

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

*DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA SALUD*



**HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO**

**EVOLUCION VENTILATORIA EN LOS RECIEN NACIDOS CON  
HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIEN NACIDO  
MANEJADOS CON OXIDO NITICO INHALADO EN LA UNIDAD DE  
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO  
POBLANO DE MARZO DEL 2005 A MARZO DEL 2008.**

**TESIS DE ESPECIALIDAD**  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN NEONATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

**DRA. ROSA NELIDA PEREZ HUERTA**

**ASESORES EXPERTOS**

DR. ROBERTO HERRERA TORRES  
DRA. ELVIA PATRICIA CONCHA GONZÁLEZ  
DRA. FABIOLA GUTIERREZ LANDERO  
( NEONATOLOGOS PEDIATRAS)

**ASESOR METODOLOGICO**

DR. VICTOR DE LA ROSA MORALES  
( NERULOGO PEDIATRA )



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 Dios por su inmenso amor. Por la “gran” transformación que dió a mi vida durante estos dos años. Por la oportunidad de vivir con intensidad y crecer.

A Octavio por su amor y paciencia. Por tu gran apoyo y compañía. Por tu solidaridad y ternura. Por luchar juntos.

A mis padres por sus rezos y su confianza. Por enseñarme a luchar y a perseverar.

A mis hermanos a quienes amo y al encanto angelical de mis princesas Fer, Karla, Jimena y Emily porque su inocencia me impulsa.

A mis tíos. Muy en especial a tí tía Mary y tío Pancho.

A Paty por su entereza e incondicionalidad. Simplemente por ser mi amiga.

A mis compañeros de residencia por los buenos momentos y las enseñanzas.

A mis adscritos por se entrega y enseñanzas.

A todas las enfermeras del servicio, por cuidarme y consentirme. Por su gran apoyo que muchas veces fue tan alentador. Muy en especial a Isa, Judith, Yola, Jose, Lolita, Cristy, Ale, Paty, Rosy Macías, Rosy Jacobo, Mary, Mariela, Cristi, Chio, Lety y Elo.

Dedicada a mis dos amores:

Octavio y Mari Jose.

Octavio por la felicidad traída a mi vida y porque lo que este trabajo representa no hubiera sido posible sin tí.

A Marijose por que eres ese sentimiento inexplicable y ahora la razón de mi vida y la motivación de cada día. Porque nada vale tanto la pena como tu sonrisa. Los amo.

## INDICE

## PAGINA

<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>6</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	
<b>Generales.....</b>	<b>7</b>
<b>Específicos.....</b>	<b>12</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
<b>HIPOTESIS .....</b>	<b>17</b>
<b>JUSTIFICACION .....</b>	<b>18</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>19</b>
<b>ESTRATEGIA DE TRABAJO .....</b>	<b>21</b>
<b>METODO MATEMATICO .....</b>	<b>22</b>
<b>RESULTADOS ,.....</b>	<b>23</b>
<b>Evolución en SatO2.....</b>	<b>24</b>
<b>Evolución en IO.....</b>	<b>26</b>
<b>Evolución AaDO2 .....</b>	<b>28</b>
<b>Evolución PMVA.....</b>	<b>29</b>
<b>Respondedores .....</b>	<b>31</b>
<b>Mortalidad y toxicidad .....</b>	<b>32</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>33</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>36</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>42</b>

## **RESUMEN.**

**INTRODUCCION.** La Hipertensión Pulmonar primaria o asociada a diferentes patologías pulmonares neonatales (aspiración de meconio, neumonía entre otras) que producen fallo respiratorio hipoxémico es una condición grave que presenta elevada mortalidad. El Oxido Nítrico desempeña una importante terapéutica en el tratamiento al ser un dilatador vascular selectivo de la vasculatura pulmonar, sin efectos hemodinámicas sistémicos y con bajo riesgo de toxicidad u otras complicaciones.

## **OBJETIVOS**

**1.-** .- Evaluar la respuesta ventilatoria al tratamiento con ONi en recién nacidos con Hipertensión Pulmonar Persistente.

**MATERIAL Y METODOS.** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal, unicéntrico, mediante la revisión de expedientes de pacientes que ingresaron a la UCIN del Hospital para el Niño Poblano de marzo del 2005 a marzo del 2008 con diagnóstico clínico de HPPRN que recibieron tratamiento con Óxido Nítrico inhalado.

Se administró ONi a los pacientes con IO > de 25 y que contaban ya con terapia convencional (apoyo ventilatorio, sedación y analgesia, precarga adecuada, corrección de las alteraciones metabólicas que existieran). La dosis se mantuvo constante en 20 ppm

## **RESULTADOS.**

Se revisaron 19 expedientes, de los cuales 11 fueron del sexo femenino. La causa más frecuente causante de HPPRN fue la neumonía, en segundo lugar el Síndrome de aspiración de meconio y la asfixia severa, y en último lugar la hernia diafragmática congénita. Un 79% presentó incremento en la saturación de oxígeno desde los primeros 30 minutos de manejo con un IC de 0.94. Hubo mejoría más tardía en la Presión media de la vía aérea y el Gradiente alveolo arterial. El número de pacientes con enfermedad grave disminuyó de un 100 a un 42% a las 12 horas de manejo. Un 23.6% no respondieron al tratamiento con ONi y la mortalidad fue del 31.5%.

## **CONCLUSIONES.**

El óxido nítrico inhalado es efectivo en revertir la hipoxia y mejorar el pronóstico de los recién nacidos HPPRN que no responden al tratamiento convencional.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la evolución ventilatoria de los recién nacidos con HPPRN manejados con ON ?

## ANTECEDENTES GENERALES.

La Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HPPRN) es un síndrome de falla respiratoria aguda caracterizada por hipoxemia sistémica asociada con shunt extrapulmonar de sangre venosa y evidencias de presión arterial pulmonar elevada en ausencia de enfermedad cardíaca congénita.

Es una causa importante de insuficiencia cardiorrespiratoria en el recién nacido casi a término (>34 semanas), ya sea como enfermedad primaria de inadaptación neonatal, o secundaria a otras enfermedades como la enfermedad de membrana hialina, el Síndrome de aspiración de meconio, neumonía, asfixia y hernia diafragmática congénita.<sup>(1,2)</sup>

Alcanza una incidencia que varía de acuerdo a las series entre 0.43 y 6.8 de cada 1000 nacidos vivos. La mortalidad de este padecimiento en países desarrollados es de 5 a 12%, mientras en países en desarrollo oscila entre 40 y 80%.<sup>(2)</sup>

Para entender su fisiopatología es necesario entender el rol del pulmón a nivel fetal y el período de transición.

El adecuado funcionamiento del sistema respiratorio en los primeros minutos de vida del recién nacido es fundamental para su supervivencia. Durante la vida fetal el intercambio gaseoso es efectuado por la placenta. Sin embargo en el momento del nacimiento el pulmón debe realizar el intercambio de gases para asegurar la supervivencia del neonato. Para que esto ocurra todo recién nacido pasa por un período de adaptación cardiopulmonar, donde en pocos minutos se suceden importantes cambios en la circulación pulmonar y sistémica, y en la respiración. Cuando este proceso de adaptación no ocurre en forma normal se pueden producir trastornos cardiorrespiratorios graves, tales como la hipertensión pulmonar.<sup>(3)</sup>

En el feto el intercambio gaseoso se realiza en la placenta. Este órgano consta de una trama vascular compleja y muy abundante y por lo tanto la resistencia vascular en los pulmones es muy elevada desde el comienzo de su desarrollo. Esto se debe principalmente al escaso número de estructuras vasculares en relación con el tamaño pulmonar y con el importante grosor de la pared de las arterias musculares o parcialmente musculares.

La resistencia vascular pulmonar no debe ser baja durante la vida fetal. Si así fuera, existiría un shunt arterioso venoso muy importante que ocasionaría un aumento del retorno venoso pulmonar y del trabajo ventricular izquierdo en forma innecesaria. La presión de la arteria pulmonar al nacer es de 60 mmHg y cae a cerca de 20 mmHg a las 24 horas de vida. Esta caída en la presión es consecuencia de la aereación pulmonar, apertura del lecho vascular pulmonar.

La alta presión en la arteria pulmonar en el feto es el resultado de la baja tensión de oxígeno, bajos niveles de prostaglandinas y óxido nítrico y la presencia de sustancias vasoconstrictores tales como la endotelina-1.<sup>(1,2,3,4)</sup>

Pero la sobrevida posnatal depende del rápido establecimiento de la ventilación alveolar y de la adecuada perfusión vascular pulmonar para lograr un intercambio gaseoso adecuado. Por lo tanto, se deben producir cambios importantes en la circulación pulmonar para disminuir la resistencia vascular pulmonar después del nacimiento.<sup>(3)</sup>

Se calcula que el flujo pulmonar del feto en útero es 5% de su gasto cardiaco. En las primeras horas después del nacimiento la resistencia vascular pulmonar disminuye en 80%, como resultado de la respiración, del oxígeno y de otros moduladores como el óxido nítrico. La falla en la disminución de la resistencia vascular pulmonar arterial se manifiesta con hipoxemia grave.<sup>(3)</sup>

En el síndrome de HPPRN la característica fundamental es el hipoflujo pulmonar, que ocasiona hipoxemia y labilidad en la saturación arterial de Oxígeno o en la Presión alveolar de oxígeno (PaO<sub>2</sub>). Frecuentemente hay cortocircuitos de sangre desaturada de derecha a izquierda a través del foramen ovale y/o ductus arterioso y la presión de la arteria pulmonar es igual o superior a la presión sistémica.<sup>(5)</sup>

La HPPRN es en realidad un complejo de síntomas. Fisiológicamente se puede aplicar la ley de Ohm, en su equivalente hidráulico y la ley de Poiseuille, para entender la interrelación de diversos factores que operan de una u otra forma en este complejo sintomático.

