



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**EXPERIENCIA EN EL USO DE OXIDO NÍTRICO
INHALADO EN LA UNIDAD DE TERAPIA
INTENSIVA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

**MEDICINA DEL ENFERMO
PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO**

PRESENTA:

Dr Joel Eduardo Pazmiño Duarte



**DIRECTOR DE TESIS
Dr Víctor Olivar López**

HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Agosto 2007



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.

AGRADECIMIENTOS

A MI ESPOSA Y A MIS HIJOS: Quienes me han permitido tomarles parte de su tiempo para que pueda realizar mis estudios, y además me han brindado su amor, comprensión y apoyo en todas mis actividades.

A MIS COMPAÑEROS: Que me han brindado su amistad incondicional desde el inicio de nuestra subespecialidad y con quienes viví momentos que quedarán grabados en mi memoria.

A MIS MAESTROS: Que me han enseñado todo lo que desconocía de esta especialidad y a quienes merecen todo mi respeto y reconocimiento por haber sembrado la semilla de lo que ahora soy.

INDICE

	Páginas
Resumen.....	1
Antecedentes.....	3
Justificación.....	8
Objetivos.....	10
Material y Métodos.....	11
Resultados.....	15
Discusión.....	27
Conclusiones.....	31
Referencias.....	32
Anexos.....	35

RESUMEN

El primer reporte del uso del Oxido Nítrico (ON) inhalado en humanos fue en adultos con hipertensión pulmonar primaria. Pepke-Zaba y cols. Mostraron que 40 partes por millón (ppm) de ON en aire, disminuían la resistencia vascular pulmonar, sin cambios en la resistencia vascular sistémica.

En Diciembre de 1999 la US Food and Drug Administration (FDA) aprobó la administración inhalatoria de ON para el tratamiento de neonatos de mas de 34 semanas con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada con evidencia ecocardiográfica o clínica de hipertensión pulmonar donde se mejora la oxigenación y reduce la necesidad de oxigenación de membrana extracorpórea.

El ON inhalado ha sido utilizado para mejorar la oxigenación, inflamación, hipertensión pulmonar, edema y permeabilidad capilar en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA).

Rossaint y cols. Fueron los primeros en demostrar que el ON inhalado en pacientes adultos con SDRA, disminuía los cortos-circuitos intrapulmonares y mejoraba la oxigenación arterial. Abman y cols. En 1994 describió los efectos beneficiosos del ON inhalado en la oxigenación, hipertensión pulmonar e índice cardiaco en niños con SDRA.

El ON inhalado también ha mostrado beneficios en niños posoperados de cardiopatías congénitas que desarrollan hipertensión pulmonar. Existen otros estudios en los que se ha utilizado el ON inhalado en recién nacidos con hernia diafragmática e hipertensión pulmonar, utilizando dosis de hasta 80 ppm.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿ Cual es la sobrevida, tiempo de estancia, cambios de la oxigenación y efectos adversos de los niños que reciben ONi en la terapia intensiva pediátrica?

OBJETIVOS

- Describir la experiencia con el uso de oxido nítrico inhalado en la unidad de terapia intensiva pediátrica del HIMFG
- Conocer la sobrevida, diagnósticos, tiempo de estancia, cambios en la oxigenación y efectos adversos en los niños que reciben ON inhalado en la unidad de terapia intensiva pediátrica.

TIPO DE ESTUDIO:

- Descriptivo
- Observacional

MATERIAL Y METODOS:

Se analizaron los datos de los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva pediátrica médica y quirúrgica de Julio del 2006 hasta Junio del 2007, y que recibieron como tratamiento Oxido Nítrico inhalado. Analizándolos con pruebas de estadística descriptiva y pruebas no paramétricas.

JUSTIFICACION:

Existen múltiples estudios en los que se ha utilizado ON inhalado como tratamiento en niños, pero solo en algunos se ha demostrado su beneficio. En la unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del HIMFG, el ON inhalado recientemente se a utilizado de manera rutinaria, por lo que debemos conocer la experiencia con su uso

RESULTADOS:

Durante el periodo de 1 año, se incluyeron a 17 pacientes que recibieron tratamiento con Oxido Nítrico inhalado en la unidad de terapia intensiva médica y quirúrgica, de los cuales 9 (52.9%) fueron del sexo masculino, y 8 (47.1%) del sexo femenino.

Dentro de los diagnósticos que llevaron a hipertensión pulmonar, por el cual se utilizó el Oxido Nítrico inhalado se encontraron que 6 pacientes (35.3%) tuvieron alguna cardiopatía congénita, 5 pacientes (29.4%) con neumonía, otros 5 pacientes (29.4%) con SDRA y solo un paciente (5.9%) tuvo el diagnóstico de hernia diafragmática.

Una vez cumplido el criterio de ingreso se inició manejo con ON. La dosis inicial fue de 10 ppm en algunos pacientes y 20 ppm en otros. Progresivamente se fue incrementando la dosis hasta alcanzar una dosis ideal, que en algunos pacientes llegó a ser de hasta 40 ppm, con una media de 28.53 ppm y una mediana de 30 ppm con una DE de 8.24 ppm.

Para valorar la utilidad del tratamiento se consideraron la paO₂, el índice de Oxigenación y el índice de kirby, como evidencia de respuesta en la oxigenación arterial. No se encontró significancia cuando se compararon las mediciones basales con respecto a la hora de iniciado el tratamiento y las cifras encontradas durante las primeras 24 hrs.

Sin embargo si se encontró significancia en estos tres parámetros cuando se compararon el grupo de sobrevivientes con el de fallecidos, únicamente en la primera hora de haber iniciado el tratamiento, no así en las 24 horas de haber iniciado el tratamiento (índice de oxigenación con un valor de p de 0.002, en la PaO₂ con un valor de p de 0.02 y en el kirby con un valor de p de 0.008 con la prueba estadística no paramétrica de U de Mann-Whitney).

En cuanto a los diagnósticos por el cual se inició el Oxido Nítrico, comparando el índice de oxigenación, PaO₂ y Kirby, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ninguna de ellas.

ANTECEDENTES

El Oxido Nítrico fue identificado como vasodilatador, conocido como “factor relajante derivado del endotelio vascular”. Se forma de la conversión de L-arginina, vía de la célula endotelial calcio dependiente, por medio de la enzima oxido nítrico sintetasa, y entonces se difunde cruzando la membrana celular para activar la guanilato ciclasa. Esta enzima induce formación de guanosine 3` 5` monofosfato, causando relajación del músculo vascular y bronquial, y vasodilatación de los vasos sanguíneos. (1,2,3,4,6,11,12)

El ON es una molécula lipofílica de bajo peso molecular que tiene un rápido inicio de acción y muy corta vida media intravascular. El ON es rápidamente inactivado en la sangre por la unión a la oxihemoglobina rica en hierro, para formar metahemoglobina y nitrato, o se une al oxígeno para formar nitrito. La metahemoglobina es reducida por la metahemoglobina reductasa a su forma transportadora de oxígeno y los nitritos y nitratos son excretados en la orina. (2,3)

Se ha observado que el ON intrínseco produce la relajación de las células del músculo liso vascular y el ON inhalado ha mostrado ser un efectivo vasodilatador pulmonar selectivo con mínimos efectos sistémicos. En 1980 Furchgott y Zawadzki demostraron que el efecto vasodilatador de la acetilcolina requiere la integridad del endotelio, llevando a estos investigadores a proponer la existencia de un factor relajante derivado del endotelio. Palmer y asociados posteriormente probaron que el factor relajante propuesto por Furchgott y Zawadzki fue de hecho el ON, el cual se produce por el endotelio vascular normal. (3)

El Oxido Nítrico existe en forma gaseosa, el cual llevó a la especulación en 1980 de que el ON inhalado podría funcionar como un vasodilatador pulmonar. Debido a su corta vida media intravascular, se pensó que el ON inhalado podría tener efectos vasculares sistémicos limitados. (3)

