIFICACION RADIOLOGICA ASOCIADA A PATOLOGIA DE BASE

##### TIPOS:

- I) HPPRN asociada con enfermedad parenquimatosa pulmonar
  - Enfermedad de membrana hialina
  - Aspiración de meconio
  - Taquipnea transitoria del RN
- II) HPPRN asociada a pulmones radiologicamente normales
  - HPPRN propia, persistencia de circulación fetal primaria
- III) HPPRN asociada a hipoplasia pulmonar
  - Hernia diafragmática congénita
  - Disminución anatómica en número de capilares uni o bilateral

#### ELECTROCARDIOGRAFÍA

El electrocardiograma puede mostrar signos de sobrecarga derecha, como desviación del eje a la derecha, ondas T altas y también P elevadas, algunos datos de isquemia, evidenciada por alteraciones del segmento S-T y trastornos de repolarización.

#### ECOCARDIOGRAFIA

El ecocardiograma es útil para el diagnóstico precoz y para su seguimiento. Junto con registro Doppler constituyen un método no invasivo accesible con el cual se evalúan las tensiones arteriales pulmonares y sistémicas, mediante la curva de FSP. La evidencia del cortocircuito de derecha a izquierda a través del foramen oval y conducto arterioso en ausencia de anomalía estructural establecen el diagnóstico definitivo, considerándose como el estándar de oro. <sup>26.35</sup>

## CATETERISMO CARDIACO

El cateterismo cardiaco tiene validez, sin embargo es un método en desuso, invasivo y poco práctico para la obtención de las mediciones de gradiente de presiones cardiacas, vasculares, precapilares, tipo de gradiente en el daño vascular pulmonar y determinación del tipo de terapéutica adecuada para el neonato. <sup>9-12,29</sup>

Se ha considerado en los últimos años como un método pronóstico y para decidir posibilidad quirúrgica en pacientes con defectos congénitos cardiacos, hernia congénita diafragmatica e hipoplasia pulmonar. Posteriormente se describirá con mas detalle lo anterior.

## ARTERIOGRAFÍA

La arteriografia es un método muy invasivo para los recién nacidos por lo que su utilidad se ve limitada, sin embargo se utiliza en casos extraordinariamente seleccionados para la medición de presiones directamente de los vasos mayores sistémicos y pulmonares, de cuña, las auriculares y ventriculares, para establecer magnitud del daño pulmonar y/o cardiaco, así como determinar terapéutica específica y pronóstico. La arteriografia ampliada en cuña se ha utilizado como método diagnóstico y terapéutico ya que se pueden dilatar directamente los vasos dañados con constricción importante. <sup>37,50,53</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Parte fundamental del manejo es la investigación de la causa específica de hipertensión pulmonar a fin de poder establecer un tratamiento específico y eficaz. Dentro de las entidades nosológicas que deben de identificarse en primera instancia se incluyen las cardiopatías congénitas cianógenas. Patologías como aspiración masiva de meconio, neumonía fulminante, sepsis temprana, hipoplasia pulmonar, hipoplasia pulmonar asociada con hernia diafragmática congénita pueden por si solas simular el cuadro de hipertensión pulmonar. Es importante

recordar que en el caso de éstas últimas existe la posibilidad de que se encuentren asociadas a HPPRN. La identificación del factor etiológico permitirá optimizar el manejo.<sup>21</sup>

Klesh y colaboradores en 1992 observaron que el 47% de los lactantes con HPPRN desarrollaban miocardiopatías, neumopatías crónicas (displasia broncopulmonar, enfermedad crónica difusa severa, barotrauma y neumotórax por el uso de ventilación asistida convencional a altas presiones).

## TRATAMIENTO

Las tendencias en el tratamiento de la HPPRN han estado orientadas al manejo de las causas directas que la producen. Generalmente el tratamiento debe ser rápido, efectivo y bien orientado en función de la causa directa de la hipertensión pulmonar. Es fundamental el manejo integral del paciente.

### **GUIA DE TRATAMIENTO BASICO EN HPPRN**

#### 1.- Proveer oxigenación alveolar

Medida importante cuando existe daño parenquimatoso pulmonar, con el propósito de proporcionar un suficiente aporte de oxígeno, lo que beneficia la relajación vascular pulmonar de forma normal además de proveer suficiente flujo sanguíneo a los pulmones, mediante ventilación mecánica en sus diferentes modalidades.

#### 2.- Minimizar la vasoconstricción pulmonar

Proceso en el cual se obstaculiza la ventilación a nivel alveolar, consecuentemente de una hipercapnia, vasoconstricción hipóxica, seguido del descenso en el flujo sanguíneo pulmonar. No obstante el uso de la ventilación mecánica asistida al activar la alcalosis hipercapnica es resultado de lesión pulmonar y estar relacionado por trauma directamente al tejido pulmonar, se

eleva PCO<sub>2</sub> e incrementan el pH, con el uso de agentes alcalinizantes como el bicarbonato de sodio que ha demostrado efectividad en algunos pacientes..

- Mantener la presión arterial sistémica y mejorar el soporte de perfusión pulmonar, teóricamente se incrementa únicamente cuando existe un corto circuito de derecha a izquierda como la persistencia del conducto arterioso, incrementa el flujo sanguíneo pulmonar, proporcionando suficiente oxigenación al sistema alveolar, las aminas vasoactivas son frecuentemente útiles para mejorar la precarga y la presión sistémica sanguínea.
- Los agentes vasodilatadores son inespecíficos para vasodilatar a nivel vascular sistémico y pulmonar, el más común es la Tolazolina (Prisolina), así como la norepinefrina agente simpaticomimético-
- Oxido Nítrico inhalado ha sido ampliamente estudiado para el tratamiento de HPPRN, compitiendo con los radicales libres de oxígeno como factores relajantes del endotelio, mediante estudios se ha demostrado que en hernia diafragmática congénita no ha resultado ser eficaz en el manejo de la misma en pacientes con daño pulmonar importante que necesitan de soporte de ventilación mecánica aumenta el riesgo de mortalidad por lo que se deberá realizar estudio ecocardiográfico para evidenciar la hipertensión pulmonar.
- La PG I 2 (protaciclina) molécula compleja derivada del ácido araquidónico y es uno de los mejores vasodilatadores endógenos en pulmón y normalmente producidos cuando existe vasoconstricción, su uso en recién nacidos afectados ha sido en caso de falla terapéutica con la tolazolina.

### 3.- Otras terapias propuestas para el beneficio de la HPPRN

Sulfato de Magnesio, la infusión de arginina, ventilación con perfluorocarbon líquido, aún en fase de experimentación.

4.- Sedación y relajantes: son utilizados de forma rutinaria para el mejor manejo contra las resistencias a la terapéutica ventilatoria, con derivados de morfina, loracepam a infusión continua de 10 mcg/K/hr y bromuro de pancuronio en infusión intravenosa de 1-3 hrs a dosis 0.1-0.2 mg/K/dosis.

5.- Ventilación mecánica asistida y alcalosis

Se recomienda en pacientes con hipocapnia moderada (pH 7.45 – 7.55 y PaCO<sub>2</sub> 25 –35 torr) con el objetivo de mejorar la vasoconstricción pulmonar.