Donde la Resistencia Vascular Pulmonar es inversamente proporcional al flujo pulmonar y directamente proporcional a la diferencia entre la presión de la arteria pulmonar y la de la aurícula izquierda. La resistencia vascular pulmonar aumenta con el aumento de la viscosidad sanguínea y la longitud del vaso, pero lo hace en forma mucho más dramática con la disminución del radio de los vasos sanguíneos. Ciertos trastornos funcionales, como la vasoconstricción y ciertas modificaciones más permanentes, como el número total de vasos pulmonares y estrechamientos estructurales secundarios al proceso de remodelación, conducen a disminución del radio y por lo tanto a aumento de la resistencia vascular pulmonar y disminución del flujo.<sup>(3,4)</sup>

Basados en estas fórmulas, se conoce una clasificación etiológica según la alteración

#### **1) Lecho vascular pulmonar normal con vasoconstricción (Mala adaptación)**

- Asfixia prenatal y posnatal
- Aspiración de meconio o sangre
- Obstrucción de la vía aérea
- Enfermedad pulmonar
- Sepsis
- Hipotermia
- Hipovolemia
- Hijo de madre diabética
- Shock

## 2) Aumento de la musculatura lisa vascular. (Remodelación)

- Hipoxia fetal crónica.
- Toxemia
- Retraso en el crecimiento intrauterino
- Drogas maternas
- Anomalías de las arterias renales

## 3) Escaso desarrollo vascular

- Hipoplasia pulmonar

## 4) Otras

- Hiperviscosidad
- Hiperfibrinogenemia <sup>(3)</sup>

En general la HPPRN ocurre en neonatos de término o posttérmino, frecuentemente con antecedentes perinatales anormales como bajo puntaje de Apgar, meconio en líquido amniótico, pH prenatal anormal. <sup>(5,6)</sup>

La presentación clínica es variable pero las características más clásicas son hipoxemia, labilidad y variaciones espontáneas de la Presión parcial de oxígeno ( $PaO_2$ ) y sensibilidad a la alcalosis. En general, además de cianosis hay taquipnea y taquicardia, a veces con soplo sistólico de regurgitación tricuspídea, con prominencia del ventrículo derecho. La radiografía de tórax y el electrocardiograma (ECG) son variables.

Clinicamente los gases en sangre y la monitorización no invasiva son útiles para establecer el diagnóstico. La Presión parcial de dióxido de carbono ( $PaCO_2$ ) puede ser normal, elevada o baja, según la etiología. <sup>(5,6)</sup>

El grado de oxigenación pre y posductal medido en forma simultánea, por determinación de la  $PaO_2$  o de la saturación de oxígeno, es útil para confirmar la presencia de shunt de derecha a izquierda a nivel ductal. En el 50-60% de los casos neonatales de HPPRN existe este shunt, debido al cual la oxigenación del territorio preductal es mayor. Las diferencias de  $PaO_2$  deben ser más de 10 torr. Una diferencia en la saturación de 2 a 3% ya puede ser significativa. <sup>(4)</sup>

Varios métodos se han utilizado clínicamente para evaluar la gravedad y la respuesta al tratamiento y para predecir resultados.

Los índices ventilatorios son útiles para evaluar la gravedad de la enfermedad respiratoria. Tienen en cuenta la oxigenación arterial y la cantidad de oxígeno o la intensidad de la asistencia ventilatoria empleada. <sup>(3,4,5)</sup>

Los indicadores de oxigenación y ventilación más frecuentemente utilizados son la PaO<sub>2</sub> posductal, el gradiente alveólo-arterial de Oxígeno (AaDO<sub>2</sub>), el Índice de Oxigenación (IO) y el Índice de Ventilación (IV).

El indicador más simple es la PaO<sub>2</sub> posductal, que predice más gravedad si no supera 50torr durante 4-6 horas consecutivas.

El AaDO<sub>2</sub> se aumenta a medida que empeora el intercambio gaseoso. En un individuo sano respirando oxígeno al 100% el AaDO<sub>2</sub> es generalmente menor de 200torr. La fórmula es:

$$\text{AaDO}_2 = (670-47) - \text{PaCO}_2 - \text{PaO}_2$$

En general, cuando es mayor de 610-625 torr por 6 a 12 horas indica mal pronóstico.

El índice de Oxigenación intenta incluir la toxicidad del oxígeno y el barotrauma en la evaluación de severidad.

$$\text{IO} = \text{Paw} \times \text{FiO}_2 / \text{PaO}_2 \quad \text{donde;}$$

Paw= Presión media de la vía aérea

FiO<sub>2</sub>= Fracción inspirada de oxígeno

PaO<sub>2</sub>= Presión parcial de oxígeno

Este índice es aceptado para indicar otros tratamientos (óxido nítrico, oxigenación por membrana extracorpórea) y establecer el riesgo de mortalidad.

Un índice mayor de 40 es de mal pronóstico, con mortalidad hasta del 80%.

El Índice de Ventilación (IV) es el producto de la Paw X FR (frecuencia respiratoria).

Por encima de 1000, especialmente si la PaCO<sub>2</sub> sigue elevada es un indicador de peor pronóstico (3,4,5).

De acuerdo a los Índices ventilatorios la enfermedad pulmonar se clasifica en 3 grados:

<b>INDICES</b>	<b>a/ADO<sub>2</sub></b>	<b>A-aDO<sub>2</sub></b>	<b>IO<sub>2</sub></b>
<b>Enfermedad leve</b>	>0.22	<200	<10
<b>Enfermedad moderada.</b>	0.1-0.22	200-500	10-25
<b>Enfermedad grave</b>	<0.1	>500	>25

El Índice de Ventilación (IV) es el producto de la  $Paw \times FR$  (frecuencia respiratoria).

Por encima de 1000, especialmente si la  $PaCO_2$  sigue elevada es un indicador de peor pronóstico. <sup>(7)</sup>

En forma tradicional, el tratamiento de la insuficiencia respiratoria del recién nacido a término ha consistido en suplementación de oxígeno y ventilación mecánica.

Sin embargo, debido a que un grupo de neonatos no responden a estas intervenciones, nuevas terapias como el óxido nítrico inhalado, la oxigenación de membrana extracorpórea y la ventilación líquida se han usado con relativo éxito en años recientes <sup>(8)</sup>.

Este es complejo, lo fundamental es implementar medidas que aumenten el flujo pulmonar y disminuyan la relación entre la presión de la arteria pulmonar y la presión arterial sistémica. La evolución clínica dictará si el RN requiere algunas o muchas de las posibilidades terapéuticas disponibles y si habría que utilizarlas en forma progresiva y simultánea. Aunque este no ha sido validado por estudios controlados aleatorizados, incluyen la administración de altas concentraciones de oxígeno, hiperventilación, ventilación de alta frecuencia, la inducción de alcalosis, relajación neuromuscular y sedación <sup>(6)</sup>.

La HPPRN es ahora el factor fundamental más frecuente en recién nacidos que califican para el tratamiento de oxigenación por membrana extracorpórea. (ECMO).

A pesar de las terapias convencionales agresivas, la falla respiratoria neonatal se ha asociado con una alta mortalidad antes del desarrollo de la ECMO. <sup>(7)</sup>

En el pasado potentes fármacos vasodilatadores como tolazolina, nitroprusiato, prostaglandina E y otros se usaron para producir vasodilatación pulmonar. Sin embargo el uso de estos ha sido limitado porque su acción no es específica sobre los vasos pulmonares y también producen vasodilatación sistémica, la cual compromete la perfusión y oxigenación de órganos vitales.

Por más de dos décadas se han buscado vasodilatadores pulmonares más específicos. Uno de los más recientes y prometedores es el óxido nítrico inhalado (ONi) <sup>(7,9)</sup>

## ANTECEDENTES ESPECIFICOS.

En 1980 Furchgott describió un vasodilatador endógeno llamado "factor relajante derivado del endotelio", el cual fue finalmente identificado como óxido nítrico (ON) en 1987.

En 1992 se descubre en los tejidos de animales ON, por los médicos Elizabeth Cultota y Daniel Koshland declarando al NO como molécula del año <sup>(4)</sup>.

El uso terapéutico del ON inhalado (ONi) data desde 1991. La Food and Drug Administration (FDA) aprueba la utilización de ON a fines de 1999 <sup>(10)</sup>.

Ahora existen pruebas considerables de que la regulación del tono muscular vascular a nivel celular ocurre vía óxido nítrico (ON), que probablemente sea idéntico al factor de relajación derivado del endotelio. Los compuestos que contienen nitroso, como el nitroprusiato, también actúan a través de la liberación del ON en el tejido <sup>(10)</sup>.