El Oxido nítrico ha sido reconocido como un desecho industrial y de los cigarrillos por muchos años, pero ahora se conoce que actúa como un segundo mensajero en muchas reacciones fisiológicas del cuerpo, entre ellas lo que ya se ha mencionado con anterioridad y además como un neurotransmisor, en la función inmune y en la agregación plaquetaria. El ON tiene unas 1500 veces mayor afinidad por la hemoglobina que el Monóxido de Carbono (CO) y se une 5 a 20 veces más rápidamente que el oxígeno. (4)

El primer reporte del uso del ON inhalado en humanos fue en adultos con hipertensión pulmonar primaria. Pepke-Zaba y cols. Mostraron que 40 partes por millón (ppm) de ON en aire, disminuyen la resistencia vascular pulmonar, sin cambios en la resistencia vascular sistémica. (3)

El alto flujo sanguíneo pulmonar, el incremento de el estrés y fuerzas de choque en la vasculatura pulmonar pueden llevar a disfunción del mismo endotelio vascular pulmonar. La disfunción del endotelio puede ocurrir después del uso del bypass cardiopulmonar, y esta disfunción puede contribuir a la hipertensión pulmonar posoperatoria. Este fenómeno fue demostrado en un estudio por Wessel y asociados, quienes mostraron que la acetilcolina, un vasodilatador dependiente del endotelio, disminuyó la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar en los pacientes preoperados, pero falló como un vasodilatador pulmonar después del bypass

cardiopulmonar. La lesión endotelial puede ocurrir durante el bypass cardiopulmonar como el resultado de microembolización, isquemia, o leucosequestro.

El ON inhalado ha mostrado disminuir la resistencia vascular pulmonar en los periodos pre y posoperatorio en pacientes con enfermedad cardíaca congénita e hipertensión pulmonar. (3,18)

Los efectos vasodilatadores pulmonares del ON se ha demostrado con concentraciones tan bajas como 0.8 ppm; sin embargo, muchos investigadores han observado respuesta al ON con concentraciones entre 2 y 80 ppm. (3,17)

El papel diagnóstico y terapéutico del ON inhalado ofrece alternativas adicionales y beneficios para pacientes con hipertensión pulmonar, particularmente en la etapa postoperatoria. (3)

En Diciembre de 1999 la US Food and Drug Administration (FDA) aprobó la administración inhalatoria de ON para el tratamiento de neonatos de más de 34 semanas con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada con evidencia ecocardiográfica o clínica de hipertensión pulmonar donde se mejora la oxigenación y reduce la necesidad de oxigenación de membrana extracorpórea. (5)

El efecto benéfico del ON inhalado en la relación ventilación/perfusión puede durar menos de 4 días en el adulto con SDRA, mientras que en pacientes con hipertensión pulmonar y falla ventricular derecha puede tardar más de 1 semana. (11)

El dióxido de nitrógeno y la metahemoglobinemia son los principales tóxicos conocidos del ON. El dióxido de nitrógeno es un producto de la fermentación y es ampliamente conocido que causa la enfermedad de Filler, la cual es un síndrome de

edema pulmonar, hemorragia y bronquiolitis obliterante. Los niveles de dióxido de nitrógeno deben ser monitorizados continuamente durante la administración del ON y debe de mantenerse en menos de 1 ppm. (4)

La excesiva producción de metahemoglobina, en la cual la oxihemoglobina es oxidada por el ON, produciendo nitrato, limita la aplicación crónica de altas dosis (> 40 ppm). La provocación de grandes efectos cardiovasculares sistémicas, como los cambios en la presión sanguínea o frecuencia cardíaca, es atribuida a su destrucción por la oxihemoglobina del ON bioactivo residual que entra a la circulación pulmonar. (5,19)

El ON inhalado ha sido utilizado para mejorar la oxigenación, inflamación, hipertensión pulmonar, edema y permeabilidad capilar en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA). (7,13,14,15)

Rossaint y cols. Fueron los primeros en demostrar que el ON inhalado en pacientes adultos con SDRA, disminuía los cortos-circuitos intrapulmonares y mejoraba la oxigenación arterial. Abman y cols. En 1994 describió los efectos benéficos del ON inhalado en la oxigenación, hipertensión pulmonar e índice cardíaco en niños con SDRA. (7,16)

En un meta-análisis desarrollado en el 2006, en donde se revisó los efectos del óxido nítrico en la oxigenación y mortalidad en lesión aguda pulmonar, se encontró que no había efectos significativos en la mortalidad hospitalaria con uso de óxido nítrico; tampoco se encontró disminución en la duración de la ventilación. (8)

El grupo de estudio de Oxido Nítrico inhalado Neonatal realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado y multicéntrico para determinar que el Oxido

Nítrico inhalado en recién nacidos de término o casi de término con hernia diafragmática congénita podría reducir la ocurrencia de muerte y/o inicio de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Los pacientes recibieron tratamiento con 20 ppm de ON u oxígeno al 100% como control. Los recién nacidos con poca respuesta a 20 ppm de ON después de 30 minutos fueron evaluados con 80 ppm sin un estudio control. Dentro de los resultados, no se encontró reducción significativa en el índice de oxigenación asociado con el tratamiento con ON inhalado y no se redujo la necesidad de ECMO o muerte. (9)

La administración del ON debe incluir lo siguiente: 1.-un tanque calibrado de ON que no exceda de 1000 ppm, 2.-un sistema de liberación, 3.-mínima contaminación del medio ambiente por filtración exhaustiva de los gases, 4.- monitorización continua o frecuente de las concentraciones del ON y del dióxido de nitrógeno por medio de un analizador electroquímico, 5.- medición periódica de los niveles de metahemoglobina y 6.- las concentraciones más bajas y efectivas del ON. (4,20)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Cual es la sobrevivencia, tiempo de estancia, cambios de la oxigenación y efectos adversos de los niños que reciben ONi en la terapia intensiva pediátrica?

JUSTIFICACION:

Existen múltiples estudios en los que se ha utilizado ON inhalado como tratamiento en niños, pero solo en algunos se ha demostrado su beneficio.

En 1999 la FDA dio una aprobación limitada del ON inhalado ya que se mostraron beneficios clínicos solo en 2 estudios realizados.(5)

Varios estudios no controlados sobre el óxido nítrico inhalado en la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda, han demostrado mejoría transitoria en la oxigenación.
(1)

En un meta-análisis que incluyó 5 estudios realizados en niños y adultos, se encontró que había mejoría transitoria en la oxigenación con el ON inhalado, y no tuvo efecto estadísticamente significativo sobre la mortalidad por insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda. (1)

La asociación de enfermedad cardiaca congénita, con hipertensión pulmonar ha sido bien reconocida, esto como resultado de remodelación vascular en respuesta al flujo sanguíneo pulmonar aumentado y/o a la obstrucción venosa pulmonar. Aunque la cirugía correctiva temprana ha reducido la incidencia de crisis hipertensiva pulmonar postoperatoria para algunas lesiones como lo es la comunicación interauricular, la hipertensión pulmonar sigue siendo una complicación postoperatoria significativa que influye en la morbilidad y mortalidad. (3)

En algunos estudios se ha mostrado una mejoría en la oxigenación con la administración temprana de ON inhalada en niños con SDRA, también disminuyó la mortalidad; quedando igual el tiempo de estancia y de ventilación mecánica. (2)

En otro estudio realizado en el 2006 por Angus y colaboradores, encontraron que el Oxido Nítrico inhalado a 5 ppm no tuvo efecto sobre la sobrevivencia y calidad de vida en adultos con SDRA. (10)

Los protocolos comunes que se han utilizado en niños, involucran la inhalación del gas entre 5 y 40 ppm durante horas a pocos días, bajo condiciones de alto flujo, diseñado para minimizar la reacción del ON con el oxígeno y la formación de la relativa toxicidad de Oxido nitroso (ON_2). (5)

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se ha utilizado con anterioridad el Oxido Nítrico inhalado pero de forma esporádica y sin un protocolo bien establecido. A partir de Julio del 2006 se ha utilizado en forma el Oxido Nítrico y se ha empezado a utilizar en algunos pacientes en el área de terapia intensiva pediátrica, sin contar con registros de su uso en tiempos anteriores, ni estudios que muestren cuales han sido los resultados con su utilización.