- Ventilación oscilatoria de alta frecuencia podría ser utilizada en caso de falla terapéutica con la ventilación mecánica asistida convencional con presión inspiratoria pico muy elevada.
- La alcalosis puede ser tratada con bicarbonato de sodio a infusión de 2-3 mEq/K/dosis de impregnación y de mantenimiento a 1-2 mEq/K/hr

6.- Cuando otras terapias han fallado se inicia con ECMO

La ECMO es un método considerado para mantener la presión arterial sistémica al mejorar la disfunción de la contractilidad cardiaca y así mantener una adecuada oxigenación, cuando existe la necesidad de alcalinizar de forma extrema y altos parámetros en la ventilación convencional

---

## MEDIDAS GENERALES

El tratamiento debe iniciarse desde el útero, con un adecuado manejo obstétrico, minimizando los factores intrauterinos que puedan conducir al desarrollo de una circulación pulmonar anormal. Las medidas generales incluyen la normotermia y el aporte balanceado de líquidos, glucosa y electrolitos, con constantes vitales controlados por monitoreo continuo en la madre. Ya en el neonato, el facilitar el adecuado y pronto establecimiento de la respiración es fundamental, asegurando en caso necesario la asistencia respiratoria que garantice oxigenación

y ventilación óptimas. A nivel sanguíneo debe procurarse mantener el hematocrito por arriba de 45% para conservar la función cardíaca con entrega de oxígeno adecuada a nivel periférico. En caso de poliglobulia es importante evitar la hiperviscosidad sanguínea por lo que debe valorarse la necesidad de corregirla mediante una exsanguíneotransfusión parcial.

La corrección de las alteraciones metabólicas agudas es también parte fundamental del manejo del niño con hipertensión arterial pulmonar a fin de conservar la adecuada función del miocardio. Todos aquellos factores inotrópicos negativos tales como: hipotermia hipoglucemia, hipocalcemia, hipo o hiperkalemia y acidosis deben ser corregidos oportunamente.

#### CONTROL HIDROELECTROLITICO Y METABÓLICO

La presencia de hipotensión arterial sistémica exacerba el cortocircuito de derecha a izquierda por lo que uno de nuestros objetivos durante el manejo de este tipo de pacientes debe ser el mantener presiones arteriales sistémicas iguales o mayores a la presión del lecho pulmonar. Para lograr este objetivo el aporte adecuado de líquidos y el apoyo de aminas vasoactivas como adrenalina, dobutamina y dopamina en caso necesario deben ser valorados continuamente.

Se han realizado diversos estudios sobre otras sustancias vasodilatadoras como: oxígeno tolazolina, acetilcolina, prostaglandinas E y D, adenosina, nitroglicerina, isoproterenol, hidralazina considerados como potentes vasodilatadores pulmonares e incluso la vascularización directa de capilares en la angiografía amplificada en cuña.

#### CONTROL HEMODINAMICO

#### AGENTES VASOACTIVOS

Drummond y cols en 1981 usan aminas vasoactivas como dopamina para mejorar gasto cardíaco, presión sanguínea, gasto urinario y la perfusión sanguínea a órganos vitales en recién nacidos críticamente enfermos. se considera un agente vasoconstrictor precursor de la adrenalina . se metaboliza rápidamente. se excreta por la orina . su vida media es de 2 a 5

minutos, útil al estimular a los receptores dopa, beta y alfa adrenérgicos cuando la hipotensión sistémica es persistente, al tratar de equilibrarla con las resistencias vasculares pulmonares y la dobutamina en casos de insuficiencia cardíaca con bajo gasto y en estados de choque e hipotensión severa con vida media de 2 minutos con respuesta máxima a los 10 minutos de iniciada la infusión, su eliminación es por vía hepática con actividad adrenergica, inotrópica y vasopresora no muy útil en este esquema de tratamiento para HPPRN. Sin embargo ésta terapia debe ser individualizada y monitorizada, ya que algunas de estas sustancias no son específicas del lecho vascular sistémico, aumentando también el tono vascular pulmonar y podrían agravar la hipertensión pulmonar. La dobutamina parece tener cierto factor vasodilatador selectivo a nivel pulmonar, no obstante, su efectividad para la elevación de la presión arterial sistémica es menor que la de la dopamina o epinefrina.<sup>4,31,37</sup>

Dopamina 2.5-5 mcg/K/min de efecto DOPA ( 2-4 mcg/K/minuti en infusión continua) con respuesta individual muy variable. Por arriba de la dosis máxima hay aumento de efectos indeseados, como vasococstriccion pulmonar refractaria y disminución del flujo sanguíneo renal. Isoproterenol con acción predominantemente cronotrópica, disminución del gasto cardíaco, aumento del consumo de O<sub>2</sub> por el miocardio, no ocasiona vasoconstricción del lecho pulmonar y aun puede disminuir la PAP.

Desde trabajos de Fiddler , Drummond y Gregotry en 1976 donde describen resusitados clínicos de la utilización de infusión de adrenalina (0.5-10 mck/K/min= ,la droga mas utilizada es la dopamina la cual mejora la contractilidad miocárdica en recién nacidos con asfíxia, aun en ausencia de síntomas clínicos.



## AGENTES VASODILATADORES

### SUBSTANCIAS ALCALINIZANTES

Recordando el efecto del pH sobre los vasos sanguíneos pulmonares, los agentes alcalinizantes sanguíneos como bicarbonato de sodio han sido de uso común para disminuir la vasoconstricción de arterias pulmonares, sugiriendo efecto positivo en algunos neonatos. Se recomienda manejar pH sanguíneos en el rango de 7.50-7.55 para lograr vasodilatación pulmonar de forma fisiológica. Las dosis recomendadas de bicarbonato a infusión continua son de 0.5mEq/k/h, y siempre es importante controlar el aporte de sodio durante su administración así como garantizar una adecuada ventilación que impida la acumulación de CO<sub>2</sub> en el organismo. La corrección de la acidosis metabólica grave por medio de álcalis ofrece muchos beneficios desde el punto de vista fisiológico. La normalización del pH se aumenta la contractilidad del miocardio, se reduce la resistencia de la vasculatura pulmonar y se prolonga la sobrevivencia durante la asfixia, la administración rápida de soluciones hipotónicas de bicarbonato de sodio acarrea un pronunciado cambio en la osmolaridad al desplazarse el agua hacia el plasma, el volumen intravascular se incrementa y el agua intracelular disminuye, las soluciones hipertónicas produce un súbito aumento de la presión del LCR, la administración rápida y excesiva de bicarbonato produjo una incidencia notablemente mayor de hemorragia intracraneana. Para evitar los efectos tóxicos de los grandes cambios de la osmolaridad. Para evitar los efectos tóxicos de los grandes cambios de la osmolaridad, limitamos la cantidad de álcali a 8 mEq /k/24 horas. En la práctica se da una dosis mucho menor.

Cuando un neonato esta en profunda asfixia, administramos el álcali antes de conocer los resultados de la determinación del pH y el CO<sub>3</sub>H ( 2mEq/k de NaOH CO<sub>3</sub> para recién nacidos de menos 2000 g y 3 mEq/k para los que pesan más de 3000 g ).

Si el shock es la causa básica de la acidosis metabólica, el tratamiento primario será corregir este problema y el álcali se utilizará sólo como terapia auxiliar.

## HIDROCLORURO DE TOLAZOLINA

El mecanismo de acción de esta droga aún no está bien descrito. Parece ser un alfa bloqueador simpático con un efecto mediado por histamina y aminas simpaticomiméticas. Y receptores serotoninérgicos (5HT) Se han realizado estudios en la administración de tolazolina por vía endotraqueal con respuesta de efectividad de hasta un 60%. En 1993, Curtis y colaboradores informaron del uso de tolazolina en animales por dos vías: endotraqueal a dosis 4 mg/k/dosis proporcionando una respuesta selectiva del lecho vascular pulmonar y por infusión endovenosa a 2 mg/k/dosis.<sup>1,2</sup> Actualmente este medicamento se tiene en estudio y dado que presenta importantes complicaciones sistémicas como rash cutáneo, hemorragia gastrointestinal mas frecuentes y no ha logrado generalizar su uso.