El ON se genera enzimáticamente por una de varias ON sintetasas de L-arginina originando además de ON, L-citrulina. La reacción requiere de la presencia de nicotinamida adeninucleótido fosfato reducido (NADPH). Esta enzima se ha clasificado en dos formas a) la enzima constitutiva que se encuentra en el endotelio, neuronas, plaquetas, médula adrenal y mácula densa del riñón y b) la forma inductiva, la cual se genera bajo condiciones patológicas por los macrófagos, hepatocitos, epitelio de las vías aéreas y células del músculo liso. El ON activa la guanil ciclasa mediante la unión a su componente hemo, lo que resulta en la producción de Guanidil monofosfato cíclico (GMPc). El GMPc activa varias proteincinasas que disminuyen el calcio intracelular y producen relajación del músculo liso y por lo tanto vasodilatación pulmonar. El GMPc es la molécula clave para modular el tono del músculo liso de los vasos pulmonares. En estos tejidos la enzima fosfodiesterasa V hidroliza y desactiva al GMPc, así, esta enzima regula la concentración y duración de la acción del GMPc en las células del músculo liso de los vasos pulmonares <sup>(7,9)</sup>.

El ON es una molécula altamente reactiva, de vida muy corta (3seg. aproximadamente), compuesto por un átomo de oxígeno y un átomo de Nitrógeno, carece de carga eléctrica, es hidro y liposoluble y atraviesa con facilidad la membrana celular <sup>(7)</sup>.

Mejora la relación ventilación/perfusión y disminuye la derivación intrapulmonar, pues solo llega a los alvéolos ventilados y corrige su perfusión sanguínea. También atenúa el efecto vasoconstrictor de los inotrópicos y puede actuar como broncodilatador. Al disminuir la resistencia vascular pulmonar, el ONi reduce el flujo de albúmina hacia el alvéolo, lo cual es beneficioso en el manejo del síndrome de distrés respiratorio.

Cuando el ON pasa al torrente sanguíneo se une fuertemente a la hemoglobina para formar metahemoglobina, y con el oxígeno para formar óxido nitroso (ON<sub>2</sub>). Estas sustancias no tienen actividad vasodilatadora <sup>(7,9)</sup>.

Los experimentos con animales, administrando ONi, demostraron una disminución específica de la presión pulmonar, sin observar efectos similares en la circulación sistémica debido a que el gas se inactiva de inmediato al entrar en la circulación y combinarse con la Hb. de esta unión se forma primero nitroso-hemoglobina y después meta-hemoglobina <sup>(8)</sup>.

En 1992, dos trabajos simultáneos de Roberts y cols. y de Kinsella y cols. describieron que dosis bajas de ONi [5 a 8 partes por millón (ppm)] mejoraban la oxigenación en neonatos con insuficiencia respiratoria grave secundaria a HPPRN. Este hallazgo, que implicaba mejoría de la oxigenación al disminuir la presión pulmonar arterial sin producir hipotensión sistémica, desencadenó una serie de estudios controlados en recién nacidos con HPPRN <sup>(7,8)</sup>.

Cuatro estudios han sido publicados reportando los efectos dosis-respuesta del uso de ON en bebés. Los cuatro sugieren que no se han observado efectos benéficos a dosis mayores de 30ppm. Incrementos mayores (80-100ppm) no parecen asociarse a incremento en la oxigenación más que la presentada a dosis de 20 a 30ppm <sup>(11)</sup>.

En otro pequeño estudio publicado por Tworetzky et. al se demostró que la reducción máxima de la presión de la arteria pulmonar fue observada a una dosis de 20ppm, mientras que la mejoría máxima en la oxigenación se presentó a 5 ppm <sup>(7)</sup>.

Es recomendable, suspender el tratamiento con Oxido Nítrico si posterior a 4 horas de tratamiento no hay respuesta <sup>(9)</sup>.

En 1997 se publicaron tres estudios aleatorios multicéntricos que usaron ONi en neonatos con HPPRN e insuficiencia respiratoria. En el estudio denominado NINOS, suspciado por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, 135 bebés de más de 34 semanas de edad gestacional fueron asignados al azar a recibir 20 a 80 ppm de ONi, versus terapia convencional. Aunque no hubo diferencia en la tasa de mortalidad en ambos grupos, sí disminuyó la necesidad de ECMO, en 40%, en el grupo que recibió ONi. La efectividad del ONi fue demostrada en los neonatos con hipertensión pulmonar persistente idiopática y sepsis/neumonía, y fue menor en los afectados de aspiración meconial e ineficaz en el síndrome de dificultad respiratoria <sup>(11)</sup>.

En el estudio de Roberts, que incluyó 53 neonatos, se observó una mejoría de la oxigenación en 58% de los pacientes del grupo de ONi vs 7% del grupo control <sup>(9)</sup>.

El estudio de Kinsella incluyó a 205 RN y se dividió en tres grupos: ONi más ventilación mecánica convencional, solo ventilación de alta frecuencia y ONi más ventilación de alta frecuencia. En este trabajo, la combinación de ONi más Ventilación con alta frecuencia (VAFO) fue superior a las otras técnicas en el tratamiento de la HPP RN grave. Este último estudio enfatizó la importancia de reclutar espacios aéreos terminales para el efecto óptimo del ONi, en particular en padecimientos como la aspiración de meconio neumonía y síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido<sup>(11)</sup>.

En fecha reciente, Wung y cols., en observaciones comparativas, reportaron que el uso de la combinación de ONi más ventilación convencional era tan eficaz como la combinación de VAFO más ONi<sup>(7)</sup>.

En otra publicación, que incluyó 248 bebés, Clark reportó que el uso de ONi con dosis mínimas por 96hr, 20ppm en las primeras 4 horas y 5ppm por 92 horas, disminuyó la necesidad de ECMO en 38% de los bebés del grupo que recibió ONi<sup>(12)</sup>.

Un metaanálisis publicado por Finner, que incluyó siete estudios aleatorios prospectivos en recién nacidos con HPPRN grave, reportó que no hubo reducción en la mortalidad en el grupo que recibió ONi comparado con el grupo control. Sin embargo en el mismo estudio se demostró que 58% de los bebés que recibieron ONi respondieron a este gas dentro de la primera hora. En el grupo de ONi la PaO<sub>2</sub> fue 52.8 mmHg más alta mientras que el índice de oxigenación fue de 16.9 unidades más bajo que en el grupo control.

En la hernia diafragmática congénita (HDC) el efecto del ON es más limitado. En el estudio NINOS, 52 bebés con HDC se asignaron al azar a recibir ON vs control. No hubo diferencias en la reducción del IO, por el contrario, un porcentaje mayor de los niños que recibieron ON (83%) necesitaron ECMO comparados con el grupo control (53%). También Clark reportó que, mientras que el ON si disminuía la necesidad de ECMO para otros problemas respiratorios del recién nacido, aumentaba de 88% a 92% el uso de ECMO para bebés con HDC<sup>(11)</sup>.

En las últimas décadas se han producido mejoras constantes en la tecnología de los respiradores de uso neonatal, que han contribuido de manera eficaz a la reducción de la morbimortalidad de los recién nacidos con problemas respiratorios graves<sup>(12,13)</sup>.

El óxido Nítrico es un fármaco aprobado por las autoridades sanitarias europeas el 01 de agosto del 2001. está indicado junto con la ventilación asistida y otros agentes apropiados, para el tratamiento de neonatos de 34 semanas de gestación o más con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de ECMO<sup>(14)</sup>.

Se indica en recién nacidos de edad gestacional de 34 semanas o superior con evidencia de hipertensión pulmonar persistente diagnosticada por  $\text{PaO}_2$  posductal inferior a 60mmHg, con gradiente de  $\text{PaO}_2$  preposductal superior a 15mmHg y/o gradiente de saturación de oxígeno preposductal superior al 5% y/o ecocardiografía. Previamente a su utilización se debe intentar estabilizar al neonato corrigiendo y evitando aquellas situaciones que incrementen la presión arterial pulmonar, aumentando la presión arterial sistémica y asegurando un buen volumen pulmonar, si es necesario mediante la aplicación de ventilación de alta frecuencia.

También está indicado en recién nacidos de edad gestacional de 34 semanas o superior con hipoxemia grave rebelde con Índice de oxigenación posductal igual o superior a 25 en dos controles sucesivos separados 30 minutos y una vez optimizados todos los recursos para su tratamiento <sup>(7,8,10,12,13)</sup>.

La dosis inicial es de 20ppm. La respuesta al ONi es precoz, en general en los primeros 60 minutos <sup>(12,13,15)</sup>.

Se considera mal respondedor cuando a las 2 horas de administrar ONi la  $\text{PaO}_2$  posductal no asciende el 20% sobre los valores basales. Ante la falta de respuesta, se disminuye el ONi de forma progresiva y lenta (10,5,3,1 ppm cada 10min) hasta retirarlo o alcanzar la mínima dosis necesaria <sup>(12,13,15)</sup>.