OBJETIVO GENERAL:

- Describir la experiencia con el uso de oxido nítrico inhalado en la unidad de terapia intensiva pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Conocer los diagnósticos de indicación de uso del Oxido Nítrico en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.
- Describir la sobrevivencia de los pacientes que reciben Oxido Nítrico en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.
- Describir los cambios en la oxigenación con el uso de Oxido Nítrico Inhalado en los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica
- Describir los efectos adversos con el uso de Oxido Nítrico Inhalado en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

MATERIAL Y METODOS:

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio descriptivo y prospectivo.

LIMITE DE ESPACIO.

Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, Médica y Quirúrgica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Se captaron los datos de todos los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva médica y quirúrgica, y que recibieron tratamiento con Oxido Nítrico Inhalado, llenando la hoja de recolección de datos previamente elaborada, en la que se incluyeron las siguientes variables: diagnóstico de indicación del Oxido Nítrico, el tiempo de estancia en la unidad, la edad de los pacientes, el sexo, los parámetros ventilatorios previos y posteriores al uso de Oxido Nítrico, los índices de Oxigenación, PaO₂, y Kirby (relación de PaO₂ / FIO₂), tiempo de utilización de óxido nítrico, presión arterial pulmonar medida por ecocardiografía y valores de metahemoglobina.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se analizaron los datos de todos los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva pediátrica médica y quirúrgica del 1º de Julio del 2006 hasta el 30 de Junio del 2007,

Con diagnóstico corroborado o de sospecha de hipertensión arterial pulmonar .

CRITERIOS DE EXCLUSION

Expediente clínico incompleto

ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizó análisis estadístico mediante estadística descriptiva, pruebas no paramétricas para la comparación de variables independientes (ANOVA, Kruskal – Wallis, y u de Mann Whitney).

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
SEXO	Distinción de acuerdo a las características fenotípicas	Cualitativa dicotómica Masculino o Femenino
EDAD	Número de meses cumplidos desde el nacimiento hasta el momento de recibir Oxido Nítrico Inhalado	Cuantitativa discreta
SALA DE INGRESO	Sala del Hospital en donde el paciente fue encamado y recibió el Oxido Nítrico: <ul style="list-style-type: none">- Terapia Intensiva Médica- Terapia Intensiva Quirúrgica	Cualitativa dicotómica
DIAS DE ESTANCIA	Número de días contados desde el ingreso a la unidad de terapia intensiva hasta su alta de la misma	Cuantitativa continua
INDICACIÓN DEL USO DE OXIDO NITRICO	Patología por la cual se produjo hipertensión pulmonar y se decidió el inicio de Oxido Nítrico inhalado, agrupándola en tres grupos: 1-Cardiopatía Congénita, 2- Neumonía y 3- SDRA	Cualitativa Discreta

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL
DOSIS DE INICIO DE ON	Partes por millón de Oxido Nítrico con el que se inició el tratamiento del paciente	Cuantitativa discreta
DOSIS MAXIMA DE ON	Dosis mayor en partes por millón de Oxido Nítrico, utilizada en los pacientes	Cuantitativa discreta
DURACION DE ON	Tiempo en horas que fue utilizado el Oxido Nítrico en cada paciente	
PaO₂ PREVIO	Valor de PaO ₂ medido en mmHg previo al inicio de Oxido Nítrico	Cuantitativa discreta
PaO₂ A LA 1ª HORA	Valor de PaO ₂ después de una hora de haber iniciado el Oxido Nítrico	Cuantitativa discreta
PaO₂ A LAS 24h	Valor de PaO ₂ a las 24 horas de haber iniciado el Oxido Nítrico	Cuantitativa discreta
KIRBY PREVIO	Valor del producto de PaO ₂ /FIO ₂ Previo al inicio de Oxido Nítrico	Cuantitativa discreta
KIRBY A LA 1ª HORA	Valor del producto de PaO ₂ /FIO ₂ después de una hora de haber iniciado el Oxido Nítrico	Cuantitativa discreta
KIRBY A LAS 24h	Valor del producto de PaO ₂ /FIO ₂ a las 24 horas de haber iniciado el Oxido Nítrico	Cuantitativa discreta
INDICE DE OXIGENACIÓN PREVIO	Valor del producto de la FIO ₂ por Presión media de las vía aérea entre la PaO ₂ previo al inicio del Oxido Nítrico	Cuantitativa discreta

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL
INDICE DE OXIGENACIÓN A LA 1ª HORA	Valor del producto de la FIO_2 por Presión media de las vía aérea entre la PaO_2 después de una hora inicio del Oxido Nítrico	Cuantitativa discreta
INDICE DE OXIGENACIÓN A LAS 24 h	Valor del producto de la FIO_2 por Presión media de las vía aérea entre la PaO_2 a las 24 horas de haber iniciado el Oxido Nítrico	Cuantitativa discreta
PRESION DE LA ARTERIA PULMONAR PREVIA	Valor de la presión arterial de la pulmonar tomada por Ecocardiograma antes de iniciar el óxido nítrico	Cuantitativa discreta
PRESION DE LA ARTERIA PULMONAR POSTERIOR	Valora de la presión arterial de la pulmonar tomada por Ecocardiograma en las primeras 24 horas posterior al inicio del óxido nítrico	Cuantitativa discreta
METAHEMOGLOBINA PREVIA	Valor de la metahemoglobina Previo al inicio del óxido nítrico	Cuantitativa discreta
METAHEMOGLOBINA A LA 1ª HORA	Valor de la metahemoglobina a la hora de haber iniciado el óxido nítrico	Cuantitativa discreta
METAHEMOGLOBINA A LAS 24 h	Valor de la metahemoglobina a las 24 horas de haber iniciado el oxido nítrico	Cuantitativa discreta
COMPLICACIONES	Eventos ocurridos durante el uso de oxido nítrico y atribuidos por su uso	Cualitativa discreta

RESULTADOS

Durante el periodo de 1 año, se incluyeron a 17 pacientes que recibieron tratamiento con Oxido Nítrico inhalado en la unidad de terapia intensiva médica y quirúrgica, de los cuales 9 (52.9%) fueron del sexo masculino, y 8 (47.1%) del sexo femenino (Ver Gráfico No.1 y Tabla No. 1).

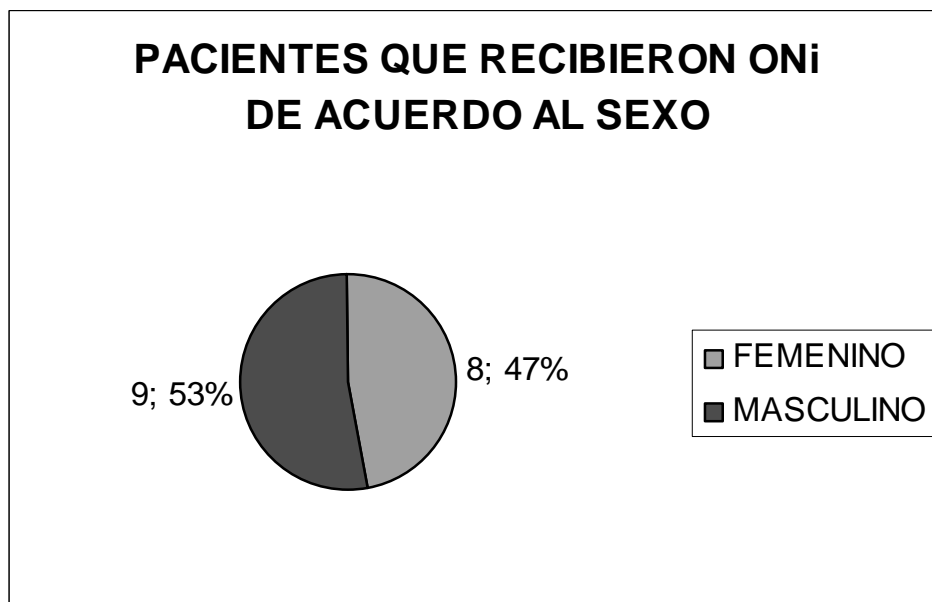


GRAFICO No. 1. Distribución del sexo de los pacientes que recibieron tratamiento con Oxido Nítrico Inhalado