Droga bloqueante alfa-adrenérgico, estimula los receptores hiatamínicos pulmonares H1 y H2, con

acción directa sobre el músculo cardíaco y sobre la musculatura lisa vascular produciendo taquicardia e hipotensión, además aumenta la secreción y motilidad gastrointestinal, la acidez gástrica y permeabilidad capilar

Se ha reportado complicaciones clínicas en el uso de la tolazolina como: rash cutáneo, hemorragia gastrointestinal, hipotensión, hiponatremia, neumotórax, enfisema intersticial pulmonar, desarrollo de displasia broncopulmonar en forma crónica con alteraciones y secuelas en el neurodesarrollo. Se han reportado estudios Hsieh y Yang, Taiwán, 2001 sobre el daño a otros órganos. Desafortunadamente parece ser muy tóxica y en nuestros tiempos tiende a caer en desuso.

## PROSTAGLANDINAS E Y D

La prostaciclina (PG I<sub>2</sub>) y prostaglandina (PGE<sub>2</sub>) moléculas compleja derivada del ácido araquidónico. Es uno de los vasodilatadores de la musculatura pulmonar, normalmente

producida por el endotelio vascular pulmonar. Ayuda a mantener las presiones vasculares y cardíacas, permite la permeabilidad del conducto arterioso y el foramen oval, lo que disminuye la probabilidad de establecerse HPPRN en niños de pretérmino. Pueden llegar a ser útiles como alternativa terapéutica después del fallo del uso de la tolazolina en los recién nacidos de término y posttérmino. Así mismo se han realizado estudios en la administración de corticosteroides en el periodo prenatal con el fin de madurar la vasculatura y parénquima pulmonar., ya que contribuye a la síntesis y utilización de sustancia surfactante a nivel alveolar con dexametasona a dosis de 0.5 mg/kg/día diarios por 9 días en dosis reductivas a partir del 6to día. Se observó que los días de ventilación mecánica asistida disminuyeron con este manejo previo al nacimiento. La PGD2 parece ser un vasodilatador selectivo de la vasculatura pulmonar, sin efectos sistémicos.

#### SULFATO DE MAGNESIO

En forma experimental se ha utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar persistente como vasodilatador y en el tratamiento de la excitabilidad neuromuscular y del sistema nervioso central que puede provocar crisis convulsivas. El sulfato de magnesio es un antagonista natural del calcio, actúa directamente sobre la unión mioneural, tiene efecto curarizante, reduce la respuesta del músculo liso a las aminas simpaticomiméticas por alteración del potencial de membrana o por procesos enzimáticos, además suprime la liberación de catecolaminas y activa la adenilciclasa que genera la síntesis de AMP cíclico. La concentración elevada de magnesio produce vasodilatación y caída de la presión sanguínea por bloqueo de los ganglios simpáticos, con efecto directo sobre el músculo liso, por lo que se considera relajante muscular que disminuye el tono de la capa muscular lisa, produciéndose broncoconstricción indirecta inducida por la liberación y captación de receptores de histamina y serotonina (5HT). Uno de sus principales efectos colaterales es que el efecto vasodilatador no es selectivo del lecho pulmonar por lo que frecuentemente se asocia a hipotensión sistémica.

En general se recomienda que durante su uso se valore el uso de epinefrina o dopamina para evitar este efecto colateral.

En Hipertensión pulmonar persistente la dosis de impregnación es de 200 mg/K/dosis intravenoso, pasar en infusión de 60 minutos , seguido de una infusión continua de 24 hrs de 20-50 mg(K/dosis por 72 hrs.

Otras alternativas terapéuticas propuestas para el manejo de la HPPRN con sulfato de magnesio asociada con la infusión de L-arginina y el uso de la ventilación con perfluorocarbono líquido aún se encuentran en fase de experimentación.

#### BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Los bloqueadores de canales de calcio como la nifedipina ha producido resultados prometedores en HAP primaria en adultos. La nifedipina con hidralazina fueron selectivamente empleados para actividad vascular pulmonar ya que disminuyen la resistencia vascular periférica, resistencias vasculares sistémicas con disminución de la presión arterial pulmonar.

Verapamil es un agente efectivo en tratamiento de reentrada supraventricular, taquicardia, cardiomiopatía hipertrofica.

El nifedipino no se emplea en pacientes pediátricos por presentar efecto inotrópico negativo resultado de la excitación-contracción por reflejo simpático y potente vasodilatador, aunque también tiene efecto depresor sobre el miocardio.<sup>34</sup>

#### SEDANTES Y RELAJANTES MUSCULARES

La agresividad de la terapia durante estos eventos patológicos junto con la patología misma son generadores de estrés por lo que la administración de sedantes y relajantes musculares constituyen también elementos fundamentales del manejo de este tipo de pacientes con sulfato de morfina en infusión continua a 10 mcg/k/h, narcóticos como fentanil útil como analgesico,

sedante y anestésico durante la intubación endotraqueal, en infusiones de 0.1 a 0.5 mg/kg/h, bolos o infusión continua de benzodiazepinas como Midazolam útil como sedante, hipnótico e inductor para anestesia, de 0.05 a 0.15 mg/kg/dosis se metaboliza por hígado su acción dura de 2 a 6 hr, su vida media en neonatos de término es de 4 a 6 hr y en los prematuros hasta 22 hr, pancuronio o vecuronio relajantes musculares con el propósito de mejorar la oxigenación/ventilación, reducir el barotrauma y reducir la fluctuación del flujo sanguíneo cerebral, se considera antagonista competitiva con los receptores colinérgicos autonómicos, mínima estimulación simpática, administrado de 2-4 h IV a las dosis de 0.1-0.2 mg/kg/dosis <sup>21,27</sup>

## SURFACTANTE PULMONAR

El surfactante pulmonar inicia su síntesis a partir de la semana 20 de la gestación y se va incrementando su cantidad y en calidad conforme avanza ésta, para que al final de la misma la producción sea tal que evite el colapso alveolar, favoreciendo una adecuada distensibilidad, capacidad residual funcional y por ende, manteniendo una adecuada oxigenación. EN el caso de un recién nacido de pretermino esta producción se ve limitada, por lo que se utilizan surfactantes pulmonares exógenos. En el mercado existen dos tipos: sintético y natural y su uso puede ser profiláctico y de rescate que es la forma utilizada en la UCIN.

La indicación para el uso de surfactante pulmonar es edad gestacional de pretérmino, peso de 600 a 1750 gramos, necesidad de ventilación mecánica intermitente, con FIO2 mayor de 40% para mantener PaO2 mayor o igual a 60 mmHg, un gradiente arterioalveolar menor de 0.22, estabilidad cardiopulmonar, normotenso, normoglucémico sin crisis convulsivas, sin hemorragia pulmonar activa. Su mecanismo de acción es disminuir la tensión superficial alveolar. Cada frasco contiene 13.5 mg de

colfosceril palmitato (dipalmitoilfosfatidilcolina) el cual el principal componente lipídico del surfactante, 1.5 mg de acetilalcohol y 1 mg de tiloxapoi, se administran 5 ml/K/dosis por vía endotraqueal, máximo 3 dosis de 8 a 12 hrs de intervalo. Se han reportado durante su administración desaturaciones, hipotensión, apertura o manifestación temprana del conducto arterioso, por lo que se recomienda utilizar conjuntamente, indometacina, también en forma ocasional se informa hemorragia pulmonar en 4% de los neonatos de pretermino con riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar.

