



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
"Isidro Espinoza de los Reyes"
Subdirección de Neonatología**

**CONCENTRACION DE CO₂ SANGUINEO E
INCIDENCIA DE LEUCOMALACIA, HEMORRAGIA
INTRAVENTRICULAR Y DISPLASIA
BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS
VENTILADOS**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

PRESENTA

DRA GLORIA AIDE HERRERA GARCIA

DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

DRA. MA GRACIELA HERNANDEZ PELAEZ
DIRECTOR DE TESIS

MÉXICO, D. F. 2008





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**CONCENTRACION DE CO₂ SANGUINEO E
INCIDENCIA DE LEUCOMALACIA, HEMORRAGIA
INTRAVENTRICULAR Y DISPLASIA
BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS
VENTILADOS**

Dr. José Jorge Espinoza Campos
Director de Enseñanza

Dr. Luis Alberto Fernández Carrocera
Profesor Titular del Curso de Especialización

Dra. María Graciela Hernández Peláez
Director de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme continuar mi preparación para al final poder retribuirle con mi servicio al cuidado de los recién nacidos que nacen con problemas de salud.

A mis padres y hermanas que me han dado el apoyo incondicional para que yo siga adelante.

A mis maestros quienes son mas que maestros pues son grandes conocedores no solo de la especialidad si no de la vida misma y han puesto su empeño para enseñarme no solo lo escrito en la evidencia si mucho mas alla.

A mis compañeros, en especial a una gran amiga que me ha brindado todo su apoyo en este trabajo.

INDICE

TITULO.....	1
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	16
DISCUSION.....	18
CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS.....	22
ANEXOS.....	24

RESUMEN

Introducción: Con el incremento en la sobrevivencia de recién nacidos prematuros en la última década, la atención se ha centrado en la calidad de vida, en particular la asociada a la integridad neuronal por lo que la ocurrencia de hemorragia intraventricular, y leucomalacia periventricular se tratan de evitar así como la presencia de displasia broncopulmonar. En vista de la asociación demostrada entre hipocarbía con Displasia broncopulmonar y leucomalacia resulta importante conocer la frecuencia de hipocarbía y dichos desenlaces en nuestra institución.

Objetivo: Conocer la incidencia de hipocarbía e hipercarbía en los pacientes ventilados en la UCIN.

Material y Métodos: El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, del 1ro enero del 2008 al 0 de junio del 2008; estudio observacional de cohorte, prospectivo,

Se registran las gasometrías de los recién nacidos se encuentran hospitalizados en UCIN, en las primeras 72h con ventilación mecánica vía línea arterial umbilical o arterializada. Los resultados de Hemorragia intraentricular severa se clasifico acorde a revisión ultrasonografica craneal de rutina a los días 1, 7, 14 y 28 o mas frecuente si clinicamente lo ameritaban. Se registro la duración del soporte ventilatorio.

Análisis estadístico: Los registros de los pacientes se vaciaron a una base de datos y el análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS para Windows versión13 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Para análisis univariado se emplearon promedios y desviación estándar cuando se trate de variables cuantitativas de distribución normal. Para análisis bivariado se empleo t Student para muestras independientes (hipocarbía e hipercarbía) y Xi cuadrada para variables cualitativas nominales y definir diferencias entre proporciones y determinación de RR con intervalos de confianza 95%.

Resultados: Se evaluaron 109 recién nacidos, de ellos 17(15.6%) grupo I con Hipercarbía y 78 (71.6%) grupo II con Hipocarbía; tercer grupo 14 (12.8%) con Normocarbía.

Predominó el sexo femenino con 60 (55%). El peso 33.9% (n=37) se ubico en un rango de 1000 a 1499g (p=0.010). La edad gestacional la media fue de 33.1 semanas \pm 4.1 semanas de gestación con rango de 25.2 a 41 semanas, el 24.5% (n=27) se ubico en mayores de 37semanas (p=0.010). Corioamnionitis, horas de ventilación mecánica no mostraron diferencia significativa en los 3 grupos. Uso de surfactante en su aplicación profiláctica fue en 39.4% (n=43) predominando en el grupo de hipocarbía con el 76.7% (n=33) (p=0.079). La estancia intrahospitalaria con una media de 32.5 \pm 25.5 días (p=0.088). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las patologías causantes del uso de ventilación mecánica, siendo la única significativa la enfermedad de membrana hialina con 19.3% (n=21) (p=0.052). En el análisis comparativo de los grupos en el grupo de hipocarbía y su asociación con la morbilidad neonatal: para LPV 2.8% (n=3) con un riesgo de 1.4 (IC 95% 1.25 -1.59) con p=0.083, pero sin significancia para DBP ni HIV. Con respecto al grado de hipocarbía se observa que la moderada tuvo significancia estadística para LVP riesgo de 2.08 (CI 95% 0.87-4.9) p=0.256. En relación con la duración en horas de la hipocarbía se observo una media de 3.4 h \pm 3.3h, con el valor mínimo de hipocarbía registrado fue de 1.44 kPa (PaCO₂ 10.9 mm de Hg). En el grupo de Hipercarbía se encontro una asociación significativa para la reducción del riesgo con la DBP de 2.4 veces en comparación con el resto de la población (IC 95% - 0.093 a 0.404) p=0.036. Sin significancia estadística para LVP ni HIV. Para Normocarbía no se mostro ninguna asociación con la morbilidad estadísticamente significativa.

Conclusiones: La hipocarbía representa un mayor riesgo de desarrollar LVP y DBP, no incremento en el riesgo para HIV; La Hipercarbía muestra una reducción del riesgo de desarrollar DBP, no se observa incremento en el riesgo para HIV o LVP.

PALABRAS CLAVE: Hipocarbía, Hipercarbía, Leucomalacia periventricular (LVP), Displasia broncopulmonar (BDP), Hemorragia intraventricular (HIV).