Dentro de los efectos secundarios se encuentra la metahemoglobinemia, la cual se considera tóxica cuando la concentración en sangre es superior a 2% <sup>(17,18,19)</sup>.

La producción de óxido nitroso ( $\text{NO}_2$ ), la cual se produce al reaccionar con el oxígeno de la mezcla de gases. Tiene poca importancia, siempre y cuando se utilice una técnica de administración adecuada.

Otro efecto secundario es el estrés oxidativo, que va ligado al peroxinitrito formado a partir del  $\text{NO}_2$ , y se presenta sobre todo en los prematuros o cuando coexiste una inflamación pulmonar. En estos casos puede favorecer la aparición de fibrosis pulmonar o displasia broncopulmonar. También se ha descrito daño potencial sobre el ADN, con riesgo mutagénico y carcinogénico <sup>(20,21)</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **\* General:**

1.- Evaluar la respuesta ventilatoria al tratamiento con ONi en recién nacidos con Hipertensión Pulmonar Persistente.

### **\* Específicos:**

1.- Identificar los diagnósticos más frecuentes causantes de la HPPRN

2.- Identificar el comportamiento en la saturación de Oxígeno a los 30 minutos, 4 horas, 12, 24 y 48 horas de iniciado el tratamiento con ONi.

3.- Establecer el comportamiento de la gravedad de la Hipertensión pulmonar de acuerdo al Índice de Oxigenación medido a los 30 minutos, 4 horas, 12, 24 y 48 horas de iniciado el tratamiento con ONi.

4.- Identificar el comportamiento del Gradiente alveolo arterial en la hora 0, 30 minutos, 4, 12, 24 y 48 horas de manejo con ONi.

5.- Determinar la evolución en la Presión media de la vía aérea a la hora 0, 30 minutos, 4, 12, 24 y 48 de manejo con ONi

6.- Establecer los respondedores y no respondedores a la terapia con ONi.

7.- Determinar la tasa de mortalidad.

8.- Establecer los datos de toxicidad por ONi.

**HIPOTESIS.**

El tratamiento con ONi mejora la evolución ventilatoria en los pacientes con Hipertensión pulmonar Persistente del recién nacido.

## **JUSTIFICACION**

La HPPRN en recién nacidos de término y cercanos al término continúa siendo un problema clínicamente significativo con alta morbi-mortalidad, que en países en vías de desarrollo como el nuestro oscila entre 40 y 80%.

En nuestro medio en donde el control prenatal y la atención del recién nacido al nacimiento son aún muy deficientes la presencia de recién nacidos con asfixia, síndrome de aspiración de meconio y neumonía que condicionan HPPRN son muy frecuentes, requiriendo de atención de tercer nivel que en el estado de Puebla son en su mayoría referidos a nuestro hospital por lo que es de suma importancia conocer los beneficios de los múltiples manejos innovadores en el tratamiento de la HPPRN con los que cuenta la Institución.

El acceso a esta terapia tiene como limitante fundamental su costo, por lo que es necesario analizar la evolución ventilatoria de los pacientes con HPPRN que han sido tratados con ONi para evaluar la respuesta y determinar si su uso mejora la evolución y justifica dicho costo.

## **MATERIAL Y METODOS.**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

#### **Tipo de estudio**

Observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal, unicéntrico.

#### **Diseño**

Es una encuesta hospitalaria de corte longitudinal.

### **GRUPO DE ESTUDIO**

#### **Muestra:**

Convencional no probabilística. Se revisaron los expedientes de pacientes que ingresaron a la UCIN del Hospital para el Niño Poblano de marzo del 2005 a marzo del 2008.

#### **Tamaño de la muestra.**

No se calcula por ser una muestra conveniente en un período de tiempo determinado. Se tomarán todos los pacientes del tiempo establecido.

**Criterios de inclusión:**

- \* Todos los recién nacidos ingresados a la UCIN del HNP con diagnóstico clínico de HPPRN con o sin evaluación ecocardiográfica
- \* Recién nacidos de 34 a 42 semanas de edad gestacional.
- \* Recién nacidos con Índice de Oxigenación mayor de 25

**Criterios de exclusión:**

- \* Recién nacidos de más de 14 días de edad posnatal.
- \* Pacientes con cardiopatías congénitas ducto - dependientes
- \* Recién nacidos con múltiples malformaciones
- \* Pacientes con hipoplasia pulmonar grave.

**Criterios de eliminación:**

- no hay criterios de eliminación ya que se incluirán a todos los recién nacidos con diagnóstico de HPPRN y tratados con ON.

## **ESTRATEGIA DE TRABAJO.**

Se incluirán todos los expedientes completos de recién nacidos mayores de 34 semanas de edad gestacional con diagnóstico clínico de Hipertensión Pulmonar persistente del recién nacido.

El diagnóstico clínico de HPPRN consistió en la presencia de hipoxemia severa, Índice de Oxigenación mayor de 25, labilidad, cianosis, taquipnea o datos de dificultad respiratoria y variaciones espontáneas de la  $\text{PaO}_2$ .

La indicación para iniciar terapia con ONi fue la presencia de un IO mayor de 25.

Previo al uso de Oxido Nítrico se dio manejo convencional el cual incluyó ventilación mecánica convencional o de alta frecuencia, mantenimiento de precarga elevada con el uso de inotrópicos, analgesia, sedación y en caso necesario relajación muscular, corrección de alteraciones metabólicas y se evitar manipulaciones excesivas.

El ONi se administró en dosis inicial de 20ppm en todos los casos. En ausencia de respuesta terapéutica no se incrementó la dosis.

Se consideraron respondedores a los neonatos que presentaron un ascenso de 20 mm Hg o un 20% del valor basal en la  $\text{PaO}_2$ .

En el caso de los respondedores, una vez obtenida una respuesta satisfactoria, se permitió la estabilización del paciente por 24 a 48 horas. Luego de ese lapso, se descendió la dosis de ONi hasta suspenderse.

El equipo para la administración de ONi requirió de un regulador de dos pasos, de acero inoxidable con presión de entrada de 0 a 3000psi y presión de salida de 0 a 100psi, un flujometro de alta precisión. Para realizar las lecturas en ppm de ON y  $\text{ON}_2$ , se utilizó un equipo de monitoreo continuo con analizadores electroquímicos que indican la concentración de ON y  $\text{ON}_2$  que se suministra al paciente. La mezcla de ON se encuentra a una concentración de 500ppm.

Se recolectaron los valores de Saturación de Oxígeno ( $\text{Sat O}_2$ ),  $\text{PaO}_2$ , a las 0 horas, 30 minutos, 4,12, 24 y 48 horas de iniciado el manejo. Se analizaron y calcularon la Presión media de la vía aérea, el índice de Oxigenación y el Gradiente alveolo arterial en los periodos de tiempo establecidos.

**Método Matemático;**

Se buscó la correlación con el método de Spearman en las distintas mediciones y evaluar la significancia estadística a través de la prueba t student

## RESULTADOS.

Se revisaron 19 expedientes de pacientes con diagnóstico clínico de Hipertensión Pulmonar persistente con edad promedio de 3.9 días de vida extrauterina y edad gestacional promedio de 38 semanas. De estos 19, 11 correspondieron a sexo femenino y 8 a sexo masculino (Fig 1).

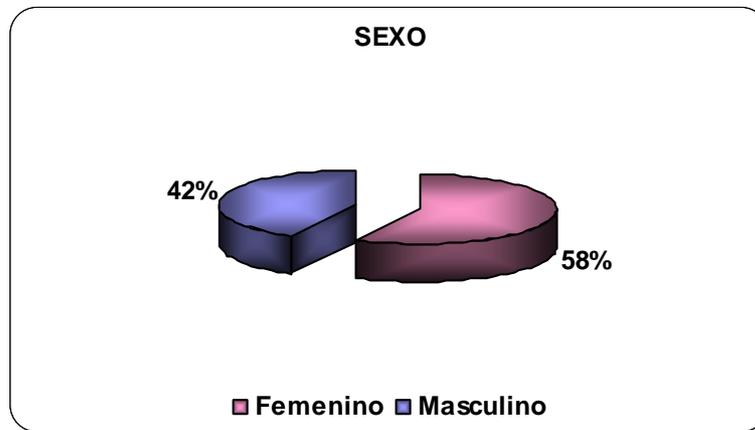


Fig. 1

La causa más frecuente de Hipertensión Pulmonar Persistente del recién nacido fue la neumonía con 10 casos y la menos frecuente la hernia diafragmática con solo 1 caso. De síndrome de aspiración de meconio hubo 4 casos al igual que de asfixia severa (Fig. 2)

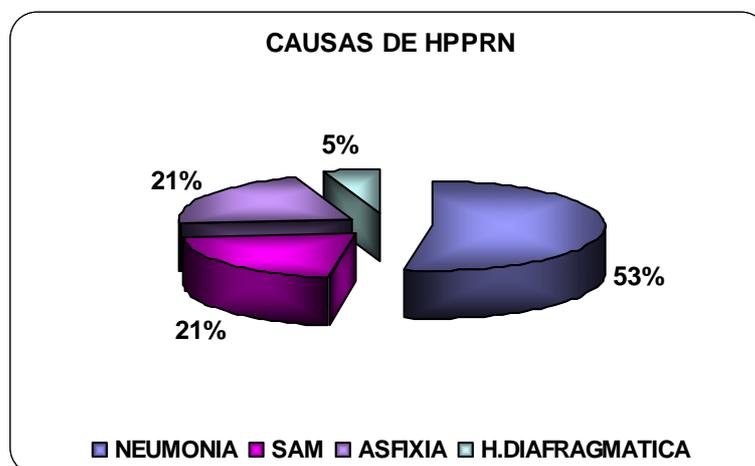


Fig. 2

La saturación de oxígeno en la mayoría de los casos fue incrementando progresivamente (Fig 3).