## OXIGENOTERAPIA

El oxígeno es el mejor vasodilatador del lecho pulmonar por lo que garantizar una adecuada oxemia como primer paso en el manejo de la HPPN sigue siendo sin duda una prioridad. Ante este objetivo el aporte de oxígeno a través de diversos recursos de apoyo respiratorio, debe garantizar una PO<sub>2</sub> de 100-150 torr en territorio productal. Se debe evitar al máximo la interrupción brusca de oxígeno ya que se corre el riesgo de establecer el fenómeno de "flip-flap". Puede requerirse de ventilación mecánica cuando para PO<sub>2</sub> de 75 torr se requiere FIO<sub>2</sub> > de 80%. <sup>4,29,52</sup>

## VENTILACIÓN

La ventilación mecánica está indicada cuando la PO<sub>2</sub> disminuye a menos 50 torr. Se recomendó la alcalinización por hiperventilación. (PO<sub>2</sub>=30 ± 2 torr) al igual que la infusión de NaHCO<sub>3</sub> para mantener el PH entre 7.45 y 7.5 con el fin de reducir la vasoconstricción pulmonar. Hoy en día mantener niveles bajos de CO<sub>2</sub> se ha asociado a pobre desarrollo neurológico, ya que hay descenso del flujo sanguíneo cerebral, por lo anterior, la hiperventilación es una práctica que ha caído en desuso. <sup>35,53,54</sup>

## VENTILACIÓN MECÁNICA ASISTIDA CON MODA CONVENCIONAL

Las técnicas comunes de tratamiento en cualquier institución suficientemente dotadas tanto de equipo, material y personal capacitado, han sido desde ventilación mecánica convencional y ordinaria, ventilación oscilatoria de alta frecuencia, las altas concentraciones de oxígeno, hasta oxigenación de membrana extracorpórea pasando por hiperventilación inductora de alcalosis respiratoria permanente. La ventilación convencional, asociada a la administración de surfactante exógeno, sedantes y relajantes han resultado significativa como una terapéutica mixta adecuada ya que funcionan como soportes de la circulación sistémica que mejora las presiones pulmonares y cardíacas en los recién nacidos severamente dañados. Sin embargo, la severidad de la patología, implica uso de parámetros elevados y prolongados de ventilación que están estrechamente asociados con barotrauma y volutrauma, por lo que la tendencia actual es utilizar modalidades ventilatorias aparentemente menos nocivas para la vía aérea.<sup>1, 12</sup>

## VENTILACIÓN MECÁNICA CON MODA EN ALTA FRECUENCIA

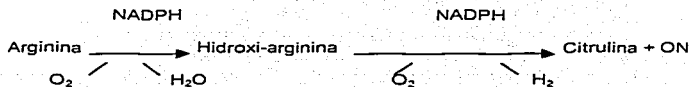
El uso de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VOAF) podría considerarse si falla el soporte de la ventilación convencional con la persistencia de acidosis respiratoria que no se compensa ni fisiológicamente ni con agentes alcalinizantes, afectando la presión inspiratoria y el intercambio gaseoso alveolar lo que incrementa el daño endotelial de vasos pulmonares.<sup>53-55</sup>

La terapéutica de HPPRN mediante una ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VOAF) se ha usado en padecimientos con distrés respiratorio severo donde involucra la homeostasis alveolo-capilar en los neonatos vulnerables a una hipertensión arterial pulmonar. Se han reportado estudios donde se demuestra como un método terapéutico efectivo en un 46% de sensibilidad-especificidad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

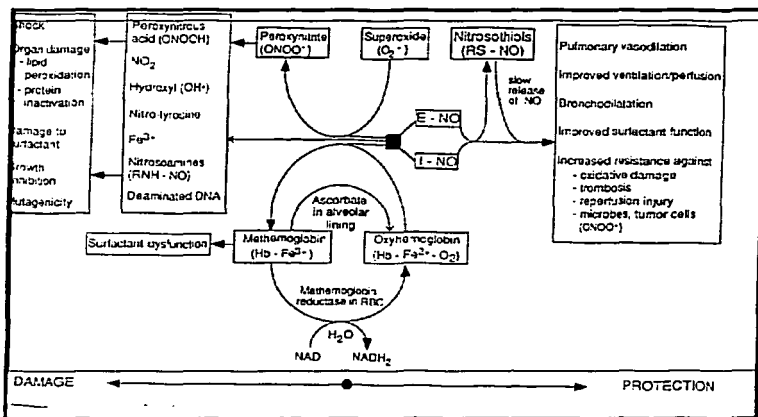
## ÓXIDO NITRICO

El ON es un radical libre de oxígeno, que en un principio se consideró un producto del humo del cigarro muy dañino. Posteriormente se considera como el factor de relajación, derivado de endotelio vascular que mantiene un equilibrio entre la relajación y constricción, determinando el tono vascular nivel pulmonar. También parece tener una función como neurotransmisor y cierta acción antimicrobiana. Es derivado de L-arginina, se considera uno de los intermediarios del ciclo de la urea y a través de la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS) se convierte en ON que difunde desde las células endoteliales hacia el músculo liso subyacente. Activa la enzima guanilato-ciclasa incrementando el 3'.5' guanosina monofosfato (GMPc). Causa relajación directa del músculo liso vascular. <sup>14,25,50</sup>





Existen diversos tipos de ONS (óxido nítrico sintetasa). Mediante estudios realizados en diferentes sistemas orgánicos de ratas se han identificado las siguientes: las producidas en neuronas del cerebelo de ratas, ONSn y ONSi encontradas en la superficie de algunos macrófagos que inducen el daño celular, ONSe encontradas en la superficie de las células endoteliales de los vasos. Son también llamadas ONS-I, ONS-II ONS-III respectivamente. En la maduración pulmonar estos elementos fueron observados bajo condiciones inflamatorias como: ONS-I en epitelio de los vasos nerviosos aunado con la acción adrenérgica y no colinérgica de los mismos, ONS-II observado en epitelio alveolar y ONS-III en el epitelio vascular pulmonar.



14-32

Figura . 3 Mecanismos fisiopatológicos en la administración de ONS inhalado ( Finner, Barrington, Sem Perinatol.1997).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Otras células capaces de producir ON son: los macrófagos, granulocitos, células endoteliales, fibroblastos células del músculo liso vascular, neumocitos tipo II formadoras de ON mediante la actividad de la ON sintetasa que oxida y cataliza la guanocina precursora de L-arginina y posteriormente se genera citrulina + ON.<sup>48</sup>

El ON podría formar también dióxido nítrico (NO<sub>2</sub>) y trióxido nítrico (NO<sub>3</sub>) por oxidación directa de oxihemoglobina a metahemoglobina. La metahemoglobina es reducida a hemoglobina por la metahemoglobina reductasa del eritrocito, NO<sub>2</sub> y NO<sub>3</sub> causan irritación respiratoria directa y vasodilatación importante.<sup>50</sup>

Otra pequeña parte va directamente al torrente circulatorio donde se une rápidamente a la hemoglobina, formando nitrosil-hemoglobina, que es metabolizada a metahemoglobina la cual modifica de captación del eritrocito por el oxígeno.<sup>25</sup> El ON tiene gran afinidad por los grupos hemo, los cuales son reactivados y transformados en nitrosil-hemoglobina (ONHb) que al unirse con la metahemoglobina, derivado del nitrato, condicionan incremento de relajación refleja vascular pulmonar.<sup>14,21</sup>

Esto condiciona un decremento de ONS-III o ONSe y mala respuesta del endotelio vascular ante la vasoconstricción.<sup>14</sup>

En uso de ON exógeno en pacientes con distrés respiratorio severo más sepsis por estreptococo del grupo B ha reportado resultados alentadores en mejorar la hipoxemia y acidosis refractaria establecida en fase específica de vasoconstricción per se. Hay disminución de la liberación de tromboxanos y leucotrienos D<sub>4</sub> en sepsis neonatal con condiciones severas e irreversibles de daño orgánico, evitando el establecimiento de hipertensión arterial pulmonar.