INTRODUCCIÓN

Con el incremento en la sobrevivencia de recién nacidos prematuros en la última década, la atención se ha centrado en la calidad de vida, en particular la asociada a la integridad neuronal por lo que la ocurrencia de hemorragia intraventricular, y leucomalacia periventricular se tratan de evitar así como la presencia de displasia broncopulmonar, ya que predispone a incremento en el trabajo respiratorio y dependiendo de su severidad en adecuado estado nutricional. La hemorragia intraventricular sobre todo grado III así como la displasia broncopulmonar influyen en la calidad de vida y modifican el resultado a largo plazo. La relación entre hemorragia intraventricular severa/leucomalacia periventricular y la posterior aparición de parálisis cerebral se ha relacionado, la displasia broncopulmonar se asocia con incremento del riesgo de complicaciones respiratorias durante los 2 primeros años de vida.¹

El bióxido de carbono es un importante regulador del flujo sanguíneo cerebral en los recién nacidos prematuros,^{3, 4} Wyatt y colaboradores encontraron que la reducción del flujo sanguíneo cerebral se asocia a niveles bajos de PaCO₂, y mostraron incremento en la lesión cerebrovascular con hipocarbina en recién nacidos de término.³

En estudios retrospectivos en humanos, se ha confirmado la asociación entre hipocarbina, leucomalacia periventricular y parálisis cerebral,^{1, 4 5, 6, 7, 8, 9} mientras que en estudios animales se ha demostrado que el CO₂ puede ser protector para el desarrollo del cerebro.¹

En la reanimación en niños seriamente asfixiados después del nacimiento, es difícil de alcanzar inmediatamente y mantener el equilibrio correcto entre la hiperoxemia e hipoxemia, y entre hipocapnia e hipercapnia. La suplementación de oxígeno y/o la ventilación pueden ser inadecuadas o excesivas debido a la variable adaptación cardiorrespiratoria postnatal y las respuestas a intervenciones terapéuticas, dificultad en el monitoreo e interpretación de los gases sanguíneos, e inhabilidad de poner en ejecución la acción correctiva oportunamente. Un mayor soporte respiratorio que el requerido resulta en hiperoxemia e hipocapnia, que pueden aumentar el riesgo de lesión cerebral y daño.

La hipocapnia en animales se sabe que disminuye el flujo sanguíneo cerebral, sin embargo esto no ocurre de igual forma en recién nacidos humanos, depende del tiempo de exposición y de la edad gestacional.

Los Recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica post-asfíctica tienen a menudo episodios de hiperoxemia y/o de hipocapnia entre el nacimiento y el traslado a la sala de cuidados intensivos. Estos datos son proporcionados para el análisis de asociaciones entre la hiperoxemia y/o la hipocapnia en las primeras horas postnatales y la presencia o ausencia de resultados adversos.¹⁰

La hipocarbía es una variable que ha sido asociada, en el análisis de estudios de cohorte retrospectivo, con retraso en neurodesarrollo y daño respiratorio. Konen y cols identificó la duración de hipocarbía (PaCO_2 menor a 30 mmHg) en las primeras 72 h de vida como factor de riesgo para leucomalacia periventricular.

El mecanismo para daño cerebral con hipocarbía es desconocido. Menke y cols estudiaron recién nacidos con hipocarbía de menos de 33 semanas de gestación, mostraron que el flujo sanguíneo cerebral es profundamente influenciado por niveles de PaCO_2 con una reducción de 32.7% del flujo cerebral por cada kPa de PaCO_2 que desciende. Esto mismo se encontró en otro estudio donde se utilizó Xenon marcado para medir el flujo sanguíneo cerebral, lo que mostró un 11.2-11.8% de reactividad en flujo sanguíneo cerebral por cada kPa de PaCO_2 en el 1er día, y 32.6% de reactividad del flujo sanguíneo cerebral por cada kPa de PCO_2 en el 2do día. Vannuncci y cols postularon un efecto neuropoector del CO_2 en ratas prematuras expuestas a lesión cerebral isquémica a diferentes concentraciones de CO_2 inspirado. La hipercapnia (PaCO_2 42-45 mmHg) ofrece neuroprotección significativa. Las explicaciones posibles incluyen cambio de la curva de disociación de la oxihemoglobina a la derecha, resultando en un incremento en la liberación de O_2 , incremento del flujo sanguíneo cerebral previniendo la isquemia cerebral, supresión del metabolismo oxidativo, reducción de la producción de lactato tisular, preservación de las reservas de ATP, inhibición de los receptores de N-metil-D-aspartato, y reducción de la neurotoxicidad y neurotransmisores excitatorios.¹

Finalmente, una mayor inhibición de la producción del lactato a nivel tisular ocurre cuando la acidosis es respiratoria que cuando es metabólica.¹¹

Si bien esos estudios han identificado hipocarbica como factor de riesgo, los estudios no han visto los riesgos de la hipercapnia. Sin embargo Goldstein y cols examinaron la acidosis como factor de riesgo para pobre neurodesarrollo y encontraron que solo la acidosis metabólica (no acidosis respiratoria) se asocio consecuencias neurológicas motoras y cognitivas a los 2 años de edad. Un análisis de cohorte retrospectivo, la BDP se asocio a hipocarbica, por mecanismo de volutrauma. Recién nacidos con enfermedad de membrana hialina tienen reducida la capacidad residual funcional y el volumen pulmonar máximo, así el volutrauma excesivo es requerido para obtener normocarbica.¹

La posibilidad que la presión arterial de CO₂ sistémica pueda tener un papel en la protección contra lesión a órgano no se ha considerado en el contexto clínico. Aunque la acidosis hipercapnica puede indicar disoxia (El transporte de oxígeno a la sangre arterial en el que el consumo de oxígeno se vuelve dependiente, recibe el nombre de transporte crítico de O₂); la producción energética de las células, queda limitada por el oxígeno; Está aumentando la evidencia de que la acidosis respiratoria (y metabólica) puede ejercer efectos protectores sobre la lesión tisular, y además, que la hipocapnia puede ser deletérea. El tejido cerebral desarrolla pocos radicales libres y menos peroxidación lipídica cuando el pH es ácido por el CO₂.^{11, 12, 13}