Previo al inicio de la terapia con ONi la SatO<sub>2</sub> de oxígeno se encontraba menor a 80% en el 100% de los casos. A los 30 minutos de terapia con ONi se observó incremento; pero permaneció por debajo de 80% en los 19 casos. Posteriormente a las 4 horas de manejo un 89% aún tenían saturación por debajo de 80. A las 12 horas un 63% permanecía con saturación inferior a 80 y a las 24 horas disminuyó el porcentaje a 52% de pacientes con SatO<sub>2</sub> menor a 80% . A las 48 horas de manejo 35% permanecía con saturación por debajo o igual al 80%. (**Tab. 1**)

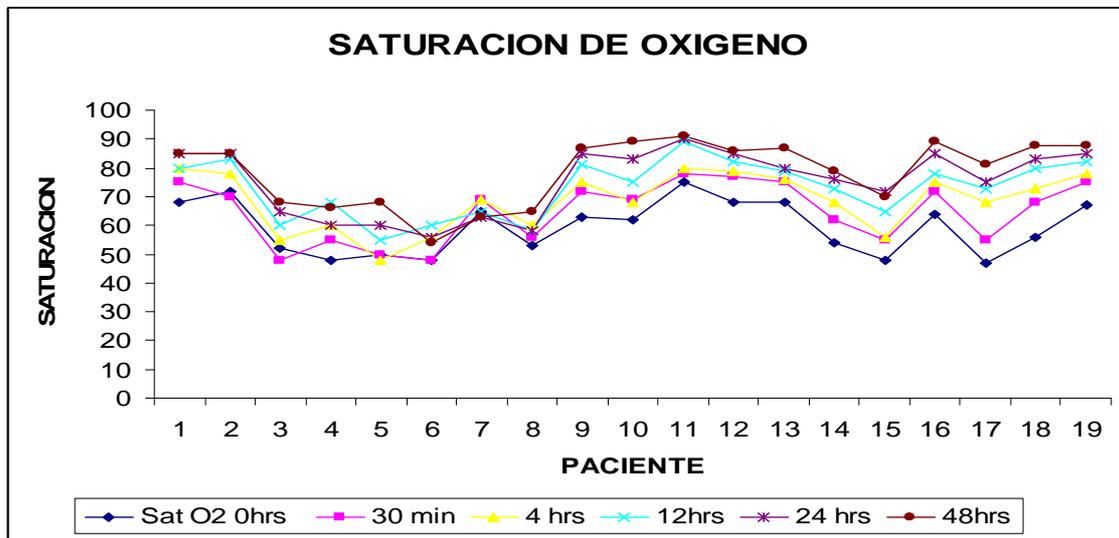
### EVOLUCION EN LA SATURACION DE OXIGENO.

Paciente	Sat O2 0hrs	30min	4 hrs	12hrs	24hrs	48hrs
1	68	75	80	80	85	89
*2	72	70	78	83	85	85
*3	52	48	55	60	65	68
4	48	55	60	68	60	66
*5	50	50	48	55	60	68
*6	48	48	56	60	56	54
7	65	69	69	65	63	63
8	53	56	60	58	58	65
9	63	72	75	81	85	87
10	62	69	68	75	83	89
11	75	78	80	89	90	91
12	68	77	79	82	85	86
13	68	75	76	79	80	87
14	54	62	68	73	76	79
15	48	55	56	65	72	70
16	64	72	75	78	85	89
17	47	55	68	73	75	81
18	56	68	73	80	83	88
19	67	75	78	82	85	88
<b>Promedio</b>	59.3684211	64.6842105	68.5263158	72.9473684	75.3157895	78.5789474
<b>Coefficiente correlación</b>		0.94	0.85	0.77	0.72	0.67

**Tabla 1.**

En 4 pacientes (21%) la saturación de Oxígeno fue en decremento los primeros 30 minutos (\*). Estos 4 tuvieron como diagnóstico de fondo neumonía y solo 2 de ellos mejoraron la SatO<sub>2</sub> en horas posteriores. Los otros 2 casos no mostraron respuesta durante todo el tratamiento (tab. 1).

Desde los primeros 30 minutos de manejo se observó mejoría en la SatO<sub>2</sub> posterior a la terapia con ONi con un coeficiente de correlación de 0.94, el cual indica una correlación muy alta. Se observó una correlación progresivamente menor en las horas subsiguientes siendo de 0.85, a las 12 horas de 0.77 y a las 48 horas de 0.67 (**tabla 1**).



**Fig. 3**

Al buscarse la significancia estadística de la correlación con la prueba t considerando 17 grados de libertad y con una r de 0.94 se obtiene un valor de 32.2 que comparado con los valores críticos para la misma distribución t dentro del área para una cola y tomando como parámetro el 0.01 los valores obtenidos por arriba 2.567 se interpretan como una correlación estadísticamente significativa.

**EVOLUCION EN EL INDICE DE OXIGENACION.**

<b>IO 0hrs</b>	<b>30 min</b>	<b>4 hrs</b>	<b>12 hrs</b>	<b>24 hrs</b>	<b>48 hrs</b>
29	27	23	19	19	16
27	27	23	21	16	12
28	30	27	30	27	25
32	30	30	28	30	26
38	38	39	37	35	30
42	42	40	38	40	36
26	24	24	27	28	28
42	40	43	44	44	43
31	28	26	22	17	15
33	31	30	26	22	16
28	25	19	14	12	12
29	26	25	20	13	12
28	24	23	20	16	13
34	30	30	26	23	20
42	40	40	38	36	37
36	30	28	23	20	15
37	30	27	25	16	13
28	23	21	17	14	12
31	26	24	19	16	13
32.6842105	30.0526316	28.5263158	26	23.3684211	20.7368421

**Tab. 2**

El promedio del Índice de Oxigenación de las diferentes mediciones de tiempo demostró una disminución desde los primeros 30 minutos, siendo mayor a las 12 horas de manejo (tab. 2).

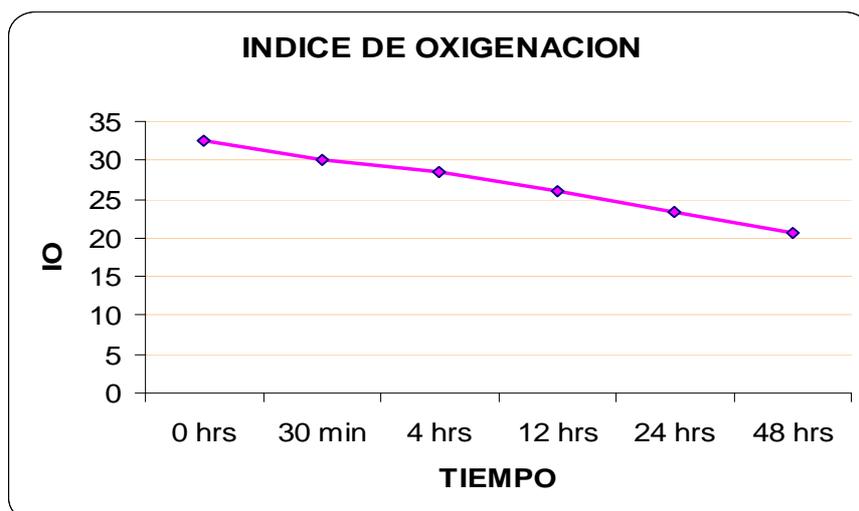


Fig. 4.

Según la clasificación de severidad de la HPPRN por Índice de Oxigenación; previo al inicio del ONi el 100% de los pacientes (19/19) cursaban con grado severo de HPPRN. A los 30 minutos de manejo se disminuyó el número de pacientes con enfermedad severa a un 79% (15/19) a las 4 horas un 63% (12/19) y a las 12 horas un 42% (8/19) aún cursaban con grado severo de enfermedad. (Fig 5).

Recíprocamente el número de pacientes con grado moderado de HPPRN fue incrementando progresivamente con un pico máximo a las 12 horas de manejo (Fig 5).