42

El uso de ON ha sido un verdadero dilema en muchos casos de HPPRN severa y RVP altas. Hace pocos años aparecieron estudios sobre el uso de ON el cual se define como un vasodilatador pulmonar más efectivo y potente. Actualmente su empleo parece prometedor para diagnóstico y tratamiento. Se han realizado estudios en animales prematuros con

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

membrana hialina y una severa hipertensión arterial pulmonar donde se obtuvieron efectos significativos con la administración de óxido nítrico inhalado.<sup>39-42</sup> El gas aparentemente cambió la necesidad de administrar otros agentes vasodilatadores al mejorar la oxigenación y la resistencia vascular pulmonar. Aparentemente son los efectos que se esperan en neonatos prematuros humanos con distrés respiratorio severo. Sin embargo se continúa en fase de experimentación.<sup>51</sup>

McAndrew en 1997 realiza estudios con recién nacidos humanos con HPP asociado a displasia broncopulmonar de moderada a severa con ON inhalado y ventilación mecánica asistida convencional adecuada, donde reporta una significativa disminución en el índice de mortalidad hasta 66% de los casos, así como la protección al daño endotelial pulmonar por oxidación (radicales libres de oxígeno) y a nivel retiniano.<sup>51</sup>

El óxido nítrico (ON) contribuye en la fisiología de la circulación pulmonar perinatal. Etches and Finer en 1994 consideran que el ON inhalado en dosis de 5 ppm no ha demostrado efectos de toxicidad. Sin embargo, es importante vigilar los efectos adversos ya que su uso genera la producción de metahemoglobina que es importante vigilar, asimismo se han encontrado datos de neurotoxicidad; aun se encuentra en estudio la toxicidad por ON.<sup>16,24</sup>

El uso de ON por vía endovenosa ha sido muy limitado ya que afecta a la síntesis de receptores de endotelina 1 situadas en músculo liso vascular pulmonar. Esto lo hace de manera competitiva y significativamente inhibe la vasodilatación natural y prevalece la resistencia vascular pulmonar e incrementa la hipertensión arterial pulmonar durante los primeros días de vida del recién nacido.<sup>59-60</sup>

Se han reportado estudios donde se demuestra que no es efectivo en el 100% de los casos, esto hace la diferencia en pacientes con hernias congénita diafragmática y en síndrome de aspiración de meconio.<sup>41-49</sup> Se mencionará las condiciones clínicas y procedimiento de aplicación de ON en HPPRN.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## TÉCNICA EN LA ADMINISTRACIÓN DE ON

Se coloca el paciente en posición supina con sedación y relajación muscular, en fase III de ventilación, se procede a realizar asepsia y antisepsia de ambas regiones inguinales con canalización de la vena femoral derecha con dos introductores 5F y 6F con técnica de Seldinger modificada. Se disecciona anatómicamente la arteria femoral izquierda y se realiza punción directa con punzo 4F con guía, se dirige hasta llegar a cavidades cardiacas y arteria pulmonar. Se procede al registro de presiones y a la medición de saturaciones de todas las cavidades.<sup>51,52</sup>

La administración de ON se prepara con un cilindro de 4000 litros, mezclando 500 partes de millón

(ppm) de ON / Balance N) con un regulador de presión de doble paso y acero inoxidable para gases corrosivos, conectado a un flujómetro de alta resolución y bajo flujo a 360 ml por minuto. Se conecta la entrada de gases a 10 cm de la mascarilla del paciente en un sistema anestésico de reinalación parcial tipo Jackson-Rees. Se coloca toma para el analizador de (ON X BO X II), el analizador digital continuo de ON y ON<sub>2</sub> con lectura de escala en ppm a nivel del codo del circuito de anestesia, se colocó un filtro neutralizador de ON X FILT de ON y NO<sub>2</sub> (Scavenger) a la válvula espiratoria del circuito.<sup>52,53</sup>

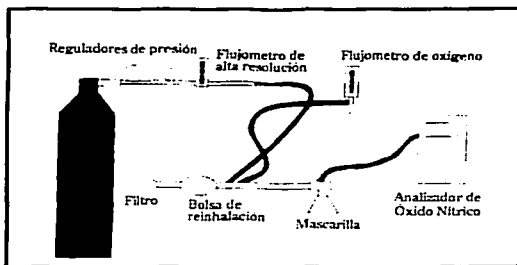


FIGURA 3 DIAGRAMA DE TÉCNICA DE ÓXIDO NÍTRICO (García O., Cisneros M, Arch Inst Cardiol Mex 1998)

Durante la aplicación de 10 lt por min de oxígeno se administra al 100%. El ON se mantiene durante la aplicación entre 14 y 15 ppm. El ON2 tuvo una lectura máxima de 0.7 ppm, se midieron de forma continua y simultánea las presiones en la arteria pulmonar Pap y en la aorta ascendente ( Paoa ) , en respiración espontánea en aire ambiente se realizaron mediciones basales de Pap, Paoa, PCP, presión de atrio izquierdo (Pai), presión de atrio derecho (Pad) y oximetrías de los mismos sitios. Estas mediciones se repitieron después de administrar oxígeno al 100% por 20 minutos y después de aplicar ON por otros 20 minutos. Para finalizar se hizo hemostasia por compresión en la vena femoral derecha y la arteria femoral izquierda se reparó quirúrgicamente con sutura vascular 6 ceros sin complicaciones, finalizando el procedimiento..

#### MEDICIÓN DE GRADIENTE

Mediante el procedimiento se realizan mediciones en forma continua y simultánea de las presiones en la arteria pulmonar Pap y en la aorta ascendente Paoa. Con el paciente en respiración espontánea en aire ambiente, se realiza mediciones basales de Pap, Paoa,PCP, presión de aurícula izquierda(Pai), presión de aurícula derecha (Pad) y oximetrías de los mismos sitios. Estas mediciones se repiten después de administrar Oxígeno al 100 % por 20 minutos y después de aplicar Oxido nítrico por otros 20 minutos.

Las presiones, saturaciones y cálculos de las resistencias y gastos se muestran en las tablas sig..

TABLA 1 PRESIONES Y SATURACIONES DE HB EN AIRE AMBIENTE

Hb= 11.6 gr SC =m0.29 m2 , VO2= 55 ml/min

Cavidad	Sistole	Diastole	Media	Saturación O2
Vena cava superior				69 %
Aurícula derecha			13 mmHg	67 %
Vena cava inferior				68 %
Ventriculo derecho	90 mmHg	20 mmHg		70 %
Arteria pulmonar	90 mmHg	54 mmHg		72 %
Cuña			20 mmHg	94%
Aurícula izquierda			14 mmHg	94 %
Ventriculo izquierdo	90 mmHg	18 mmHg		72 %
Aorta ascendente	90 mmHg	44 mmHg	64 mmHg	75 %
Aorta descendente	96 mmHg	43 mmHg	54 mmHg	76 %

TABLA 2 PRESIONES Y SATURACIONES DE HB CON OXIGENO AL 100% POR 20 MINUTOS

Cavidad	Sistole	Diastole	Media	Saturación O2
Vena cava Superior				72 %
Aurícula derecha			10 mmHg	76 %
Arteria pulmonar	66 mmHg	32 mmHg	48 mmHg	94 %
Cuña			14 mmHg	
Aurícula izquierda			10 mmHg	100 %
Aorta ascendente	76 mmHg	46 mmHg	60 mmHg	98 %