La leucomalacia periventricular es una causa importante de morbilidad neurológica en los niños de muy bajo peso al nacimiento y se ha asociado a hipocarbica severa durante las primera 24 h después de nacimiento. Este efecto de la tensión arterial del bióxido de carbono (PaCO₂) en el cerebro es posible sea mediado por su efecto sobre el flujo sanguíneo cerebral, que disminuye por hipocarbica. De tal situación, la extracción fraccionaria de oxígeno cerebral (CFOE) reduce la liberación de oxígeno cerebral. La disminución de la liberación de oxígeno cerebral también se asocia a reducción de la actividad eléctrica cerebral. Una relación positiva entre el flujo sanguíneo cerebral y la amplitud integrada del EEG se demostró en un grupo de niños entre 27 y 33 semanas de gestación. Sin embargo, ningún estudio ha descrito la relación entre la actividad eléctrica cerebral basal y PaCO₂ en niños de muy bajo de peso al nacimiento.

La electroencefalografía proporciona una técnica no invasiva para monitorizar la actividad eléctrica cerebral. El patrón normal de EEG de recién nacidos de 30 semanas de gestación es marcadamente discontinuo y consiste en períodos isoeléctricos largos llamados intervalos de onda, entremezclado con explosiones del alto voltaje y actividad de frecuencia mezclada. Dos estudios separados han ligado el resultado neurológico adverso de tales recién nacidos a una actividad anormal basal EEG caracterizada por intervalos prolongados onda isoelectrica. Cuando el intervalo de onda isoelectrica es mayor a 30 segundos en recién nacidos prematuros de menos de 28 semanas de gestación y más de 28 segundos en recién nacidos de 25 semanas de gestación, la muerte y las anomalías de desarrollo motor incluyendo hipertonia distal leve y diplegia o tetraplegia espástica se observaron con más frecuencia. Las medidas de intervalos en las ondas isoelectricas cerebrales parece por lo tanto ser un método útil de cuantificar EEG en recién nacidos menores de 30 semanas de gestación. ¹⁴

La leucomalacia periventricular la cual se ha conocido por los patólogos como lesión hipoxicoisquémica cerebral neonatal, ha ganado importancia para el clínico, y particularmente en niños prematuros, desde el uso del ultrasonido cerebral transfontanelar en unidades de cuidado intensivo neonatales que permite el diagnóstico y seguimiento de la evolución de la lesión.

Los estudios clínicos de seguimiento de estos recién nacidos han demostrado una alta incidencia de consecuencias en el neurodesarrollo, particularmente en pacientes con leucomalacia quística, tanto de modo que la leucomalacia periventricular quística pueda ser incluida entre las causas principales parálisis cerebral en niños prematuros. ¹⁵

Uno de los conceptos más importantes del cuidado de pacientes críticamente enfermos es el reconocimiento de que la ventilación mecánica la terapia de apoyo de uso general en falla respiratoria puede empeorar, o ser aún la causa de lesión pulmonar, por sobre distensión repetida del tejido pulmonar. Si la hipoventilación se permite en un esfuerzo de limitar la sobredistensión pulmonar, la PCO₂ aumenta. Tal “hipercapnia permisiva” se puede asociar a incremento de supervivencia en la enfermedad de membrana hialina. Sin embargo, la atribución de cualquier mejoría

solamente a la aparición de nuevas estrategias ventilatorias puede ser prematura. Además, la mejora en la supervivencia puede ser atribuible a las ediciones no ventilatorias, tales como mejoras en la resucitación, manejo de líquidos, diagnóstico y tratamiento de sepsis, las medidas de apoyo para la disfunción orgánica, soporte nutricional, entrenamiento de personal, u otros factores clínicos inidentificables.

Sin embargo, la hipercapnia permisiva es resultando de las estrategias ventilatorias protectoras, se ha identificado como técnica importante en el manejo de pacientes con síndrome de distres respiratorio agudo. Tal acercamiento asume que la acidosis hipercapnica generada refleja la estrategia hipoventilatoria protectora subyacente más bien que tener cualesquier papel terapéutico directo por sí misma.

La lesión aguda se puede causar por la hiperventilación; la hiperventilación causa alcalosis hipocapnica; y la hiperventilación y la alcalosis hipocapnica coexisten con frecuencia en lesión pulmonar (o en otro órgano). De hecho, la hipocapnia y la hiperventilación pueden ser causas independientes de displasia broncopulmonar. Mecanismos intrínsecos posibles en el efecto directo de la hipocapnia son proporcionadas por los estudios que demuestran que la hipocapnia incrementa la permeabilidad microvascular de la mucosa traqueal disminuyendo la capacidad pulmonar e incremento de la producción de surfactante disfuncional. Además, la hipocapnia cambia la posición de la curva de la disociación de la oxihemoglobina hacia la izquierda, restringiendo la liberación del oxígeno a nivel tisular; la liberación local de oxígeno se puede deteriorar más a fondo por la vasoconstricción inducida por la hipocapnia.^{11, 12, 13}

Una relación inversa entre PaCO₂ y Displasia broncopulmonar fue identificada primero por Avery y cols en sobrevivientes de 8 centros en EUA, quienes mostraron que la baja incidencia de Displasia broncopulmonar, ocurrió en los centros que usaron inicialmente ventilación con CPAP con el deseo de niveles de PcaO₂ de 55-60 mmHg. Krabill y cols encontraron que los factores de riesgo asociados con Displasia broncopulmonar incluyen gestación y peso al nacimiento, CO₂ bajo a las 48 h de vida. Garland y cols encontraron que los niveles bajos de CO₂ a menos de 29 mmHg previos al surfactante exógeno fueron asociados con incremento en el riesgo de Displasia broncopulmonar. Los estudios de población muestran una

reducción en intubación y frecuencia de ventilación con el incremento en la sobrevida sin Displasia broncopulmonar en niños prematuros, particularmente en aquellos con pesos al nacimiento menores a 1000 g. ¹

En el miocardio, la acidosis intracelular se incrementa más rápidamente cuando la acidosis extracelular es debida a hipercapnia en comparación con acido lactico; El incremento de la PCO_2 resulta en rápida difusión intracelular de las moléculas altamente solubles del CO_2 , y la disminución del pH intracelular con la subsecuente disociación de los iones H^+ y HCO_3^- . Esta disminución del pH ocurre tan rápidamente como es posible por el equilibrio interno de los iones de H^+ asociados con la acidosis metabólica. La disminución de la contractilidad miocárdica y de tal modo el consumo de oxígeno, son menos sensibles a los aumentos en PCO_2 extracelular que a los aumentos en H^+ . En corderos, la isquemia miocárdica se recupera mejor en presencia de acidosis hipercapnica que en acidosis metabólica. La hipercapnia da lugar a una interacción compleja entre el volumen cardiaco alterado, la vasoconstricción pulmonar hipoxica, y los cortocircuitos intrapulmonares, con un aumento neto en PaO_2 . Debido a que la hipercapnia incrementa el volumen cardiaco, la liberación del oxígeno se incrementa a través del cuerpo. El flujo sanguíneo regional, incluyendo el mesentérico, también se incrementa, de tal modo se incrementa la liberación del oxígeno a los órganos. La acidosis puede reducir la respiración celular y el consumo de oxígeno, que pueden beneficiar más allá de un desequilibrio entre la fuente y la demanda, además de mayor entrega de oxígeno. ^{11,}

^{12, 13, 16}

La repercusión acidótica de células miocárdicas previene la disminución de la sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio de la cual se caracteriza el miocardio. La acidosis reduce la sobrecarga intracelular de calcio reduciendo la afluencia celular Ca^{2+} , aumento de congestión intracelular, y disminución en la liberación desde retículo sarcoplásmico. Esto reduce la contractilidad y la demanda del oxígeno, explicando posiblemente el efecto protector de la acidosis durante isquemia miocárdica. La acidosis atenúa los procesos inflamatorios siguientes: formación de superóxido por leucocitos, apoptosis neuronal, actividad de la fosfolipasa A2, expresión de las moléculas de la adhesión celular, e intercambio de

Na/H en los neutrófilos. Además, la xantina oxidasa (que tiene un papel dominante en lesión de reperfusión) es inhibida por acidosis hipercapnica. Además, la hipercapnia regula la producción del óxido nítrico pulmonar y los nucleótidos cíclico neuronales, que son protectores en lesión orgánica. Los radicales libres de oxígeno son centrales a la patogénesis de muchos tipos de lesión aguda pulmonar y a nivel tisular en otros organos, la hipercapnia atenúa la producción de radicales libres y disminuye la peroxidación lipídica. Así, durante la respuesta inflamatoria, la hipercapnia o la acidosis puede inclinar el equilibrio hacia salvamento celular a nivel tisular. ^{11, 12, 13}

La hipercapnia permisiva es una estrategia que permite niveles altos de PaCO₂ ampliamente utilizada por neonatólogos para minimizar el daño pulmonar asociado a la ventilación mecánica en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. El beneficio teórico de la hipercapnia permisiva es que volúmenes corrientes bajos con descenso en presión media en vía aérea pueden prevenir sobredistensión alveolar y daño pulmonar. ^{17, 18, 19, 20, 21} La hipercapnia causa vasodilatación cerebral, incrementa el flujo sanguíneo cerebral en recién nacidos prematuros, y puede contribuir al desarrollo de hemorragia intraventricular; Jeffrey y cols realizaron un monitoreo de la velocidad media del flujo sanguíneo cerebral, PaCO₂ y presión arterial media de 43 recién nacidos ventilados con muy bajo peso al nacer durante la primer semana de vida, encontraron que cuando la PaCO₂ fue ≥ 45 mm Hg hay perdida progresiva de la autorregulación cerebral, con lo que se asocia a incremento en la vulnerabilidad de lesión cerebral. ¹⁹

Los estudios meta analíticos de cochrane no evidencian reducción de riesgo de DBP con hipercapnia permisiva como estrategia de ventilación mínima En la actualidad estas estrategias de ventilación no se puede recomendar de manera rutinaria.

Estrategias ventilatorias que tienen como objetivo los altos niveles de PCO₂ (> 55 mmHg) sólo podrán ser realizadas como ensayos clínicos controlados.

Estos ensayos deben establecer el rango seguro, CO₂ y examinar efecto protector de las técnicas de ventilación. ⁹

MATERIAL Y METODOS

JUSTIFICACIÓN

Con el incremento en la supervivencia de los recién nacidos prematuros de extremadamente bajo peso, la protección cerebral, así como estrategias de ventilación para reducir daño inducido por la ventilación y nutrición temprana favorecen la reducción en la incidencia de HIV, leucomalacia periventricular y Displasia broncopulmonar. En vista de la asociación demostrada entre hipocarbía con Displasia broncopulmonar y leucomalacia resulta importante conocer la frecuencia de hipocarbía y dichos desenlaces en nuestra institución.

La complicación más frecuente en recién nacido prematuros es Hemorragia intraventricular, Leucomalacia periventricular y Displasia broncopulmonar. Estudios previos han investigado factores que contribuyen a su presentación, indudablemente la edad gestacional es el factor predictivo decisivo.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la incidencia de hipocarbía e hipercarbía en los pacientes ventilados en la UCIN

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Determinar el tiempo que permanecen con $>7.31\text{kPa}$ los RN ventilados
- 2) Determinar el tiempo que permanecen con $<3.33\text{kPa}$ los RN ventilados
- 3) Comparar la asociación entre hipocarbía e hipercarbía con LPV DBP y Hemorragia intraventricular

HIPOTESIS

La hipocarbía menor a 30mmHg se encuentra en al menos una gasometría 30% de los pacientes ventilados en las primeras 48hrs de vida y se asocia a HIV/LPV.

Los pacientes con $<3.3\text{Kpa}$ durante más de 8 horas presentarán leucomalacia periventricular y displasia broncopulmonar

Los pacientes con hipercapnea las primeras 72 horas de vida reducen la prevalencia de DBP en los RN ventilados en la UCIN del INPer

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, del 1ro enero del 2008 al 0 de junio del 2008; siendo un estudio observacional de cohorte, prospectivo, en los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: Recién Nacido que requiera de ventilación mecánica; se excluyeron: los recién nacidos con malformación congénita mayor incompatible con la vida; y se eliminaron: los pacientes con asfixia $ph < 7.10$ EB > -12 en cordón umbilical o apgar < 3 a los 5 min; fallecimiento antes de 72 horas de vida.

Se analizaron las variables independientes:

- ◆ Hipercapnia, >7.31 kPa (>55 mm Hg).⁹
- ◆ Hipocapnia <3.3 kPa de CO₂ (<25 mmHg).^{5,7}

Como variables dependientes se analizaron:

- ◆ Leucomalacia Periventricular

Áreas confluentes con ecogenicidad incrementada comparada con la ecogenicidad del plexo coroides, presencia de 1 o mas quites hipocóicos en la sustancia blanca periventricular, observadas por ultrasonido transfontanelar.⁴

- ◆ Displasia broncopulmonar

Corresponde a un daño pulmonar crónico secundario al manejo ventilatorio del prematuro (oxigenoterapia, volutrauma / barotrauma), así como a infecciones respiratorias que inducen a mecanismos de inflamación pulmonar con destrucción y fibrosis. Se considera portador de Displasia Broncopulmonar a un prematuro con requerimientos de oxígeno mayor de 21% durante 28 o más días. Dependencia al oxígeno a las 36 semanas edad postmenstrual, duración total de oxígeno suplementario, requerimientos de presión positiva y edad gestacional del recién nacido para delinear los tres grados de severidad como son leve, moderado y severo.²²

- ◆ Hemorragia intraventricular Clasificación por US por Volpe:

GI Hemorragia de la matriz germinal mínima $<10\%$ del área ventricular

GII Hemorragia del área ventricular de 10 al 50%

GIII Hemorragia del área ventricular $>50\%$.²³

Se registran las gasometrias de los recién nacidos se encuentran hospitalizados en UCIN, en las primeras 72hrs con ventilación mecánica. Se tomaron datos incluyendo historia antenatal, perinatal y postnatal, así como evolución intrahospitalaria. En particular se examinaron los detalles ventilatorios, incluyendo parámetros ventilatorios, análisis de gases sanguíneos y datos radiológicos. Los resultados de HIV severa se clasificaron acorde a revisión ultrasonográfica craneal de rutina a los días 1, 7, 14 y 28 o más frecuente si clínicamente lo ameritaban. Se registro la duración del soporte ventilatorio.

Los análisis de gases sanguíneos se realizaron de rutina durante las primeras 72H en recién nacidos con ventilación mecánica, vía línea arterial umbilical o arterializada. Se definió hipocarbica significativa cuando la PCO_2 fue menor de 25mm de Hg (<3.3 kPa). O hipercarbica CO_2 mayor de 55mmHg (>7.31 kPa).

Análisis estadístico: Los registros de los pacientes se vaciaron a una base de datos y el análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS para Windows versión13 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Para análisis univariado se emplearon promedios y desviación estándar cuando se trate de variables cuantitativas de distribución normal. Para análisis bivariado se empleo t Student para muestras independientes (hipocarbica e hipercarbica) y Xi cuadrada para variables cualitativas nominales y definir diferencias entre proporciones y determinación de RR con intervalos de confianza 95%.

RESULTADOS

Se evaluaron 109 recién nacidos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales, que cumplieron los criterios de inclusión. De ellos 17 (15.6%) pertenecen al grupo I con Hipercarbica y 78 (71.6%) pertenecen al grupo II con Hipocarbica; Un tercer grupo conformado por 14 (12.8%) con Normocarbica. (grafica 1, tabla 1)

En relación al género, predominó el sexo femenino en la población de los recién nacidos con 60 (55%) sin mostrar diferencia significativa en cada grupo. El peso medio de la población fue de $1714.50g \pm 770.4g$, con rango de peso de 550g a 3,385g, el 33.9% (n=37) se ubico en un rango de 1000 a 1499g ($p=0.010$). Con respecto a la edad gestacional la media fue de 33.1 semanas ± 4.1 semanas de gestación con rango de 25.2 a 41 semanas, el 24.5% (n=27) se ubico en mayores de 37semanas ($p=0.010$).

Dentro de los antecedentes perinatales se analizaron el antecedente de corioamnioitis y las horas de ventilación mecánica las cuales no mostraron diferencia significativa en los 3 grupos. Con respecto al uso de surfactante en su aplicación profiláctica fue en 39.4% (n=43) predominando en el grupo de hipocarbica con el 76.7% (n=33) ($p=0.079$). La estancia intrahospitalaria con una media de 32.5 ± 25.5 días ($p=0.088$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las patologías causantes del uso de ventilación mecánica como malformaciones (gastrosquisis, atresia intestinal, hernia diafragmática, malformaciones pulmonares), taquipnea transitoria del recién nacido, neumonía y sepsis. Siendo la única significativa la enfermedad de membrana hialina con 19.3% (n=21) ($p=0.052$).

En el análisis comparativo de los grupos si encontramos diferencias estadísticamente significativas en el grupo de hipocarbica y su asociación con la morbilidad neonatal: para Leucomalacia periventricular 2.8% (n=3) con un riesgo de 1.4 (IC 95% 1.25 -1.59) con $p=0.083$. Para displasia broncopulmonar 30.8 % (n=24) con un riesgo de 0.933 (CI 95% 0.382-2.281) con $p=0.526$, y para Hemorragia intraventricular 12.8% (n=10) con un riesgo de 0.993 (IC 05% 0.28-3.43) con una $p=0.607$. Cuadro 1.

Con respecto al grado de hipocarbica se observa que la moderada tuvo significancia estadística para Leucomalacia periventricular riesgo de 2.08 (CI 95% 0.87-4.9) $p=0.256$. No hubo diferencia significativa en el resto de la morbilidad y el grado de hipocarbica. En relación con la duración en horas de la hipocarbica se observó una media de $3.4 \text{ h} \pm 3.3\text{h}$ como se muestra en la gráfica 2, con el valor mínimo de hipocarbica registrado fue de 1.44 kPa (PaCO_2 10.9 mm de Hg).

En el grupo de Hipercarbica se encontró una asociación significativa para la reducción del riesgo con la Displasia broncopulmonar 12.5% (n=9) de 2.4 veces en comparación con el resto de la población (IC 95% -0.93 a 0.404) $p=0.036$. Para Hemorragia intraventricular 9.6% (n=5) con un riesgo de 0.56 (IC 95% 0.17-1.81) $p=0.25$. Y para Leucomalacia periventricular 3.8% (n=2) con un riesgo de 2.2 (CI 95% 0.61-3.22) $p=0.46$. Cuadro 2.

Para Normocarbica no se mostró ninguna asociación con la morbilidad estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

El bióxido de carbono es un importante regulador del flujo sanguíneo cerebral en los recién nacidos prematuros,^{3, 4} Wyatt y colaboradores encontraron que la reducción del flujo sanguíneo cerebral se asocia a niveles bajos de PaCO₂, y mostraron incremento en la lesión cerebrovascular con hipocarbica en recién nacidos de término.³

La hipocapnia en animales se sabe que disminuye el flujo sanguíneo cerebral, sin embargo esto no ocurre de igual forma en recién nacidos humanos, depende del tiempo de exposición y de la edad gestacional.

La hipocarbica es una variable que ha sido asociada, en el análisis de estudios de cohorte retrospectivo, con retraso en neurodesarrollo y daño respiratorio. Konen y cols identificó la duración de hipocarbica (PaCO₂ menor a 30 mmHg) en las primeras 72 h de vida como factor de riesgo para leucomalacia periventricular.

El mecanismo para daño cerebral con hipocarbica es desconocido. Menke y cols estudiaron recién nacidos con hipocarbica de menos de 33 semanas de gestación, mostraron que el flujo sanguíneo cerebral es profundamente influenciado por niveles de PaCO₂ con una reducción de 32.7% del flujo cerebral por cada kPa de PaCO₂ que desciende.¹

La leucomalacia periventricular es una causa importante de morbilidad neurológica en los niños de muy bajo peso al nacimiento y se ha asociado a hipocarbica severa durante las primera 24 h después de nacimiento.¹⁴

La lesión aguda se puede causar por la hiperventilación la cual causa alcalosis hipocapnica; y la hiperventilación y la alcalosis hipocapnica coexisten con frecuencia en lesión pulmonar (o en otro órgano). De hecho, la hipocapnia y la hiperventilación pueden ser causas independientes de displasia broncopulmonar.

Mecanismos intrínsecos posibles en el efecto directo de la hipocapnia son proporcionadas por los estudios que demuestran que la hipocapnia incrementa la permeabilidad microvascular de la mucosa traqueal disminuyendo la capacidad pulmonar e incremento de la producción de surfactante disfuncional.

Además, la hipocapnia cambia la posición de la curva de la disociación de la oxihemoglobina hacia la izquierda, restringiendo la liberación del oxígeno a nivel tisular; la liberación local de oxígeno se puede deteriorar más a fondo por la vasoconstricción inducida por la hipocapnia.^{11, 12, 13}

Erickson realizó un estudio recién nacidos de menos de 29 semanas de gestación de 1992 a 1994 donde en una corte retrospectiva encontró 314 niños, 40 tuvieron muerte neonatal temprana (menos de 48h) que no incluyó en el análisis.

De los 274 recién nacidos sobrevivientes, 72 (26%) tuvieron hemorragia intraventricular severa.

Niños en los que la PaCO₂ cayó por debajo de 32 mm Hg en algún momento de las primeras 48h de vida incrementaron el riesgo de hemorragia intraventricular severa o leucomalacia periventricular (odds ratio 2.38; 95% CI 1.27-4.49; P= 0.007).

De los 264 sobrevivientes a las 36 semanas de edad corregida 134 (51%) tuvo displasia broncopulmonar.

Recién nacidos con 3 medidas de valores de PaCO₂ en menos de 30 mmHg en las primeras 24 h de vida incrementaron riesgo de BPD (odds ratio 2.21; 95% CI 1.05–4.57; P= 0.036).¹

En nuestro análisis encontramos resultados similares como en el estudio de Erikson que para Displasia broncopulmonar solo se asocia como factor de riesgo pero no como agente casual la presencia de hipocapnia, esto observado al realizar regresión lineal y comparación de medias con una t para muestras independientes (p=0.881)

Y para leucomalacia la significancia demostrada pudiera evidenciar la necesidad de un mayor tamaño de la muestra, observando el mismo patrón en el análisis de la varianza para la Hemorragia intraventricular con una p=0.991.

La hipercapnia (PaCO₂ 42-45 mmHg) ofrece neuroprotección significativa.

Las explicaciones posibles incluyen cambio de la curva de disociación de la oxihemoglobina a la derecha, resultando en un incremento en la liberación de O₂, incremento del flujo sanguíneo cerebral previniendo la isquemia cerebral, supresión del metabolismo oxidativo, reducción de la producción de lactato tisular, preservación de las reservas de ATP, inhibición de los receptores de N-metil-D-aspartato, y reducción de la neurotoxicidad y neurotransmisores excitatorios.¹

Si bien esos estudios han identificado hipocarbica como factor de riesgo, los estudios no han visto los riesgos de la hipercapnia. Sin embargo Goldstein y cols examinaron la acidosis como factor de riesgo para pobre neurodesarrollo y encontraron que solo la acidosis metabólica (no acidosis respiratoria) se asocio consecuencias neurológicas motoras y cognitivas a los 2 años de edad.

Un análisis de cohorte retrospectivo, la BDP se asocio a hipocarbica, por mecanismo de volutrauma. Recién nacidos con enfermedad de membrana hialina tienen reducida la capacidad residual funcional y el volumen pulmonar máximo, así el volutrauma excesivo es requerido para obtener normocarbica.¹

Uno de los conceptos más importantes del cuidado de pacientes críticamente enfermos es el reconocimiento de que la ventilación mecánica la terapia de apoyo de uso general en falla respiratoria puede empeorar, o ser aún la causa de lesión pulmonar, por sobre distensión repetida del tejido pulmonar. Si la hipoventilación se permite en un esfuerzo de limitar la sobredistensión pulmonar, la PCO_2 aumenta.

El beneficio teórico de la hipercapnia permisiva es que volúmenes corrientes bajos con descenso en presión media en vía aérea pueden prevenir sobredistensión alveolar y daño pulmonar.^{17, 18, 19, 20, 21}

La hipercapnia causa vasodilatación cerebral, incrementa el flujo sanguíneo cerebral en recién nacidos prematuros, y puede contribuir al desarrollo de hemorragia intraventricular; Jeffrey y cols realizaron un monitoreo de la velocidad media del flujo sanguíneo cerebral, $PaCO_2$ y presión arterial media de 43 recién nacidos ventilados con muy bajo peso al nacer durante la primer semana de vida, encontraron que cuando la $PaCO_2$ fue ≥ 45 mm Hg hay perdida progresiva de la autorregulación cerebral, con lo que se asocia a incremento en la vulnerabilidad de lesión cerebral.¹⁹

En nuestro estudio solo se reportaron 2 casos de hemorragia intraventricular en presencia de hipercarbica sin significancia estadística.

Los estudios meta analíticos de cochrane no evidencian reducción de riesgo de DBP con hipercapnia permisiva como estrategia de ventilación mínima En la actualidad estas estrategias de ventilación no se puede recomendar de manera rutinaria.

Estrategias ventilatorias que tienen como objetivo los altos niveles de PCO_2 (> 55 mmHg) sólo podrán ser realizadas como ensayos clínicos controlados.⁹

En el presente estudio la relación de hipercarbia resulta significativa la reducción de riesgo en Displasia broncopulmonar solo al aplicarle la prueba de t de student de muestras independientes. Para Hemorragia intraventricular y Leucomalacia periventricular estadísticamente no significativo.

CONCLUSIONES

1. La hipocarbica en los recién nacidos representa un mayor riesgo de desarrollar leucomacia periventricular y displasia, tal como lo demuestra la literatura,
2. La hipocarbica no incremento en el riesgo para presentar hemorragia intraventricular;
3. Para Hipercarbica muestra una reducción del riesgo de desarrollar Displasia broncopulmonar.
4. No se observa incremento en el riesgo para Hemorragia intraventricular o Leucomalacia periventricular, cuando hay hipercarbica.
5. Por el comportamiento observado de la población para el cálculo de los riesgos, hace falta mas tamaño de muestra para apoyar aun más los resultados obtenidos.

REFERENCIAS

1. Erickson SJ, Hypocarbica in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia, *J. Paediatr. Child Health*, 2002,38:560-62
2. Ulrich H. Permissive hypercapnia, *Semin Neonatol* 2002; 7: 409-19
3. Luyt K. Randomised study comparing extent of hypocarbica in preterm infants during conventional and patient triggered ventilation; *Archives of Disease in childhood Fetal and Neonatal Edition* 2001;84;(1):F14-F17
4. Giannakopoulou C. Significance of hypocarbica in the development of periventricular leukomalacia in preterm infants, *Pediatrics Internacional*, 2004, 46:268-73
5. Dawson C, Volume-targeted ventilation and arterial carbon dioxide in neonates *J. Paediatr. Child Health*, 2005, 41: 518–21
6. Murase M. Early hypocarbica of preterm infants: Its relationship to periventricular leukomalacia and cerebral palsy, and its perinatal risk factors, *Acta Pædiatrica*, 2005; 94:85–91
7. Wiswell T. E. Effects of Hypocarbica on the Development of Cystic Periventricular Leukomalacia in Premature Infants Treated With High-frequency Jet Ventilation, *Pediatrics* 1996;98:918-24
8. Collins M. P. Hypocapnia and Other Ventilation-Related Risk Factors for Cerebral Palsy in Low Birth Weight Infants, *PEDIATRIC RESEARCH* 2001, 50(6): 712-19
9. Woodgate PG; Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Art. No.: CD002061. DOI: 10.1002/14651858.CD002061.
10. Klinger G, Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal*;2005;90:F49–F52
11. Laffey J G, Carbon dioxide and the critically ill—too little of a good thing? *The Lancet* 1999; 354:1283–86

12. Laffey J G, HYPOCAPNIA, N Engl J Med, 2002, 347(1):43-53
13. Laffey JG. Permissive hypercapnia — role in protective lung ventilatory strategies, Intensive Care Med, 2004 30:347–56
14. Suresh V, Effect of carbon dioxide on background cerebral electrical activity and fractional oxygen extraction in very low birth weight infants just after birth; Pediatric Research;2005; 58;(3):579-85
15. Fazzi E, Correlation between clinical and ultrasound findings in preterm infants with cystic periventricular leukomalacia, The Italian Journal of Neurological Science,s 1991;12:199-203,
16. Chonghaile M. Permissive hypercapnia: role in protective lung ventilatory strategies, Curr Opin Crit Care, 200511:56–62.
17. Millar JD. Permissive Hypercapnia in Neonatos, NeoReviews 2007;8,(8):e345-e353.
18. Millar JD. Safety and effectiveness of permissive hypercapnia in the preterm infant, Current Opinion in Pediatrics 2007, 19:142–144
19. Jeffrey R. The Effects of Hypercapnia on Cerebral Autoregulation in Ventilated Very Low Birth Weight Infants, PEDIATRIC RESEARCH , 2005, 58 (5):931-35
20. Carlo W. Permissive hypercapnia and permissive hypoxemia in neonatos, Journal of Perinatology, 2007, 27:S64–S70
21. Shankaran S. Cumulative Index of Exposure to Hypocarbica and Hyperoxia as Risk Factors for Periventricular Leukomalacia in Low Birth Weight Infants, Pediatrics 2006;118;1654-59
22. Jobe A. H. Bronchopulmonary Dysplasia; Aerican Journal of respiratory and critical care medicine; 2001;163:1723-29.
23. Volpe J.J.: Hemorragia intraventricular y lesión cerebral en prematuros. Neuropatología y patogenia. Clinicas dePerinatología 1989;16:395-421.
24. Goldstein B, International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics, Pediatr Crit Care Med 2005 6(1):2-8

ANEXOS

Tabla 1

Grupo	Casos	%
HIPERCARBIA	17	15.6
HIPOCARBIA	78	71.6
NORMOCARBIA	14	12.8
TOTAL	109	100.0

GRAFICA 1. Distribución de la población de recién nacidos por grupos de estudio

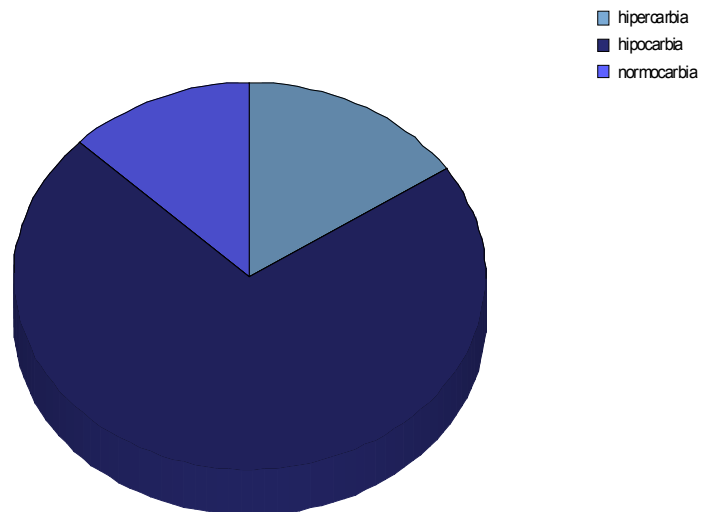
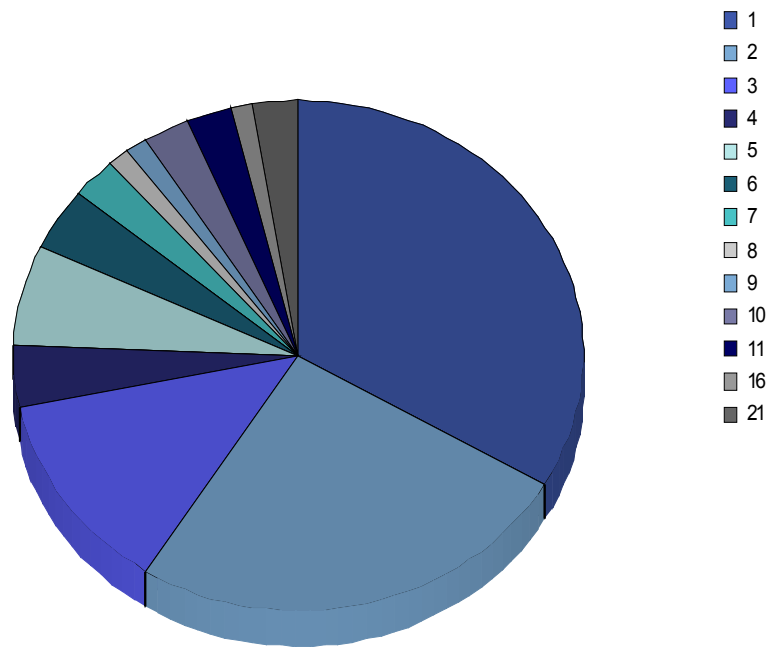


Tabla 2 Tiempo en horas de Hipocarbía

Tiempo h	Casos	%
1	26	33.3
2	20	25.6
3	10	12.8
4	3	3.8
5	5	6.4
6	3	3.8
7	2	2.6
8	1	1.3
9	1	1.3
10	2	2.6
11	2	2.6
16	1	1.3
21	2	2.6
Total	78	100.0

GRAFICA2. Duración de la hipocarbía en horas



CUADRO 1 MORBILIDAD ASOCIADA A HIPOCARBIA

PATOLOGIA	N	%	RR	IC 95%	p
LPV	3	2.8	1.41	1.25-1.59	0.083
HIV	10	12.8	0.93	0.28-3.43	0.607
DBP	24	30.8	0.93	0.38-2.28	0.526

CUADRO 2 MORBILIDAD ASOCIADA A HIPERCARBIA

PATOLOGIA	N	%	RR	IC 95%	p
LPV	2	3.8	2.2	0.61-3.22	0.46
HIV	5	9.6	0.56	0.17-1.81	0.25
DBP	9	12.5	2.4	-0.278-0.083	0.036