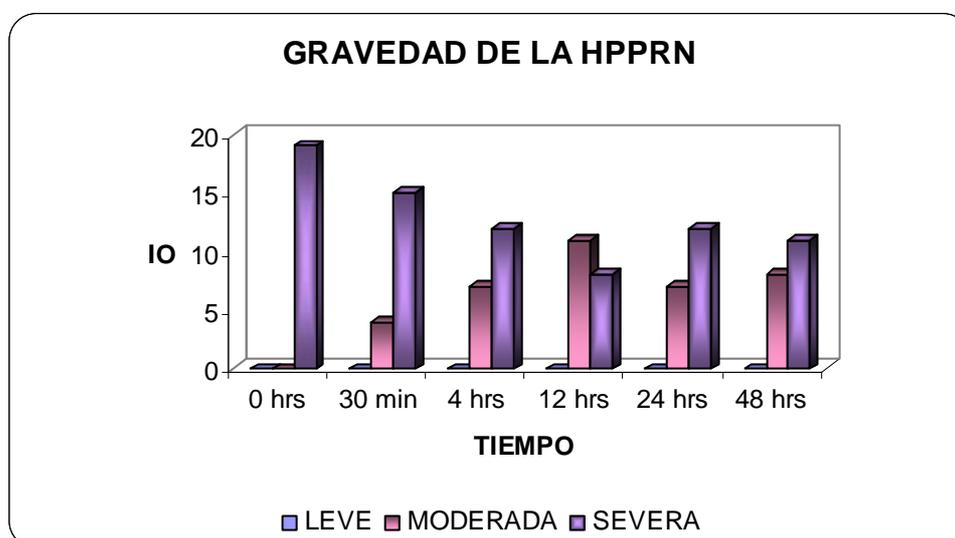


Fig. 5.

**EVOLUCION DEL GRADIENTE ALVEOLO  
ARTERIAL DE OXIGENO**

<b>AaDO3</b>	<b>0hr</b>	<b>30min</b>	<b>4hrs</b>	<b>12 hrs</b>	<b>24 hrs</b>	<b>48 hrs</b>
580	560	530	512	510	489	
563	549	520	480	460	450	
610	630	605	610	600	605	
628	620	600	598	600	576	
712	712	720	710	705	687	
720	722	709	701	683	665	
576	570	570	578	582	584	
645	659	668	670	670	668	
605	600	590	563	550	520	
542	523	520	506	490	467	
463	452	445	420	415	410	
520	483	472	470	456	430	
585	552	520	510	487	463	
720	683	642	620	594	576	
699	685	680	671	664	660	
587	560	549	515	492	460	
645	620	593	576	524	510	
582	576	542	508	492	480	
603	596	574	552	539	506	
609.736842	597.473684	581.526316	566.842105	553.315789	537.157895	

**Tab. 3.**

El gradiente alveolo arterial de Oxígeno mostró una disminución progresiva con un máximo decremento a las 12 horas de iniciado el manejo con ONi.(Tab 3)

Previo a la terapia con ONi todos los pacientes (100%) presentaron un AaDO2 mayor a 500, indicador de mal pronóstico, que disminuyó a 26% a las 48 horas de manejo.

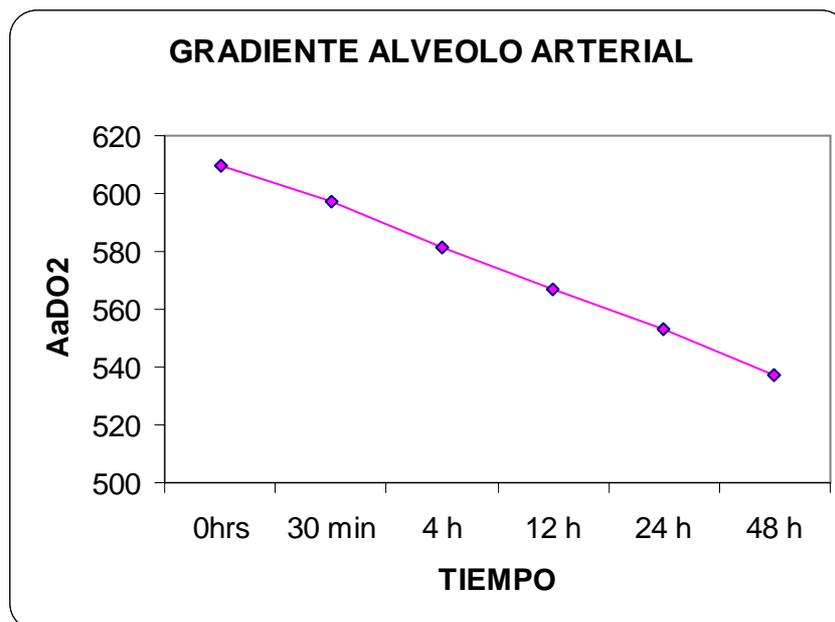


Fig. 6.

**EVOLUCION DE LA PRESION MEDIA DE LA VIA AEREA**

<i>PMVA 0hr</i>	<i>30 min</i>	<i>4 h</i>	<i>12 h</i>	<i>24 h</i>	<i>48 h</i>
12.7	12.7	11.9	11.5	11	8.5
12.9	12.8	12.3	11.7	10.3	9.5
12.6	12.8	12.5	12	12.3	12
13.2	13.2	12.5	11.9	12.5	11.6
13.5	13.5	13.7	13	12.8	12.5
13.8	13.6	13.2	12.8	13.2	13.1
12.5	12.5	12.1	12.4	12.6	12.6
13.6	13.5	13.2	13.5	13.5	13
13	13	12.4	12	11.5	11.2
13.4	13.2	12.8	12.4	12	11.6
12.8	12.8	12.4	11.6	11	10.5
12.8	12.8	12.3	11.5	10.9	10.4
13.2	13.2	12.7	12.5	11.6	11.1
14	14	13.1	12.6	12.4	12
14.2	14	14	14	13.5	13.2
13.7	13.7	13.1	12.6	12	12
14	14	13.5	13	12.8	12.6
13.9	13.9	13	12.7	12.4	12.2
13.3222222	13.2888889	12.8166667	12.4277778	12.1277778	11.6444444

Tab. 4

La presión media de la vía aérea no descendió hasta las 4 horas de iniciado el ONi (Fig. 7)

Observándose un mayor descenso hasta las 48 horas de manejo con ONi

En la gráfica se observa que no hay cambios en la PMVA durante los primeros 30 minutos, empezando el descenso hasta después de las 4 horas de manejo.

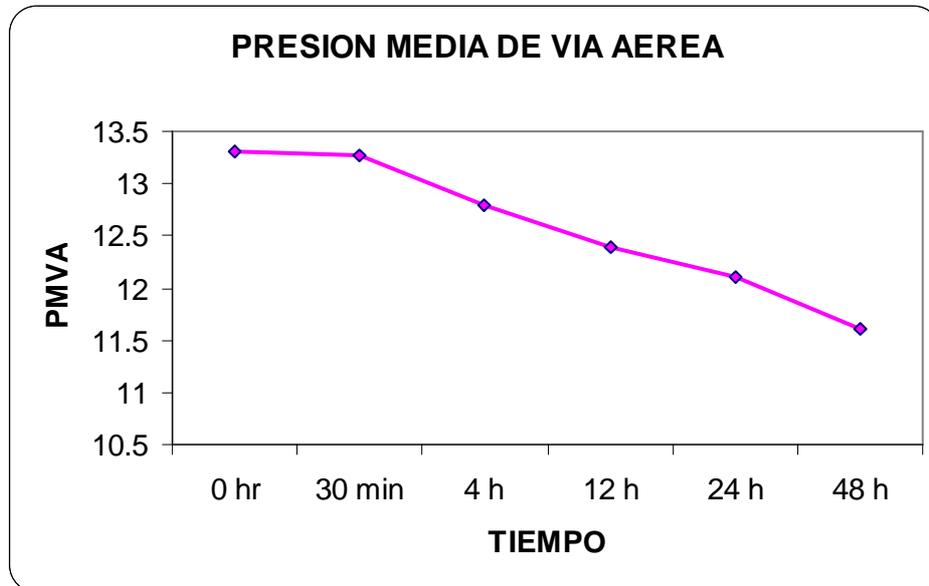


Fig 7.

### RESPONDEDORES A TERAPIA CON ONi

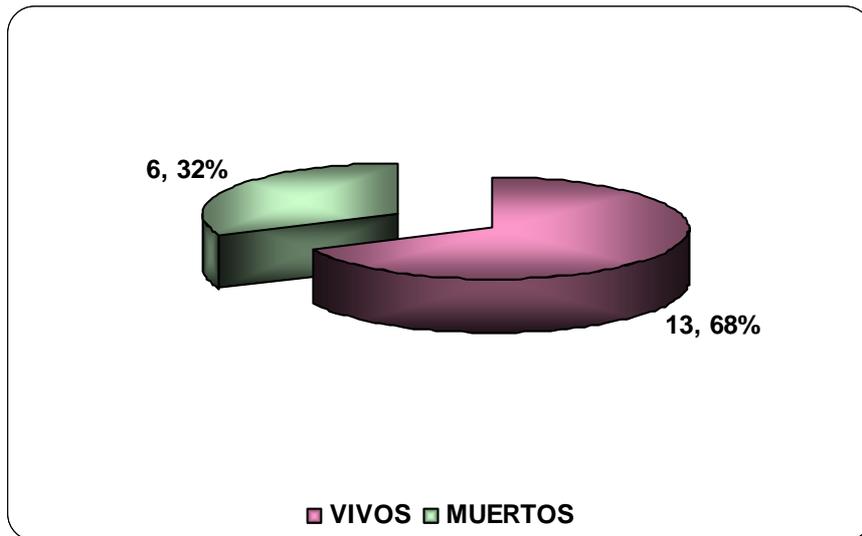
<i>PaO2 0hr</i>	<i>4 hrs</i>
46	56
42	51
36	36
35	41
26	27
28	30
48	57
38	43
40	48
41	49
48	55
42	49
35	42
31	40
27	29
44	51
25	39
38	46
36	43

**Tab. 5**

Según la PaO<sub>2</sub> la cual debió incrementar hasta un 20% del valor basal a las 4 horas de iniciado el tratamiento, hubo 14 respondedores al ONi (73.6%) y un 26.3% de no respondedores al tratamiento.