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TABLA 3 PRESIONES Y SATURACIONES DE HB CON OXIGENO AL 99% Y OXIDO NITRICO DE 14-15 ppm Y N02 MENOR DE 1 ppm

Cavidad	Sístole	Diástole	Media	Saturación de O2
Vana superior cava				75 %
Aurícula derecha			8 mmHg	78 %
Arteria pulmonar	66 mmHg	34 mmHg	48 mmHg	96 %
Cuña			8 mmHg	
Aurícula izquierda			8 mmHg	100 %
Aorta ascendente	76 mmHg	42 mmHg	54 mmHg	99 %

TABLA 4 CALCULOS GENERALES ESTANDARES

Variable	Aire	Oxigeno	Oxido Nitrico
Gc	5 L/min	1.5 L/min	1.56 L/min
Gpt	1.6 L/min	5.85 L/min	6.78 L/min
Gpe	1.35 L/min	1.35 L/min	1.49 L/min
QP/QS	0.32	4	5.6
I-D	0.24 L/min	4.5 L/min	7.3 L/min
D-I	3.6 L/min	0.11 L/min	0.07 L/min
Rpa	8.7 U	1.88 U	1.32 U
	Wood/m2	Wood/m2	Wood/m2
Rsa	2.9 U	9.93 U	8.5 U
	Wood/m2	Wood/m2	Wood/m2
Rpa/Rsa	4.7	0.18	0.15
G	6 mmHg	4 mmHg	0 mmHg
Pcp/Pai			

Ga= Gasto sistémico, Gpt= Gasto pulmonar total, Gpe= Gasto pulmonar efectivo, QP/QS= Gasto pulmonar total/ Gasto sistémico , I-D= Cortocircuito de Izquierda a derecha, D-I=cortocircuito de derecha a izquierda, Rpa= Resistencias pulmonares arteriolas, Rsa= Resistencias sistémicas arteriolas, Rpa/Rsa= relación Rpa/Rsa, G Pcp/Pai= Gradiente de presión en cuña/ presión de aurícula izquierda

Uno de los principales avances en la corrección de HPPRN severa ha sido el empleo de ON para valorar reversibilidad del incremento de Rpa. El ON inhalado se ha empleado como prueba diagnóstica en comunicación interventricular con HAP severa, con canal A-V con HAP y ha permitido la corrección quirúrgica del defecto con la utilización del gas como medida terapéutica perioperatoria. El empleo de ON en neonatos requiere de un soporte tecnológico avanzado, monitoreo preciso de las dosis del gas con concentraciones menores de 20 ppm. Tiene unos límites terapéuticos estrechos, lo que implica su administración por personal experto en el manejo de estos padecimientos, además de medidas de seguridad por tratarse de un gas del tipo 6 lo que ha limitado su uso a centros de atención especializada. El empleo de ON durante el cateterismo cardíaco diagnóstico no ha sido reportado previamente en nuestro medio. <sup>52-55</sup>

La valoración del comportamiento de la circulación pulmonar con ON demostró reducción importante en las RVP, incremento de gasto pulmonar y desaparición del gradiente entre PCP y Pai, con registro de las presiones en forma simultánea. El uso de ON es de gran utilidad en la valoración de la reversibilidad de la HPPRN. <sup>56-57</sup>

### ÓXIDO NÍTRICO INHALADO

Algunos neonatos con distrés respiratorio con hipertensión arterial pulmonar e hipoxemia severa requieren soporte de altas presiones ventilatorias o ECMO que podría ser útil combinar con ON inhalado. Este manejo no es beneficioso en aquellos quienes presentan hipoplasia pulmonar o enfermedad pulmonar severa difusa. En la terapia combinada ON + surfactante incrementa el número de alveolos reclutados lo que condiciona una falsa proporción de oxigenación por disminución de la velocidad del FSP a estos sitios y a la falta de actividad vasodilatadora del ON. Los resultados no son aún bien demostrados, ya que se continua en investigación actualmente. <sup>32-33</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Han observado Zayek y Wilde en 1993 mediante estudios realizados en obtener experiencia con ON inhalado que se presenta como complicación de toxicidad y mayor daño pulmonar ante la exposición en mas de 30 m del ON .Esto condiciona mayor tiempo de circulación de la metahemoglobina con incremento en su concentración en los neonatos causando incremento en el riesgo de mortalidad y daño irreversible pulmonar.<sup>25,27,43</sup>

El uso de ON inhalado por mas de 30 minutos y 80 ppm en cada exposición puede causar daño traqueobronquial seguida de disrupción endotelial pulmonar severa, además de hipotensión con incremento de consumo de oxígeno.<sup>43,49</sup>

Skimming en 1997 realiza estudios con respecto a la efectividad y a la adecuada dosis de ON para favorecer una mejor oxigenación alveolar y perfusión capilar pulmonar, así mismo disminuir el índice de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos de pretérmino, a dosis de ON inhalado de 5 ppm y una ventilación convencional al 50% de oxígeno.

#### OXIGENACIÓN DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA

Buscando alternativas adaptables al común de los casos más recientes surgió el oxigenador de membrana extracorpórea, el cual es complicado, costoso, requiere personal altamente entrenado y cuyos resultados hasta el momento han sido inconsistentes. Se considera que el uso de la ventilación por membrana extracorpórea (OMEC) es con el objetivo de mantener la presión arterial sistémica adecuada en los casos de disfunción en la contractilidad cardiaca, a incapacidad para mantener una adecuada oxigenación tisular y orgánica, la necesidad de mantener una alcalosis extrema y el alto fracaso en la ventilación oscilatoria de alta frecuencia.<sup>50</sup>

En el uso de este método de ventilación es conveniente si el síndrome es severo y con alta probabilidad de muerte del neonato. El índice de mortalidad con OMEC se ha reportado del 12 al 50%, sin embargo en estudios recientes se han reportado hasta el 85% de sobrevivencia en HPPRN severa y, con una morbilidad en 10 al 45% y la resolución espontánea en estas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

condiciones podría ocurrir desde las primeras 36 h hasta varias semanas después del nacimiento.<sup>52-54.</sup>

La ECMO es un método considerado para mantener la presión arterial sistémica al mejorar la disfunción de la contractilidad cardiaca y así mantener una adecuada oxigenación, cuando existe la necesidad de alcalinizar de forma extrema y altos parámetros en la ventilación convencional

La ECMO mejora la supervivencia hasta 85% de los niños con HPPRN, asociada al índice de morbilidad del 10-45 % de los pacientes, puede ocurrir recuperación espontánea dentro de las primeras 36 hrs después del estado severa después del nacimiento, la supervivencia de estos pacientes se relaciona con la asociación de anomalías en la circulación sanguínea sistémica o patologías congénitas reportándose hasta 63% de los pacientes, evita significativamente la presencia de secuelas en el neurodesarrollo en pacientes con HPPRN. Cuando otras terapias han fallado se inicia con ECMO

La ECMO es un método considerado para mantener la presión arterial sistémica al mejorar la disfunción de la contractilidad cardiaca y así mantener una adecuada oxigenación, cuando existe la necesidad de alcalinizar de forma extrema y altos parámetros en la ventilación convencional

La ECMO es un método considerado para mantener la presión arterial sistémica al mejorar la disfunción de la contractilidad cardiaca y así mantener una adecuada oxigenación, cuando existe la necesidad de alcalinizar de forma extrema y altos parámetros en la ventilación convencional