Dentro de los diagnósticos que llevaron a hipertensión pulmonar, por el cual se utilizó el Oxido Nítrico inhalado se encontraron que 6 pacientes (35.3%) tuvieron alguna cardiopatía congénita, 5 pacientes (29.4%) con neumonía, otros 5 pacientes (29.4%) con SDRA y solo un paciente (5.9%) tuvo el diagnóstico de hernia diafragmática (Ver Grafico No.2 y Tabla No. 2)

**PACIENTES QUE RECIBIERON ONi DE
ACUERDO A LOS DIAGNÓSTICOS**

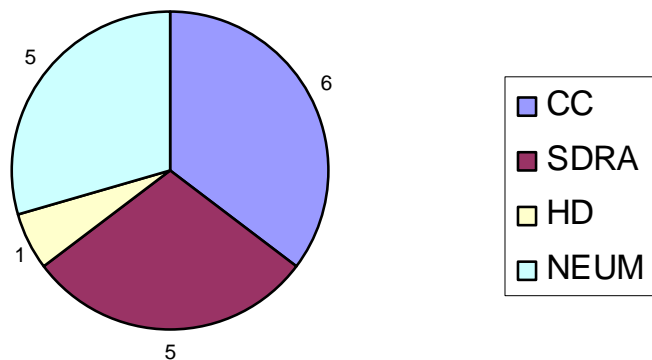


GRAFICO No. 2. Distribución de los pacientes de acuerdo a los diagnósticos por el que se inició el Oxido Nítrico inhalado. CC cardiopatía congénita, SDRA síndrome de dificultad respiratoria aguda, HD Hernia diafragmática, NEUM neumonía.

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Cardiopatía Congénita	6	35,3	35,3	35,3
Hernia Diafragmática	1	5,9	5,9	41,2
Neumonía	5	29,4	29,4	70,6
SDRA	5	29,4	29,4	100,0
Total	17	100,0	100,0	

TABLA No. 1. Frecuencia y porcentaje de los diagnósticos de los pacientes que recibieron Oxido Nítrico Inhalado

La edad media de los pacientes que recibieron el tratamiento con ON inhalado fue de 18.70 meses con una desviación estandar (DE) de 33.26 meses y con una mediana de 6 meses. En relación a los días de estancia en las unidades de terapia intensiva del HIMFG presentó una media de 11.53 días, mediana de 7 días y una DE de 8.25 días, con un rango de 1 a 33 días. (Ver Tabla No. 2)

No. Paciente	Edad en meses	Sexo	Indicación	Días Estancia	Dosis Inicio de ON	Dosis a la 1a Hr de ON	Dosis Máxima de ON	Días de uso de ON	Sobrevida
1	14	M	HAP/CC	7	10	20	40	1	V
2	6	M	SDRA	12	20	24	30	2	M
3	2	F	HAP/CC	14	20	30	35	8	V
4	12	M	HAP/NEU	14	12	20	20	3	M
5	12	M	SDRA	7	10	15	20	7	V
6	0.3	M	HAP/HD	1	20	30	30	1	M
7	1	M	SDRA	5	20	25	40	1	M
8	129	F	HAP/NEU	19	20	20	30	4	V
9	72	M	HAP/CC	7	20	30	30	2	V
10	9	F	SDRA	18	20	20	20	9	V
11	4	M	HAP/CC	7	10	30	40	1	V
12	3	M	HAP/NEU	33	10	20	30	5	V
13	12	F	HAP/NEU	20	20	20	30	1	V
14	3	F	HAP/NEU	19	10	10	10	10	V
15	32	F	SDRA	4	20	25	30	1	M
16	3	F	HAP/CC	4	10	10	20	3	V
17	4	F	HAP/CC	5	20	25	30	2	V
MEDIA	24.7			11.53				3.5	
MEDIANA	4			7	20	20	30	2	
MINIMO	0.3			1	10	10	10	1	
MAXIMO	129			33	20	30	40	10	

TABLA No. 2 Características demográficas de los pacientes ingresados en el estudio. ON Oxido

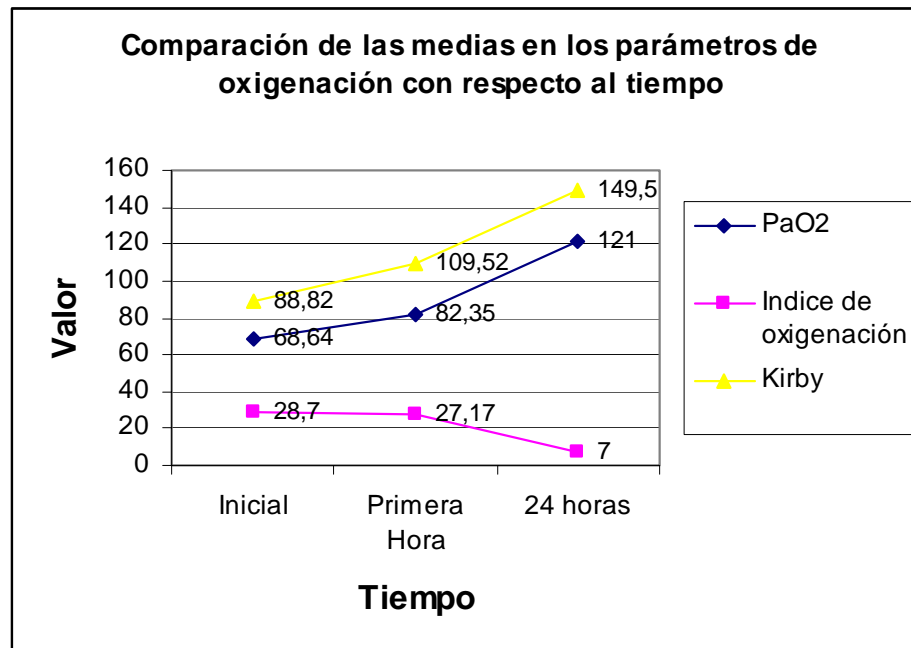
Nítrico, M masculino, F femenino, HAP Hipertensión Arterial Pulmonar, CC

Cardiopatía congénita, SDRA Síndrome de dificultad respiratoria aguda, NEU neumo-

nía, HD Hernia diafragmática, V Vivo, F Fallecido

Una vez cumplido el criterio de ingreso se inició manejo con ON. La dosis inicial fue de 10 ppm en algunos pacientes y 20 ppm en otros. Progresivamente se fue incrementando la dosis hasta alcanzar una dosis ideal, que en algunos pacientes llegó a ser de hasta 40 ppm, con una media de 28.53 ppm y una mediana de 30 ppm con una DE de 8.24 ppm. (Ver Tabla No. 2)

Para valorar la utilidad del tratamiento se consideraron la PaO_2 , el índice de Oxigenación y el índice de kirby, como evidencia de respuesta en la oxigenación arterial. No se encontró significancia cuando se compararon las mediciones basales con respecto a la hora de iniciado el tratamiento y las cifras encontradas durante las primeras 24 hrs. (Ver Gráfica No. 3)



GRAFICA No. 3 Comparación de las medias de la PaO_2 , Índice de Oxigenación y Kirby, basales, en la primera hora y a las 24 horas.