La mortalidad fue de un 31.5% con 6 pacientes fallecidos, 5 de los no respondedores y un respondedor inicial.

De estos 6 casos, 5 tuvieron como diagnóstico de base neumonía congénita y 1 síndrome de aspiración de meconio.



**Fig. 8**

De los 5 no respondedores y que fallecieron 1 tuvo ventilación con alta frecuencia oscilatoria y los otros 5 ventilación mecánica convencional. El respondedor inicial fue ventilado con VAFO y la patología de base fue Síndrome de aspiración de meconio.

En ninguno de los casos se observó toxicidad por metahemoglobina, reportándose niveles séricos menores a 2% en todas las determinaciones gasométricas.

## DISCUSION:

A diferencia de lo referido en la literatura <sup>(9)</sup> en nuestro estudio la causa más frecuente de HPPRN fue la neumonía y no el síndrome de aspiración de meconio. Teniendo en cuenta que nuestro hospital es un centro de referencia de hospitales de segundo nivel a donde accesan pacientes hijos de madres con mal control prenatal, de bajo nivel socio económico y que previamente han sido manejados en otros centros hospitalarios la neumonía congénita tiene una presentación muy frecuente, con mal manejo inicial que cursa con hipoxemia la cual no se monitoriza adecuadamente al encontrarse en centros hospitalarios de segundo nivel, llegando con hipoxemia franca y datos de hipertensión pulmonar.

Se observó una mejoría muy significativa en la saturación de oxígeno desde los primeros 30 minutos de iniciada la terapia; tiempo en el cual se encontró un Índice de correlación 0.94 que es estadísticamente significativo; sin embargo hasta un 35% de los pacientes permanecía con saturación menor a 80% a las 48 horas de manejo, lo cual coincide con el porcentaje de mortalidad observado, así como en el número de no respondedores a la terapia. A su vez un dato muy interesante es el descenso del porcentaje de pacientes con saturación menor a 80% en las horas siguientes al inicio de la terapia.

Lo anterior representa que el incremento máximo en la SatO<sub>2</sub> en la terapia con ONi se da en los primeros 30 minutos de tratamiento y que hasta las 48 horas de manejo continúa habiendo respuesta aunque menos significativa.

Esto puede justificar los protocolos de manejo que se emplean en los grandes hospitales en donde se califican como respondedores o no respondedores a los pacientes que presentar mejoría en la PaO<sub>2</sub> las primeras 2 horas de manejo, llevando a cabo cambios tempranos en la conducta terapéutica. Sin embargo también se justifica continuar su uso hasta las 48 horas ya que hasta este tiempo de manejo aún se observaron cambios positivos.

A diferencia de lo observado en la SatO<sub>2</sub> el IO tuvo su nadir a las 12 horas de manejo, esto relacionado con las patologías de base y las modificaciones tardías en la ventilación, una vez estable la saturación del paciente, ya que lograr una adecuada ventilación es un criterio básico en el tratamiento del la HPPRN, además de que el ONi requiere de alvéolos ventilados para que la droga pueda acceder al torrente vascular pulmonar y sobre ésta ejercer su efecto dilatador. Además los pacientes con neumonía requirieron de parámetros ventilatorios altos y presentaban secreciones bronquiales abundantes que limitaba la disminución en los parámetros ventilatorios, contribuyendo con esto a la permanencia del IO alto.

La gravedad de la enfermedad determinada por IO disminuyó en forma importante a las 12 horas de manejo, lo cual hace pensar que el tratamiento con ONi en forma más temprana o en pacientes con IO menores a 25 traería así mismo mejorías y evitaría la mala evolución y prolongación de la ventilación mecánica.

La PMVA, dado su vínculo con la oxigenación, es un indicador de los requerimientos de asistencia respiratoria mecánica por lo que puede ser esta la razón por lo que la terapia con ONi no se acompaña de rápidos descensos de ésta.

El número de no respondedores a la terapia con ONi aún es alta en nuestro estudio (23.6%) y en lo referido en la literatura por lo que esto deja al descubierto la necesidad de buscar terapias alternativas o coadyuvantes que favorezcan este tipo de pacientes. La mortalidad observada fue muy similar a lo referido en los reportes previos.

Roberts y Davidson <sup>(11)</sup> en estudios diferentes con grandes grupos de pacientes demostraron mejoría pronta en la oxigenación una vez iniciada la terapia con ONi, concordando con lo observado en este estudio en el cual la mejoría estuvo dada desde los primeros 30 minutos.. Davidson 1997 <sup>(11)</sup> realizó un estudio multicéntrico que comparó tres dosis diferentes de ONi (5 ppm, 20 ppm, 80ppm) con un placebo de nitrógeno observando pronta mejoría en la oxigenación a la dosis de 5 ppm a diferencia de lo observado en nuestro trabajo, en el cual la dosis utilizada fue de 20 ppm de forma mantenida, observando buenos resultados y sin toxicidad. Esto hace pensar que es probable que dosis menores de ONi ofrezcan buenos resultados en recién nacidos casi a término con HPPRN. Probablemente en la actualidad nos encontramos muy por encima del umbral de respuesta con el tratamiento vigente, y se puede esperar que el uso de dosis inferiores tengan los mismos efectos. Los estudios en animales han mostrado relativamente poco efecto al aumentar las dosis por encima de 5 ppm.

Al igual que lo manifiesto por Tworetzky <sup>(11)</sup> que la reducción máxima de la presión de la arteria pulmonar fue observada a dosis de 20ppm en este estudio se coincide observándose una buena respuesta a esta misma dosis sin realizar incrementos o disminución.

Day <sup>(12)</sup> en un estudio controlado con 22 pacientes con HPPRN manejados con ONi a dosis de 20ppm se observó una disminución en el índice de oxigenación en 87% de ellos que muy similar al presente estudio en el cual un 89.5% presentaron disminución del índice de oxigenación a las 48 horas de manejo.

En nuestro grupo de estudio la mortalidad se observó en 5 pacientes que representaron un 31.5%. De ellos; 4 con diagnóstico de neumonía y 1 con síndrome de aspiración de meconio opuesto a lo reportado en el estudio NINOS<sup>(11)</sup> en el cual se observó muy buena respuesta en los pacientes con síndrome de aspiración de meconio.

De los estudios más recientes a cerca de la terapia con ONi y otras terapias coadyuvantes, el realizado por Kinsella en el cual se utilizó terapia combinada con ONi + VAFO en que se observó mejor evolución que en los pacientes manejados con la terapia combinada de ONi + VMC contrario a lo demostrado por Wung y cols<sup>(8)</sup>. Quien no encontró diferencia alguna en grupos semejantes. En nuestro estudio se observó mayor casos de muerte en los ventilados con VMC que en los ventilados con VAFO. El único caso de defunción que cursó con VAFO tuvo de patología de fondo síndrome de aspiración de meconio con alteraciones hemodinámicas asociada.

Los diversos estudios multicéntricos<sup>(11)</sup> realizados con terapia con ONi inhalado en pacientes con HPPRN están enfocados en la disminución de la necesidad de ECMO, sin embargo en un país como el nuestro en donde este tipo de terapia aún no es posible, la ventaja de tener terapia con ONi es enorme porque esto representa una reducción en la incidencia de muerte ya que en pacientes muy graves que requerían de ECMO con la cual no contamos pueden responder a la terapia con ONi, que además no es invasiva y las dosis utilizadas no generan toxicidad ni complicaciones clínicamente importantes. Los resultados obtenidos en nuestro estudio confirman la acción terapéutica del ONi en los neonatos con HPPRN. Estos resultados son satisfactorios ya que el tratamiento con ONi contribuyó a la sobrevida de 14 de 19 casos con HPPRN severa que representan un grupo de pacientes con muy alto riesgo de mortalidad.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio confirman la acción terapéutica del ONi en los neonatos con HPPRN. Estos resultados son satisfactorios ya que el tratamiento con ONi contribuyó a la sobrevida de 14 de 19 casos con HPPRN severa que representan un grupo de pacientes con muy alto riesgo de mortalidad.

## CONCLUSIONES:

- 1.- La evolución ventilatoria en los pacientes con HPPRN manejados con ONi fue satisfactoria.
- 2.- El diagnóstico más frecuente causantes de la HPPRN fue la neumonía, posteriormente el Síndrome de aspiración de meconio y la asfixia severa y en último lugar la hernia diafragmática.
- 3.- La terapia con ONi en recién nacidos con HPPRN disminuyó significativamente la SatO<sub>2</sub> desde los primeros 30 minutos de manejo, continuando la mejoría en menor grado hasta las 48 horas de terapia.
- 4.- Existió una disminución máximo del grado de severidad de la HPPRN evaluada por el IO a las 12 horas de manejo.
- 5.- El porcentaje de pacientes con mal pronóstico de acuerdo al Graciente alveolo arterial disminuyó.
- 6.- La presión media de la vía aérea disminuyó hasta las 12 horas de tratamiento.
- 7.- Un alto número de pacientes fueron no respondedores
- 7.- La mortalidad fue de un 31.5% con 6 pacientes fallecidos.
- 8.- No hubo toxicidad por ONi en ninguno de los casos.

Por lo que lo reportado evidencia una vez más la efectividad del ONi en esta patología con bajos riesgo de toxicidad por ON.

## ANEXO 1.

### Definiciones conceptuales:

#### **Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién nacido:**

Es un síndrome de falla respiratoria aguda caracterizada por hipoxemia sistémica asociada con shunting extrapulmonar de sangre venosa y evidencias de presión arterial pulmonar elevada en ausencia de enfermedad cardíaca congénita.

**Oxido Nítrico inhalado:** Administración de Óxido Nítrico por vía traqueal.

**Recién nacido:** Periodo de vida comprendido de día 0 al 28.

**Gasometría posductal:** Muestra de sangre arterial tomada en sitio posductal (brazo izquierdo o extremidades inferiores)

**Presión media de la vía aérea:** Es el promedio de la presión proximal aplicada a la vía aérea en todo el ciclo respiratorio. Se calcula:

$$PMVA = (PIM \times TI) + (PEEP \times TE) / (TI + TE)$$

**Índice de Oxigenación:** Índice Ventilatorio utilizado para valorar la oxigenación y la gravedad de un paciente durante la asistencia respiratoria. Se calcula como el producto de la Presión media de la vía aérea por la Fracción Inspirada de Oxígeno (FiO<sub>2</sub>) dividido por la Presión Parcial de Oxígeno Arterial (PaO<sub>2</sub>), multiplicado por 100.

**Gradiente alveolo - arterial (AaDO<sub>2</sub>):** Índice ventilatorio utilizado para valorar el intercambio gaseoso. En un individuo sano respirando oxígeno al 100% el AaDO<sub>2</sub> es generalmente menor de 200torr. A mayor gradiente mayor la afección en el intercambio gaseoso. La fórmula es:

$$AaDO_2 = (670-47) - PaCO_2 - PaO_2$$

En general, cuando es mayor de 610-625 torr por 6 a 12 horas indica mal pronóstico.

#### **Prueba de hiperoxia:**

Administrar oxígeno al 100% durante 5 a 10 minutos, con medición posterior de la Presión parcial de Oxígeno o saturación de Oxígeno, esperando un ascenso del 10% o más en hipertensión pulmonar persistente o patología pulmonar.

#### **Severidad de la enfermedad pulmonar:**

\* **Leve:** Índice de oxigenación menor de 10

\* **Moderada:** Índice de oxigenación entre 10 y 25

\* **Severa:** Índice de oxigenación mayor de 25.

**Toxicidad:** Concentraciones de metahemoglobina en sangre mayor a 2%.

**Definición operacional.**

**Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido:** El diagnóstico fue hecho por características clínicas tales como hipoxemia severa: PaO<sub>2</sub> postductal <50 mmHg y/o Índice de Oxigenación > de 25, labilidad, variaciones espontáneas de la PaO<sub>2</sub> y sensibilidad a la alcalosis, cianosis, taquipnea, taquicardia.  
En los pacientes en que hubo una diferencia > 10% de la PaO<sub>2</sub> pre y posductal o por oximetría de pulso y prueba de hiperoxia positiva.

## ANEXO 2.

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Edad gestacional: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Nivel de metahemoglobina: \_\_\_\_\_

Defunción: \_\_\_\_\_

## PARAMETROS GASOMETRICOS.

	0 hrs	30min	4 hrs	12 hrs	24hrs	48hrs
Sat O <sub>2</sub>						
IO						
AaDO <sub>2</sub>						
PMVA						
PaO <sub>2</sub>						

## ANEXO 3.

## ANALISIS DE DATOS.

VARIABLE	TIPO	ESCALA	MEDICION
<b>Hipertensión Pulmonar</b>	Dicotómica	Dicotómica	Si / No
<b>Diagnóstico</b>	Cualitativa nominal	Cualitativa	*Primaria *Asfixia *Neumonía *Sepsis *Síndrome Aspiración de Meconio. *SDR
<b>Saturación de Oxígeno</b>	Cuantitativa	Cuantitativa continua	20-100%
<b>Índice de Oxigenación</b>	Cuantitativa	Cuantitativa discontinua	< 10 Leve 10-25 Moderada > 25 Severa
<b>Gradiente alveolo arterial</b>	Cuantitativa	Cuantitativa continua	300-800
<b>Presión media de Vía aérea.</b>	Cuantitativa	Cuantitativa	8-25
<b>Respondedor</b>	Dicotómica	Dicotómica	Si / No
<b>Mortalidad</b>	Cualitativa nominal	Dicotómica	Si / No
<b>Toxicidad</b>	Cualitativa nominal	Dicotómica	Si / No

**ANEXO 4.****Abreviaturas:**

**UCIN:** Unidad de cuidados intensivos neonatales

**HNP:** Hospital para el Niño Poblano

**HPPRN:** Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién nacido

**ON:** Oxído Nítrico

**ONi:** Oxido Nítrico inhalado

**PaO2:** Presión parcial de Oxígeno

**PCO2:** presión parcial de Dióxido de Carbono

**PMVA:** Presión media de la vía aérea

**IO:** Índice de Oxigenación

**FiO2:** Fracción esperada de Oxígeno

**ECMO:** Ventilación con membrana extracorpórea.

**BIBLIOGRAFIA-**

- 1.- Greenough Anne and Khetriwal Babita. Pulmonary hypertension in the newborn. Paediatric respiratory reviews 2005;6:111-116.
- 2.- WM, G. Neonatal pulmonary hypertension pathophysiology, classification and etiology. Clin Perinatol. 1984;11:517-24
- 3.- Sola A. Cuidados especiales del feto y el recién nacido, edit Científica Panamericana, Argentina 2001, pag 995-1023.
- 4.- Avery GB, Fletcher, Mc Donald. Neonatología Fisiología y manejo del recién nacido, 5ta. Edición, edit Medica Panamericana, Argentina 2001, 487-503.
- 5.- Pedro Moya Martín, Hipertensión pulmonar. Pediatric Cardiology 2005;50:45-47
- 6.- Fox W, Duara S. Persistent pulmonary hypertension in the neonate: diagnosis and management. J Paediatr 1983;103:505-14
- 7.- Castillo SF. Recomendaciones para la asistencia respiratoria del recién nacido (I). An Pediatr (Barc.) 2008;68(5): 516-24
- 8.- Donoso F, Moro M. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Ann Esp Pediatr 1990;33:101-105
- 9.- Silvera F, Mele A, Costas M, et al. Hipertensión pulmonar e hipoxemia grave en recién nacidos. Arch. Pediatr. Urug 2007;78:1-16
- 10.- Macrae D, Field D, Mercier J, et al. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. Intensive Care Med 2004;30:372-380.
- 11.- Finer N and Barrington KJ. Óxido Nítrico para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término. Biblioteca Cochrane Plus 2006(1):1-28
- 12.- Konduri G, Solimano A, Sokol G, et al. A randomized trial of early versus Standard inhaled Nitric Oxide therapy in term and near term newborn infants with hypoxic respiratory failure. Pediatrics 2004;113:559-564
- 13.- Grupo respiratorio neonatal de la Sociedad Española de Pediatría. An Esp Pediatr 2001;55:251-255

- 14.- Mazzucchelli M, Domínguez C, Cannizzaro C, Bellani P, Cruceiro C, Sarasqueta P. Tratamiento con Oxido Nítrico en recién nacidos con fallo respiratorio hipoxémico asociado a Hipertensión pulmonar. *Medicina Infantil* 1998;165: 327-32.
- 15.- Committee on fetus and newborn. Use of inhaled Nitric Oxide. *Pediatrics* 2000;106:344-45.
- 16.- Bhuta T and Henderson-Smart D. Elective high-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation in preterm infants with pulmonary dysfunction:systematic review and meta-analyses. *Pediatrics* 1997;100(5):1-12
- 17.- Fernandez MP, Villanueva GD, Hernández AM. Hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido. *PAC Neonatología* 2007;2: 189-95
- 18.- Pérez RJ. Recomendaciones sobre ventilación de alta frecuencia en el recién nacido. *An Esp Pediatr* 2002;57(3):238-43
- 19.- Finer N and Barrington KJ. Óxido Nítrico para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término. *Biblioteca Cochrane Plus* 2006(1):1-28
- 20.- Scout A, Avital C and Kart B. Cost,effectiveness of inhaled nitric oxide for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004;114:417-26.
- 21.-Tanaka Y, Hayashi T, Kitajima H, et al. Inhaled nitric oxide therapy decreases the risk of cerebral palsy in preterm infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2007;119:1159-64.
- 22.- Ellington M, O'Reilly D, Allred E. Child health status, neurodevelopmental outcome, and parental satisfaction in a randomized, controlled trial of nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001;107:1351-56