La ECMO mejora la supervivencia hasta 85% de los niños con HPPRN, asociada al índice de morbilidad del 10-45 % de los pacientes, puede ocurrir recuperación espontánea dentro de las primeras 36 hrs después del estado severa después del nacimiento, la supervivencia de estos pacientes se relaciona con la asociación de anomalías en la circulación sanguínea sistémica o patologías congénitas reportándose hasta 63% de los pacientes, evita

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

significativamente la presencia de secuelas en el neurodesarrollo en pacientes con HPPRN. Cuando otras terapias han fallado se inicia con ECMO

La ECMO es un método considerado para mantener la presión arterial sistémica al mejorar la disfunción de la contractilidad cardíaca y así mantener una adecuada oxigenación, cuando existe la necesidad de alcalinizar de forma extrema y altos parámetros en la ventilación convencional

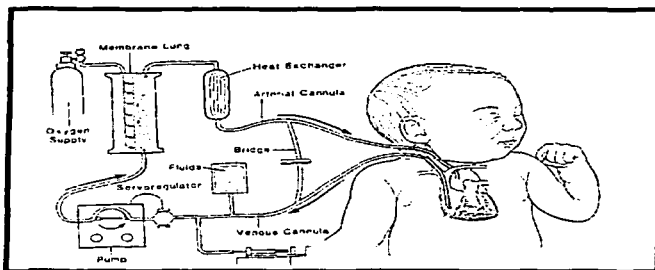


FIGURA 4 DIAGRAMA DE OMECE (Kinsella R.S, McCurrin , J Pediatr,1994)

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE OMECE

##### INCLUSION

- Insuficiencia respiratoria o cardíaca progresiva con tratamiento
- RN con peso mayor de 2 Kg y mayor de 34 SDG
- Enfermedad pulmonar o cardíaca reversible

## EXCLUSION

- Hemorragia intracraneal
- Discracias sanguíneas sin respuesta terapéutica
- Falla orgánica múltiple irreversible
- Cromosopatías o síndrome asociado con alta mortalidad o mal pronóstico en neurodesarrollo

## TERAPIAS COMBINADAS

### OXIDO NITRICO Y SUSTANCIA SURFACTANTE

Desde la introducción del surfactante y oxígeno en las terapias neonatales, el índice de mortalidad en nuestros neonatos ha disminuido considerablemente principalmente el recién nacidos de pretérmino con distrés respiratorio severo. Sin embargo, por el inadecuado manejo en la ventilación no se reporta la efectividad significativa de esta terapéutica. <sup>55-58</sup>

### VENTILACIÓN Y SUSTANCIA SURFACTANTE

La ventilación convencional, asociada a la administración de sustancia surfactante, sedantes y relajantes han resultado significativamente como una terapéutica mixta adecuada, ya que funcionan como soportes de la circulación sistémica que mejora inotrópicamente las presiones pulmonares y cardíacas en los recién nacidos severamente dañados.

Se ha demostrado la utilidad como método de tratamiento en combinación con ON siendo de gran utilidad en HPPRN asociado a otro defecto congénito tanto diafragmático como cardíaco.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Ante una disfunción multiorgánica o bien defectos cardiacos complejos de difícil control se tendrá la necesidad de cambiar la VOAF por OMEC para disminuir la hipercapnia. <sup>49,55-58</sup>

### PRONÓSTICO

Los estudios más recientes reportan que la terapéutica con ON para neonatos con hipertensión arterial pulmonar persistente requiere de un tiempo prolongado para estabilizar al paciente con sus riesgos mortales latentes. <sup>59,60</sup>

La mortalidad global permanece elevada. Sin embargo, se describe un importante descenso de la mortalidad de los casos disgnósticados y tratados temprana y efectivamente. Las cifras de mortalidad oscilan entre 20-50%. Es de esperar que con el mejor conocimiento de este síndrome no sólo no se lo sobrediagnostique, si no que se traten rápidamente aquellos recién nacidos con diagnostico preciso de HPPRN, mejorando así la morbilidad y mortalidad. Sin embrago algunos recién nacidos con HPPRN seguirán siendo intratables. En un estudio anatomopatológico de niños con HPPRN se observó que el 90% de los fallecidos tenían extensión de la musculatura hasta pequeñas arterias y un importante aumento del grosor de la capa media de las arterias intraacinares. Todos estos son signos de hipoxia muy prolongada (in útero). Estos hallazgos si son severos, son irreversibles e incompatibles con la vida y estos son los recién nacidos que seguirán siendo muy difíciles de tratar.

En relación a la morbilidad y secuelas alejadas hay un estudio preliminar que no demuestra efectos adversos o complicaciones en los niños que tuvieron este síndrome y que fueron tratados con hiperventilaci(ón).

En casos manejados con ECMO la supervivencia de los neonatos disminuye debido al alto costo y las complicaciones del procedimiento, No obstante ha existido la necesidad de combinar terapéuticas para mejorar perfusión pulmonar y evitar incremento de constantes dependientes que causen aún mayor daño pulmonar. <sup>14,21</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Ortega F R, Bouchet Q W., Hipertensión pulmonar en el recién nacido. Rev. Mex Pericultura Pediatría; 1995. 2:136-41.
- 2) Sansone E MD. Newborn Respiratory Care. 1a ed: USA: Brundy; 1996:p. 87-92.
- 3) Avroy A, Fannaroff K.M., Asistencia del recién nacido de alto riesgo. 2a ed, Seattle, California: Panamericana; 1992.p. 101-6.
- 4) Sola A, Urman J. Cuidados Intensivos Neonatales, 5a ed: Científica Interamericana S.A; 1994.p.147-89.
- 5) Avery A, Fanaroff M R. Neonatal Perinatal Medicine. 4a ed: Morby; 1987.p. 604-44. .
- 6) Avery G B. Neonatology. 3ª ed: Panamericana; 1990:434-6.
- 7) Avery M.E, Taeccsch S .Diseases of the Newborn. 4a ed: Saunders.USA; 1984:101-18.
- 8) Hjalmarson OM. Epidemiology and classification of actue neonatal respiratory disorders Act Paediatr Scand 1992; 70::773-83.
- 9) Barrera RF, González MT. Displasia Broncopulmonar. Rev Perinatol 1997;12::2-6..
- 10) Benatar OP, Silverman AA. Archives of disease in childhood fetal and neonatal edition, Pulmonary hipertensión in infants with chronic lung disease:non-invasive evaluation and short term effect of oxygen treatmen. Arch Pediatr1995;72::14F-19F..
- 11) Walther PR, Benders NB, Leighton WS, Early changes in the neonatal circulatory transition...J Pediatr 1993;123:625-32.
- 12) Warren J H, Higenbottam T E, Sheet C S. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. J Pediatr 1998; 1:1-19..
- 13) Da Costa DE, Nair AK. Steroids in fall term infants with respiratory failiure and pulmonary hypertension due to meconium aspiration syndrome. Eur J. Pediatr 2001::180:150-3.