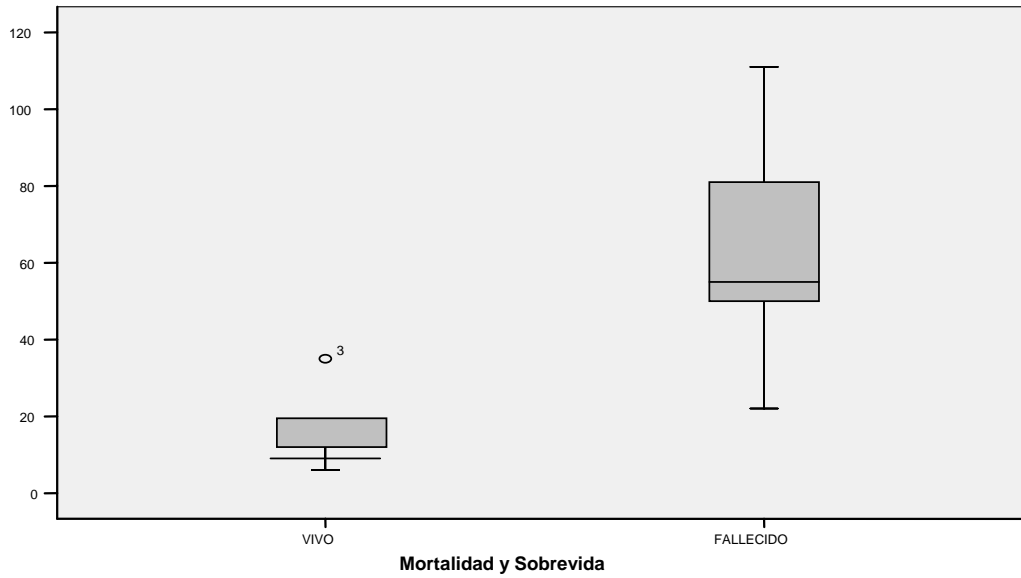
Sin embargo si se encontró significancia en estos tres parámetros cuando se compararon el grupo de sobrevivientes con el de fallecidos, únicamente en la primera hora de haber iniciado el tratamiento, no así en las 24 horas de haber iniciado el tratamiento (índice de oxigenación con un valor de p de 0.002, en la PaO2 con un valor de p de 0.02 y en el kirby con un valor de p de 0.008 con la prueba estadística no paramétrica de U de Mann-Whitney).

(Ver Gráficas No. 4,5,6 y Tabla No. 3)

	Vivos	Fallecidos
PaO2 previo	79,16	43,4
PaO2 posterior	96,16	49,2
IO previo	15,08	61,4
IO posterior	11,91	63,8
Kirby previo	108,33	42
Kirby posterior	134,66	49,2

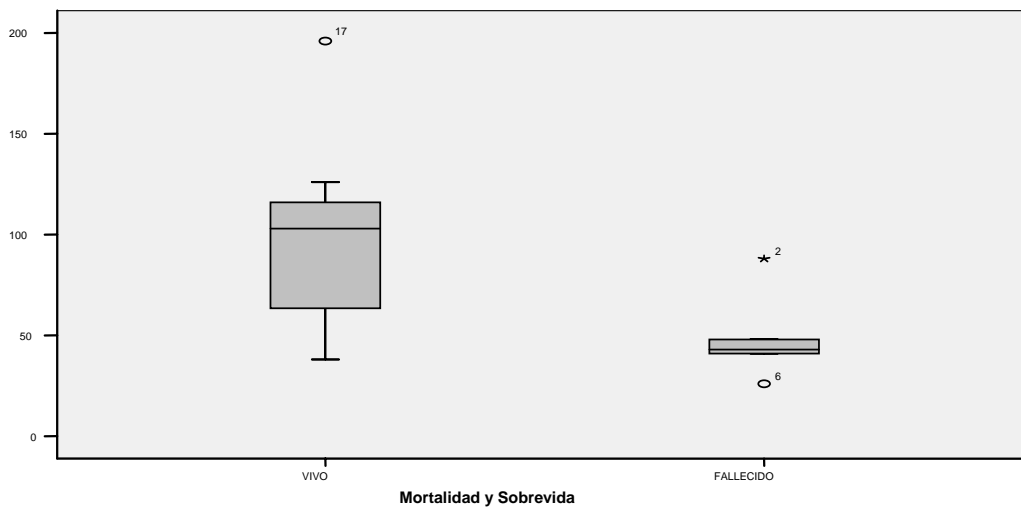
TABLA No. 3 Valores de las medias de los parámetros de oxigenación en los pacientes vivos y fallecidos. IO índice de oxigenación

Índice de Oxigenación posterior

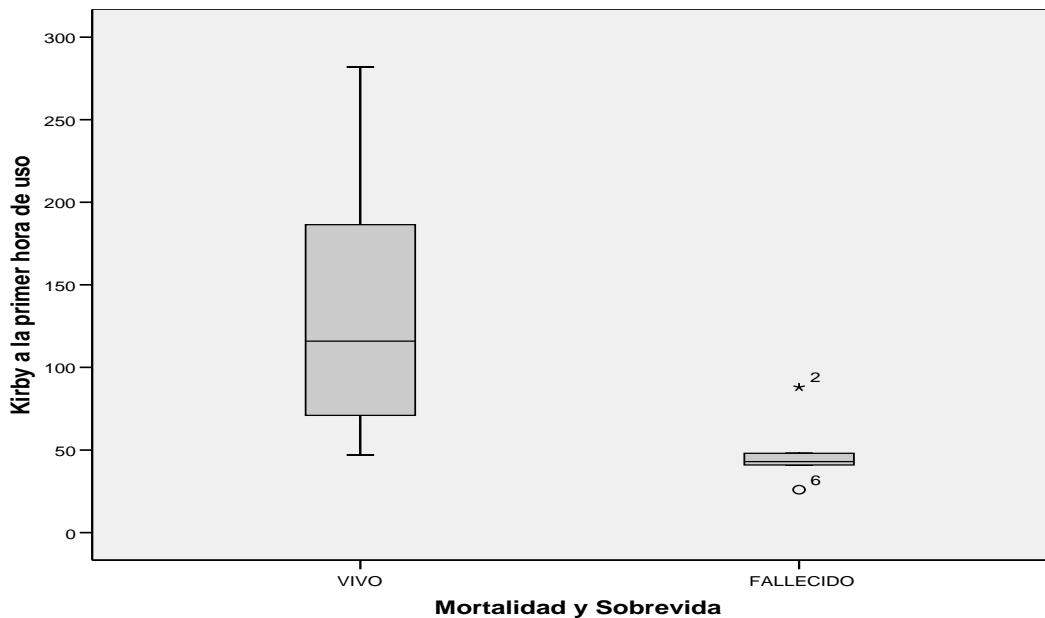


GRAFICA No. 4 Mejoría del índice de oxigenación a la primer hora de haber iniciado tratamiento con el óxido nítrico, comparando los pacientes que fallecieron con los que vivieron. P=0.002

PO2 en la primer hora de uso



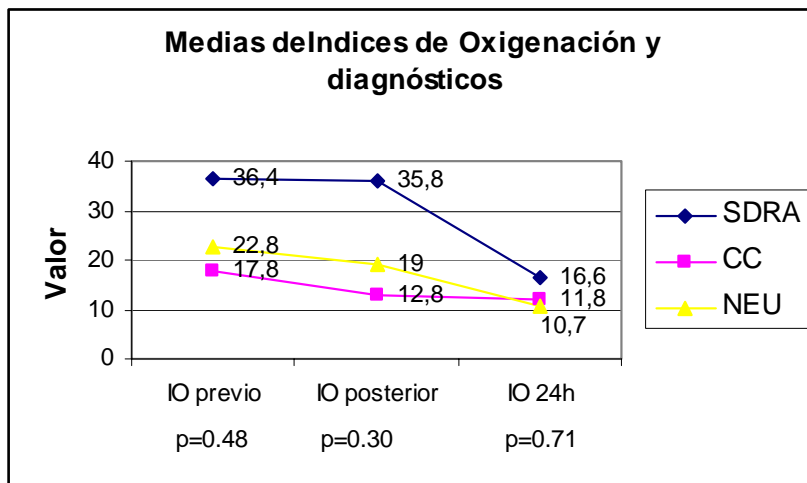
GRAFICA No. 5 Mejoría de la PaO₂ a la primer hora de iniciado el Oxido Nítrico Comparando los pacientes que fallecieron con los que vivieron p=0.02



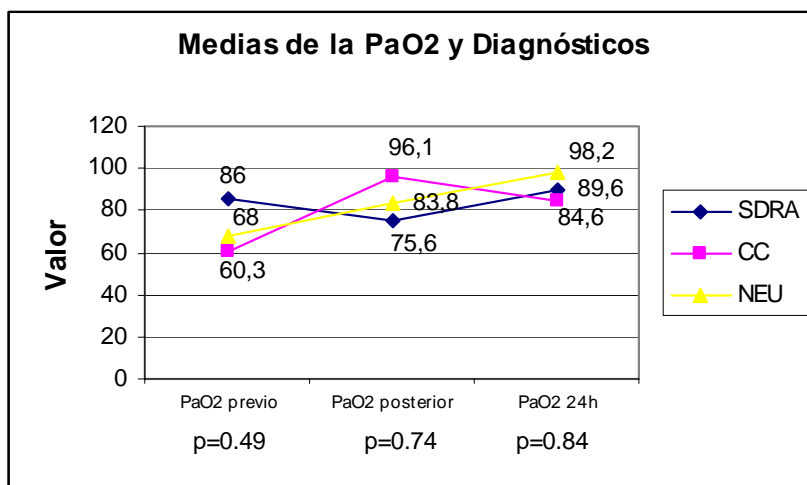
GRAFICA No. 6 Mejoría del Kirby a la primer hora de iniciado el Oxido Nítrico
 Comparando los pacientes que vivieron con los que fallecieron
 P=0.008

En cuanto a los diagnósticos motivo por el cual se inició el Oxido Nítrico, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los parámetros de oxigenación (índice de oxigenación, PaO₂ y Kirby) al analizarlos con la prueba de ANOVA para kirby y PaO₂, ; y Kruskal-Wallis para índice de oxigenación(Ver Gráfica No. 7,8,9)

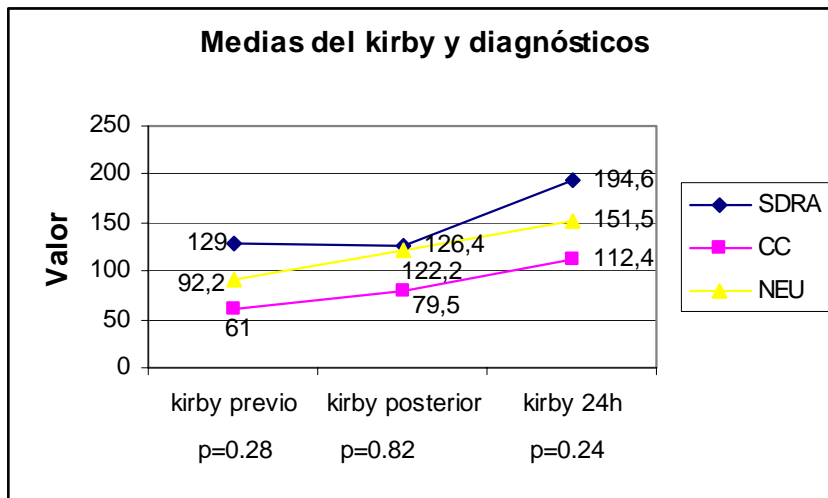
De 11 pacientes en quienes se realizó Ecocardiograma antes y después del inicio del óxido nítrico, 8 pacientes (72.7%) disminuyeron la presión pulmonar, pero solo 4 disminuyeron la presión pulmonar a valores normales. (Ver Tabla No. 4)



Gráfica No. 7 Medias de índices de oxigenación comparadas con los Diagnósticos. $P>0.05$



Gráfica No. 8 Medias de la PaO₂ comparadas con los diagnósticos $P>0.05$



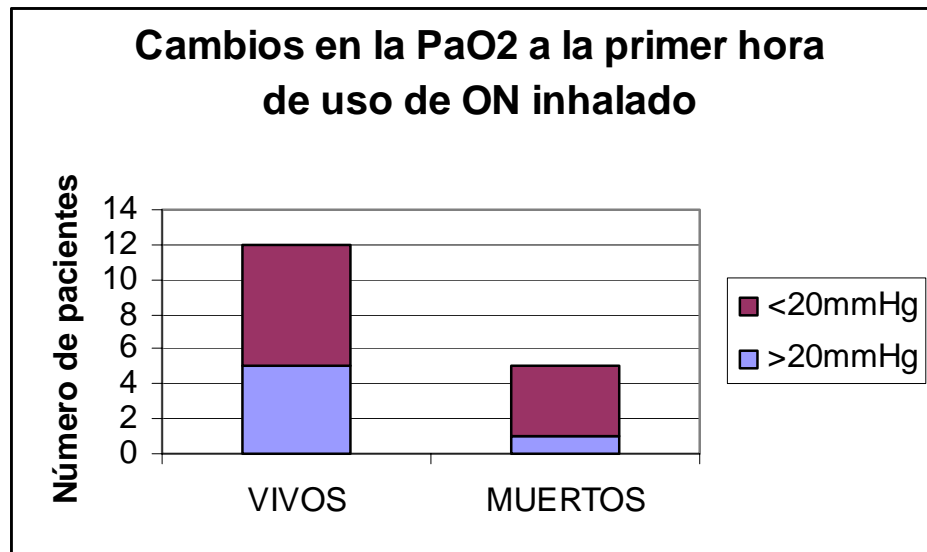
Gráfica No. 9 Medias de los índices de Kirby comparadas con los Diagnósticos. $P > 0.05$

Paciente	Diagnóstico	Valor Inicial	Valor Final	Diferencia
1	CC	88	17	-71
2	SDRA	50	16	-34
3	CC	70	30	-40
4	NEU	22	20	-2
5	SDRA	60	50	-10
7	SDRA	45	0	0
11	CC	25	45	20
12	NEU	64	0	0
13	NEU	50	45	-5
14	NEU	60	24	-36
17	CC	80	50	-30

TABLA No. 4 Valor de las presiones de la arteria pulmonar tomados por ecocardiografía. CC cardiopatía congénita, SDRA síndrome de dificultad respiratoria aguda, NEU neumonía.

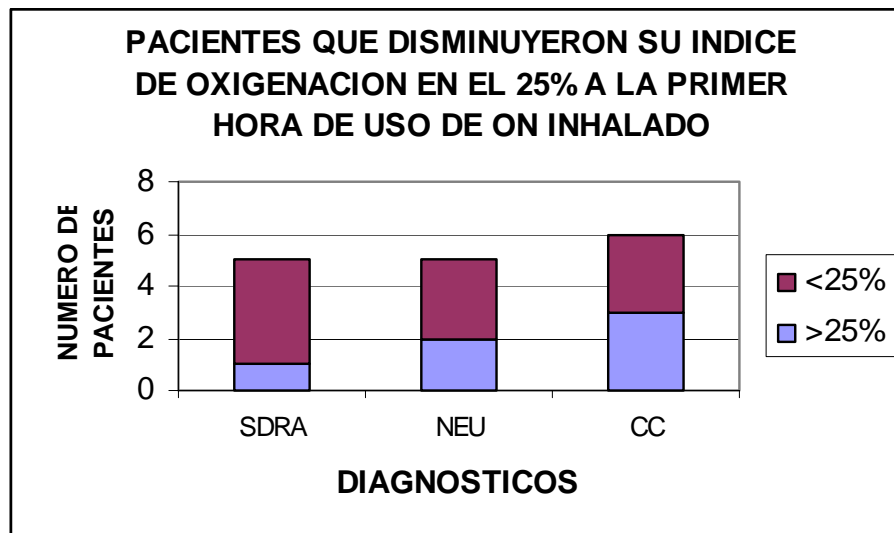
Para considerar mejoría en la PaO₂ en un pacientes con hipertensión se tomó como valor de corte 20 mmHg de incremento con respecto a la basal. En el estudio se compararon los pacientes que vivieron con los que fallecieron en cuanto a la mejoría de la PaO₂, encontrando que en el grupo que vivió, 5 pacientes tuvieron un incremento

mayor de 20 mmHg en la PaO₂ de los 12 totales; y en el grupo que falleció solo uno tuvo una mejoría de 20 mmHg de 5 totales. (Ver Gráfica No. 10)



GRAFICA No. 10 Mejoría de más, o menos de 20 mmHg en la PaO₂ con el uso de Oxido Nítrico inhalado, comparando vivos y muertos.

En cuanto al índice de oxigenación, se tomó como mejoría la disminución de más de 25% del valor basal; encontrando en el estudio al comparar los diagnósticos, del grupo de SDRA 1 pacientes tuvo más del 25% de disminución en el índice de oxigenación de 5 pacientes totales. En el grupo de cardiopatías congénitas 3 pacientes mejoraron más del 25% de 6 pacientes y en el grupo de neumonía 2 pacientes de 5 mejoraron más del 25% en el índice de oxigenación. (Ver Gráfica No.11)



GRAFICA No. 11 Comparación de la disminución del índice de oxigenación de más, o menos del 25%, de acuerdo a los diagnósticos

Durante el tiempo de estudio, no se observaron efectos adversos. La metahemoglobina en ninguno de los casos se elevó más de 1% y el dióxido de nitrógeno no se elevó en más de 1 ppm.

La mortalidad total de los pacientes fue de 5 (29.4%), de los cuales 3 tuvieron el diagnóstico de SDRA, 1 de Neumonía y 1 de Hernia diafragmática. Observando que todos los pacientes con cardiopatía congénita y que recibieron Oxido nítrico inhalado mejoraron y fueron dados de alta de la Unidad de terapia Intensiva pediátrica. (Ver Tabla No. 5)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	M	5	29,4	29,4	29,4
	V	12	70,6	70,6	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

Tabla No. 5 Porcentajes de mortalidad y supervivencia de los pacientes que Ingresaron al estudio.

DISCUSIÓN

Durante el tiempo de estudio se revisaron 17 pacientes que recibieron ON inhalado como tratamiento para la hipertensión pulmonar, la mayoría de las series de tratamiento con oxido nítrico han manejado de 9 a 40 pacientes en un año y solo algunos trabajos han llegado a tener hasta 320 pacientes pero no se menciona el tiempo de estudio.

De la población que se revisó, no hubo predominio de sexo, quedando casi igual número de pacientes masculinos y femeninos.

La mayoría de los estudios se han llevado a cabo en un grupo de pacientes con un solo diagnóstico, ya sea SDRA, Cardiopatía Congénita, Hernia diafragmática y lesión pulmonar. En este trabajo se incluyeron a todos los pacientes que recibieron el Oxido Nítrico, sea cual fuera el diagnóstico y dentro de ellos se encontraron los mismos diagnósticos que se han manejado en otras series, con casi el mismo número de pacientes en los diagnósticos de SDRA, Cardiopatía Congénita y Neumonía; y solo un paciente con el diagnóstico de hernia diafragmática.

El tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva es muy variable, sin encontrar datos en otros trabajos del tiempo que han permanecido los pacientes en las unidades. En este estudio se encontró que el paciente que menos tiempo estuvo fue de un día, lo cual fue secundario a su fallecimiento y el que más tiempo estuvo en la unidad fue de 33 días.

En un trabajo realizado por el grupo de estudio del Oxido Nítrico inhalado neonatal en 1997, no encontró mejoría en los índices de oxigenación con dosis de 20 ppm y utilizó dosis máxima de 80 ppm, sin toxicidad. En el trabajo realizado en nuestra unidad se inició el tratamiento con dosis de 10 ppm como se reportan en otros trabajos, incrementándolo hasta 40 ppm y no a 80 ppm debido a que esta dosis se utilizó en neonatos y la mayoría de los trabajos solo han manejado dosis de hasta 40 ppm sin

efectos adversos, como el estudio realizado por Fioretto en el 2004, y como lo menciona Schechter en su serie realizada en el 2002. La dosis media utilizada en este estudio fue de 30 ppm, con un mínimo de 10 ppm y un máximo de 40 ppm. Kovalchin en su serie realizada en 1997 observó mejoría con las dosis de 40 ppm e incluso en algunos con 80ppm pero aconseja lo mismo que hemos observado en otros trabajos en los que se recomienda utilizar dosis entre 5 y 40 ppm.

El tiempo utilizado de Oxido Nítrico inhalado tuvo una media de 3.5 días con un mínimo de 1 y máximo de 10 días, como en varios de los estudios revisados. Pero Lukaszewicz y colaboradores en su serie realizada sobre la alteración de la vía del Oxido Nítrico endógeno durante la inhalación prolongada, encontró que con 6.5 días de utilización, si se observaba mejoría en la oxigenación arterial pero al suspenderse el Oxido Nítrico, disminuían los índices de kirby. (11) En este trabajo no observamos disminución de los índices de kirby ni la PaO₂ después de suspendido el tratamiento.

En algunos estudios se ha mostrado una mejoría en la oxigenación con la administración temprana de ON inhalada en niños con SDRA, también disminuyó la mortalidad; quedando igual el tiempo de estancia y de ventilación mecánica. (2)

En el meta-análisis realizado por Adhikari y colaboradores sobre el efecto del óxido nítrico en la oxigenación en pacientes con lesión pulmonar aguda, encontraron que había disminución del índice de oxigenación y en el índice de kirby, con una p= 0.02. En este trabajo, al revisar los resultados, observamos que hay un incremento en el índice de kirby a la hora y a las 24 horas, disminución del índice de oxigenación a las 24 horas, quedando sin cambios a la hora, y un incremento en la PaO₂ a la hora y a las 24 horas, pero al revisarlo estadísticamente nos reporta una p>0.05, muy probablemente por el número tan pequeño de la muestra y además porque a las 24

horas el número de pacientes es menor debido a que existen 5 defunciones antes de las 24 horas; en comparación con el estudio de Adhikari que la población estudiada es de aproximadamente 200 pacientes. También en el estudio de Fioretto reportado en el 2004 en donde estudió los efectos sostenidos de la administración temprana del óxido nítrico en niños con SDRA, encontró mejoría de la oxigenación con una $p < 0.01$ en una población de 18 pacientes, comparado con el oxígeno al 100%. (7)

Al comparar los grupos de vivos y fallecidos con los parámetros de oxigenación antes mencionados, si encontramos significancia estadística en los tres parámetros, lo que nos indica que a los pacientes que se les inicia el óxido nítrico inhalado y no mejoran sus índices de oxigenación, kirby o PaO_2 , tienen mayor probabilidad de fallecer. Aunque pudiera estar en relación a la disminución mayor de la oxigenación antes del tratamiento en los pacientes que fallecieron con respecto a los que vivieron, o sea sus parámetros de oxigenación eran peores antes del inicio del óxido nítrico. Angus desarrolló un estudio en el 2006 en el que no encontró mejoría en la sobrevida de adultos con SDRA; otros trabajos desarrollados en 1997 si observaron mejoría en cuanto a la mortalidad y los días de ventilación. En este estudio no encontramos cambios en la mortalidad o sobrevida de los pacientes que recibieron el Oxido Nítrico Inhalado con el diagnóstico de SDRA, así como tampoco mejoría en los índices de oxigenación. Habiendo encontrado que de los 5 fallecimientos que ocurrieron, 3 de ellos contaban con el diagnóstico de SDRA; datos contrarios a los que encontró Fioretto en su serie realizada en el 2004, quien encontró mejoría aguda y sostenida en la oxigenación así como disminución de la mortalidad en niños con SDRA.

En cuanto a las cardiopatías congénitas, en este trabajo se encontró que si hay mejoría en los índices de oxigenación y en la sobrevida de los pacientes con este diagnóstico, aunque no fue estadísticamente significativo debido al número pequeño de

la muestra. Pero existen varios estudios que han mostrado mejoría y sobrevida en relación a este grupo de pacientes, comparando Oxido Nítrico Inhalado con Oxígeno al 100%.

En relación a los efectos adversos, en la mayoría de las series revisados no se encontraron, salvo en uno que mostraba rebote al destetarse del Oxido Nítrico. En este estudio, no observamos ningún efecto adverso, muy probablemente por la utilización de dosis tope de 40 ppm, que es la dosis que ha reportado mínimos efectos adversos como la intoxicación por metahemoglobina y el incremento de dióxido de nitrógeno.

CONCLUSIONES:

- El uso de Óxido Nítrico inhalado puede disminuir la mortalidad en pacientes con hipertensión pulmonar en la unidad de terapia intensiva pediátrica.
- No existe diferencia estadísticamente significativa con el uso de Oxido Nítrico para disminuir la presión pulmonar entre las cardiopatías congénitas, SDRA y neumonía.
- El uso de Oxido Nítrico inhalado a dosis menores de 40 ppm es seguro, ya que la posibilidad de provocar efectos adversos es muy baja.
- Se requiere de un número mayor de pacientes para encontrar una probable diferencia estadísticamente significativa con el uso de Oxido Nítrico Inhalado en comparación con los diagnósticos.
- Este trabajo puede servir de base para realizar algunos estudios con grupo control, conociendo las tendencias mostradas en el contenido del estudio.

REFERENCIAS

- 1- Sokol J, Jacob SE, Bohn D: Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2003; 1: CD 002787
- 2- Kageyama K, Shime N, et al: Factors contributing to successful discontinuation from inhaled nitric oxide therapy in pediatric patients after congenital cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 5(1):351-355
- 3- Kovalchin JP, Mott AR, Rosen KL, Feltes TF: Nitric Oxide for the Evaluation and Treatment of Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease. *Tex Heart Inst J* 1997; 24 (4):308-316
- 4- Martin LD, Bratton SL, Walker LK: Principles and Practice of Respiratory Support and Mechanical Ventilation. In Rogers MC, Nichols DG, editors: *Textbook of PEDIATRIC INTENSIVE CARE*. Baltimore, MD, 1996, Williams and Wilkins.
- 5- Schechter AN, Gladwin MT, Cannon III RO: NO solutions?. *J. Clin Invest* 2002; 109: 1149-1151
- 6- Zaritsky A, Whitby D: Hipertensión in the Pediatric Intensive Care Unit. In Furman BP, Zimmerman JJ, editors: *Pediatric Critical Care*. Philadelphia PA, 2006, Mosby Eesvier.
- 7- Fioretto JR, de Moraes MA, Boniato RC, et al: Acute and sustained effects of early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress síndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5 (5):469-474

- 8- Adhikari NE, Burns KE, Friedrich JO, et al: Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; DOI:10.1136
- 9- The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group: Inhaled Nitric Oxide and Hypoxic Respiratory Failure in Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatrics* 1997;99(6):838-845
- 10- Angus DC, Clermont G, Linde-Zwirble WT et al: Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: A phase III trial of inhaled nitric oxide. *Crit Care Med* 2006;34(12):2883-2890
- 11- Lukaszewicz AC, Mebazaa A, Callebert J, et al: Lack of alteration of endogenous nitric oxide pathway during prolonged nitric oxide inhalation in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2005; 33 (5):1008-1014
- 12- Moncada S. The L-Arginine: Nitric Oxide Pathway. *Acta Physiol Scand* 1992;145:201-207
- 13- Rialp G, Betbese AJ, Perez-Marquez M, et al: Short-term effects of inhaled nitric oxide and prone position in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;164:243-249
- 14- Ludin S, Mang H, Smithies M, et al: European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury. *Intensive Care Med* 1997;23:S2

- 15- Martinez M, Días E, Joseph D, et al: Improvement in oxygenation by prone position and nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1999;25:29-36
- 16- Meyer J, Wong DT, Yacoub A, et al: Oxygenation index vs. PO_2/FiO_2 ratio to predict outcome in ARDS. *Am J Resp Crit Care Med* 2000:A210
- 17- Beghetti M, Habre W, Friedli B, et al: Continuous low dose inhaled nitric oxide for treatment of severe pulmonary hypertension after cardiac surgery in paediatric patients. *Br Heart J* 1995;73:65-68
- 18- Day RW, Lynch JM, Shaddy RE, et al: Pulmonary vasodilatory effects of 12 and 60 parts per million inhaled nitric oxide in children with ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 1995;75:196-198
- 19- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-142
- 20- Francoe M, Troncy E, Blaise G: Inhaled nitric oxide: Technical aspects of administration and monitoring. *Crit Care Med* 1998;26:782-796

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA DE IDENTIFICACION:

No. DE PACIENTE: _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ REGISTRO: _____

EDAD: _____ SEXO: _____ FECHA DE INGRESO: _____ UTIP UTIQ
FECHA DE INGRESO AL HOSPITAL: _____

DIAGNOSTICOS:

DIAGNOSTICOS DE INGRESO: _____
DIAGNOSTICOS DE EGRESO: _____

ANTECEDENTES:

LABORATORIO PREVIOS:

BH: hb: _____ hto: _____ Leu: _____ plaq: _____
ES: Na: _____ K: _____ Ca: _____ Glucosa: _____ Urea: _____ Crea: _____ Cl: _____ P: _____

OXIDO NITRICO:

INDICACION DEL ON: _____

DOSIS DE INICIO: _____ NO₂ INICIAL: _____ FECHA DE INICIO: _____

FC: _____ FR: _____ TA: _____ SATURACION: _____ FIO₂: _____

VENTILACION MECANICA: MODALIDAD: _____ PIP: _____ PEEP: _____

Frec: _____ FIO₂: _____ TI: _____

MEDICIONES: IO: _____ DISTENSIBILIDAD: _____ PRESION PLAT: _____ Palv: _____

DIAS DE VENTILACION AL INICIO: _____ ECOCARDIOGRAMA DE INICIO: _____

GASOMETRÍA ARTERIAL PRE: SAT: _____ PH: _____ PO₂: _____ PCO₂: _____ HCO₃:

LACT: _____ MetHb: _____ Kirby: _____

GASOMETRÍA ARTERIAL POST: SAT: _____ PH: _____ PO₂: _____ PCO₂: _____ HCO₃:

LACT: _____ MetHb: _____ Kirby: _____

VENTILACIÓN MECÁNICA POST: MODALIDAD: _____ PM: _____ PEEP: _____ Frec:

FIO₂: _____ SAT O₂: _____ IO: _____ DISTENSIBILIDAD: _____ PRESION

PLAT: _____ P. alv: _____

DOSIS DE ON POST: _____.

24 HRS. POSTERIORES:

ECOCARDIOGRAMA: _____ DOSIS DE ON: _____.

VENTILACIÓN: MODALIDAD: _____ PIP: _____ PEEP: _____ Frec: _____

FIO₂: _____.

GSA: SAT: _____ PH: _____ PO₂: _____ PCO₂: _____ HCO₃: _____ LACT: _____ Kirby: _____

MEDICIONES: IO: _____ DISTENSIBILIDAD: _____ PRESION PLAT: _____ Palv: _____.

DOSIS MAXIMA UTILIZADA DE ON: _____ TIEMPO UTILIZADO DE ON: _____

TRATAMIENTOS AL INICIO DEL ON: _____