- 14) Yeh W V, Lin W L. Pulmonary inflammation in the development of pulmonary hypertension in newborn with meconium aspiration syndrome (MAS). *Pediatr pulmonol suplement*. 1999; 48: 205-8.
- 15) Kinsella J N, Neish S I, Shaffere E A. Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1995; 126:853-64.
- 16) Nippon R H. Controversias ewn diagnóstico de Hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido. *Act Pediatr* 2001::59:1203-9.
- 17) Abman S H, Kinsella J N, Sheffere E A. New developments in the pathogenesis and treatmen of neonatal pulmonary hypertension. *Pediatr pulmonol* 1999;18::201-4..
- 18) Walther , Benders, Leighton , . Pulmonary hypertension in premature neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* . 1992, 90(6):899-904.
- 19) Lewis J. Rubin Cellular and molecular mechanisms responsible for the pathogenesis of primary hypertension. *Pediatric pulmonary supplement* 1999, 18:194-197.
- 20) Mani, Sayegh, Brunelle, . Imaging of lung vascularization and perfusion in children . *Pediatric pulmonology supplement*, 1999,18:198-200.
- 21) Rosenberg , Kennaugh , Koppenhafer, . Elevated immunoreactive endotelin-1 levels in newborn infants with persistent pulmonary hypertension , *J. P-diatr* 1993 , 123:109-114.
- 22) Geggel R., Inhalational nitric oxide: a selective pulmonary vasodilatador for treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn, *J. Pediatr* , 1993:13:76-9.
- 23) Kochanek.,Zaritsky, Nefedipine in the treatmen of a child with pulmonary hypertension associated with severe Bronchopulmonary Dysplasia, *Clinical Experiences* , 1989 , 25(4) :214-216.
- 24) Jonhson , Beekman , Kostyshak , et al ,Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in children with Bronchopulmonary Dysplasia and pulmonary hypertension. *Pediatric Research* .1991, 29(5):500-503.

- 25) Soukka, Vinikka, Kaapa, Involvement of tromboxane A2 and prostacyclin in the early pulmonary hypertension after porcine meconium aspiration , Pediatric research 1998,44(6):838-842.
- 26) Philip W. Shaul., Ontogeny of nitric oxide in the pulmonary vasculature, Seminars in Perinatology ,1997, 21(5):381-392.
- 27) J.F.L MD. , Controversies in management of persistent pulmonary hypertension of the newborn , Pediatrics ,Comentary,1994,94(3):307-309.
- 28) Philip . Finer . Barrington, Chan, Nitric oxide reverses acude hypoxic pulmonary hypertension in the newborn piglet, Pediatric Research,1994 . 35(1):15-19..
- 29) Waites , Crouse ,Philips , et al. , Ureaplasma pneumoniae and sepsis associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn, Pediatrics,1989, 83(1):79-85
- 30) Goodman, Perkin . Annas ,et al. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia, Fetal and Neonatal Medicine 1988, 112:67.
- 31) Zayek, Wild, Morin,Effect of nitric oxide on the survival rate and incidence of lung injury in newborn lambs with persistent pulmonary hypertension . Fetal and neonatal medicine,1993 , 123:947-952.
- 32) Finer, Barrington. Nitric oxide in respiratory failure in the newborn infant, Seminars in Perinatology, 1997, 21(5):426-440.
- 33) Day, Lynch, White, Ward, Acute response to inhaled nitric oxide in newborns with respiratory failure and pulmonary hypertension , , Pediatrics, 1996 , 98(4):698-705.
- 34) Mark, Varon The hemodynamic derangements in sepsis – implications for treatment strategies. Chest ,1998 , 114:854-860
- 35) Yamaguch T, Takase, A prospective clinical study on inhaled nitric therapy for neonates in Japan, Pediatr Int, 2001 ,20(5): 124-28.



- 36) Young J., Sear J. Valvini E., Kinetic of metaemoglobin and serum nitrogen oxide production during inhalation of nitric oxide in volunteers . Br J. Anesthe . 1996: 76:652-6.
- 37) Rosenberg, Kennaugh, Moreland, et al. , Longitudinal follow-up of a cohort of newborn infants treated with inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hipertensión, Journal Pediatrics, 1997, 131:70-5.
- 38) Nakagawa, Morris, Gómez, et al. , Dose response to inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension and acude respiratory distress syndrome , Journal Pediatrics 1997, 131:63-9.
- 39) Abman, Inhalational nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. , Pediatrics,1993 , 91(5): 997-999.
- 40) Goldman, Taske, Haworth, et al. , Four patterns of response to inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn, Pediatrics,1996, 98(4):706-713..
- 41) Abman, Kinsella, Schaffer, Wilkening , et al, Experience and Reason . Inhaled nitric oxide in the management of a premature Newborn with severe respiratory distress and pulmonary hypertension , Am Aca Pediatri,1993 , ,edition limited: 606-609.
- 42) Zayek, Cleveland, Morin, Treatment of persistent pulmonary hypertension in the newborn lamb by inhaled nitric oxide . Fetal and Neonatal Medicine, 1993, 122:743-50.
- 43) Hallman , Bry , Nitric oxide and lung surfactant, Seminars in Perinatology,1996 ,20(3):173-185.
- 44) Garcia y Otero A., Garcia G. F., Frutos R. E. y cols. Uso del oxido nítrico en la valoración de la hipertensión arterial pulmonar, Arch Inst Cardiol Mex, 1998 68(5):426-30.
- 45) Dayr R., Lynch J., Shaddy R., Orsmond G., Pulmonary vasodilatory effects of 12 and 60 parts per million inhaled nitric oxide in children with ventricular septal defect .Am J. Cardiol 1995, 75:196-8.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 46) Miller O., 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, 106:487-94.
- 47) Wesel D. Adataia I., Thompson J., Delivery and monitoring of inhaled nitric oxide as a therapy for pulmonary hypertension, Crit Care Med 1994: 22:930-8.
- 48) Winberg P., Lundell B., Effect of inhaled nitric oxide on raised pulmonary vascular resistance in children with congenital heart disease, Br Heart J. 1994 71:283-56.
- 49) Kinsella J. Neish S., Shaffer E. Clinical responses to prolonged treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with low doses of inhaled nitric oxide. J. Pediatr, 1993:123:103-8.
- 50) Kinsella, Steven Dunbar, et al, Clinical responses to prolonged treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with low doses of inhaled nitric oxide, Journal Pediatrics, 1993, 123:103-108.
- 51) Walsh-Sukys, Cornell, et al, Treatment of persistent pulmonary hypertension of the Newborn without hyperventilation: An assessment of diffusion of innovation, Pediatrics. 1994, 94(3):303-306.
- 52) Kinsella, Truag, Walsb, et al, Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn, Journal Pediatric. 1997, 131:55-6.
- 53) Bruckheimer, Eidelman, Persistent pulmonary hypertension and ECMO, Pediatric, Comentary. 1990, 86(5):809-10.
- 54) Martorelli, Arce, et al, Ventilación de alta frecuencia oscilatoria :manejo de dos neonatos con membrana hialina e hipertensión arterial pulmonar grave, Revista Mexicana de Pediatría. 1998, 65(2) :68-73.
- 55) Kinsella, McCurnin, Kevin, et al, Cardiac performance in ECMO candidates : Ecocardiographic predictors for ECMO, J Pediatr Surg. 1992, 27(1) :44-47.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 56) Finer, Phillip, Kamastrs, et al, Inhaled nitric oxide in infants referred for extracorporeal membrane oxygenation: Dose response, *Jl Pediatr* 1994 124:302-308
- 57) Rescorla ,West, Vane , et al ,Pulmonary hypertension in neonatal cystic lung disease: survival following lobectomy and ECMO in two cases, *Journal of Pediatrics Surgery*,1990 ,25(10):1054-1056.
- 58) Cochrane Database Syst Rev 2001 CD 000 399. Nitric Oxide for respiratory failure in infants born at or near term ( Cochrane Review)
- 59) Goothebegg, Edberg KE, Tany SF, Residual pulmonary hypertension in children after treatment with inhaled nitric oxide: a follow up study regarding cardiopulmonary and neurological symptoms, *Acta Pediatr* , 2000 :89(12):1414-9.
- 60) Southgate NM, Annibaie Dd, International experience with trisomy 21 infants placed on extracorporeal membrane oxygenation, *Pediatrics* , 2001: 107(3):548-52..

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN