



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO  
HOSPITAL GENERAL ACAPULCO**

**Tesis para obtener el diploma de la especialidad en pediatría**

**Presenta:**

**Dra. Ana Lida Galindo Orbe**

**Tema:**

**“USO DEL OXIDO NITRICO EN NEONATOS EN UN HOSPITAL DE  
SEGUNDO NIVEL DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2013 A AGOSTO  
DEL 2014 “**

**Asesores**

**Dr. Carlos Ángel Esteban**

**Dra. Mara Iveth Bazán Gutiérrez**

*ACAPULCO GUERRERO, 2015.*



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 las personas que pusieron una piedra en el camino.

A cada maestro de mi sede hospitalaria que compartió su conocimiento y experiencia, estoy segura me harán excelente pediatra.

A mis asesores

A los niños por dejarnos aprender de ellos

Al Dr. Carlos Ángel Esteban por la confianza otorgada, mi maestro, mi guía y mi ejemplo como pediatra y ser humano

A mi familia por creer en mí y por todo el apoyo moral recibido.

A Romy por ser ejemplo de superación así como por compartir sus experiencias durante el desarrollo del trabajo de investigación.

A mi Mateo por todas sus horas de sueño

Agradezco sobre todo a mi esposo por el tiempo de ausencia mental que soportó durante la realización de este trabajo, y que a pesar de verme caer, siempre ha encontrado la manera de levantarme.

## INDICE

RESUMEN.....	4
TITULO.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
• Antecedentes.....	6
• Definiciones .....	8
JUSTIFICACIÓN.....	31
OBJETIVOS.....	32
• Objetivo general.....	32
• Objetivo específicos.....	32
HIPÓTESIS.....	33
METODOLOGÍA.....	34
• Diseño de estudio.....	34
• Procesamiento de datos.....	34
• Criterios de inclusión y exclusión.....	35
ASPECTOS BIOÉTICOS.....	36
RESULTADOS.....	37
• Datos descriptivos.....	37
DISCUSIÓN.....	55
CONCLUSIONES.....	58
RECOMENDACIONES.....	59
ANEXOS.....	60
BIBLIOGRAFÍA.....	64

## **RESUMEN**

**OBJETIVO:** Describir la experiencia en el manejo con oxido nítrico inhalado mediante la medición de parámetros de oxigenación para evaluar los lineamientos establecidos de su uso en el Hospital General de Acapulco.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio Observacional descriptivo en el que se revisaron expedientes de los pacientes neonatos hospitalizados en el periodo de Agosto del 2013 a Enero del 2014 en el Hospital General de Acapulco

**RESULTADOS:** el tiempo de ventilación mecánica posterior al uso de tratamiento con oxido nítrico fue mayor a 5 días,. El tiempo de respuesta favorable se da en las primeras 24 horas de uso del oxido nítrico.

**Conclusiones:** entre el cuarto y quinto día de tratamiento hay mejoría en los parámetros de oxigenación.

## **SUMMARY**

**Objective:** To describe the experience in handling with inhaled nitric oxide by measuring oxygenation parameters to evaluate the guidelines established for use in the General Hospital of Acapulco.

**Material and methods:** a descriptive observational study that records of patients hospitalized infants were reviewed during the period August 2013 to January 2014 in the General Hospital of Acapulco was performed

**Results:** ventilation time after the use of mechanical treatment with nitric oxide was increased to 5 days,. The favorable response time is given in the first 24 hours of use of nitric oxide.

**Conclusions:** between the fourth and fifth day of treatment no improvement in oxygenation parameters.

## TITULO

“USO DEL OXIDO NITRICO EN NEONATOS EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2013 A AGOSTO DEL 2014 “

## **MARCO TEÓRICO**

### *A) ANTECEDENTES:*

El óxido nítrico (NO) es reconocido como la molécula de los noventa, gracias a los múltiples roles fisiológicos en los que fue implicado en esos años. La historia se remonta a 1980 cuando Furchgott y Zawasky descubrieron el llamado factor relajante derivado del endotelio (EDRF - por sus siglas en inglés), que más tarde en 1987, se identificó como NO. Desde entonces, el ON no solamente ha sido categorizado como agente vasodilatador que regula el tono vascular y por ende la presión arterial, sino que también se le han atribuido otras diversas funciones que incluyen la regulación de la contractilidad cardiaca, transmisión de señales entre neuronas, formación de memoria a corto plazo, eliminación de agentes patógenos como bacterias y parásitos, reducción de la agregación plaquetaria y aumento en la adhesión de leucocitos a las células endoteliales, entre otras. (5)

En 1999 la FDA de estados unidos y en 2001 la European Medicine Evaluation Agency (EMA) aprobaron el oxido nítrico inhalado. (6)

El óxido nítrico inhalado puede ser seguro y ayudar a algunos recién nacidos a término que padecen insuficiencia respiratoria y que no han respondido a los métodos usuales de apoyo. (7)

Los ensayos han mostrado que el óxido nítrico inhalado puede aumentar los niveles de oxígeno en la sangre de los recién nacidos y reducir la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), un tratamiento sumamente técnico e invasivo.

Lamentablemente, estos beneficios del óxido nítrico inhalado

no se observaron en recién nacidos cuya insuficiencia respiratoria se debe a una hernia diafragmática. (7)

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido 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 la membrana hialina, la aspiración de meconio, la infección y la hernia diafragmática congénita. Una revisión de la Oxford Database of Perinatal Trials realizada en 1996, que incluyó la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido como resultado, indicó que no existen ensayos controlados aleatorios que hayan demostrado que ésta se puede prevenir mediante cualquiera de las intervenciones prenatales utilizadas. La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido es ahora el factor fundamental más frecuente en recién nacidos que califican para el tratamiento de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). (7)

El tratamiento convencional, antes de considerar la utilización de ECMO, incluye generalmente la parálisis, la sedación y la inducción de alcalosis mediante hiperventilación y bicarbonato, aunque algunos autores afirman buenas tasas de éxito sin estas medidas. Ninguno de los tratamientos anteriores ha demostrado reducir la mortalidad o la necesidad de ECMO en ensayos aleatorios prospectivos. Además, no existe un vasodilatador pulmonar selectivo clínicamente evaluado (con excepción del óxido nítrico inhalado) que esté libre de efectos secundarios sistémicos. (8)

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 descrito anteriormente. Los compuestos que contienen nitroso, como el nitroprusiato, también actúan a través de la liberación de ON en el tejido. El óxido nítrico se genera enzimáticamente por una de varias ON sintetasas de



L-arginina. El ON activa la guanil ciclasa mediante la unión a su componente hemo, lo que resulta en la producción de GMP cíclico. El mecanismo por el cual el GMP cíclico relaja el músculo liso vascular no está claro, pero probablemente incluya la inhibición de la elevación en la concentración de calcio citosólico inducida por la activación. (8)

*B) DEFINICIONES:*

La insuficiencia respiratoria aguda puede desarrollarse de forma súbita o insidiosa en el individuo normal por lesión pulmonar y/o sistémica y en el individuo con lesión pulmonar previa por el rápido agravamiento de su función respiratoria. La incidencia real de IRA en la población pediátrica es difícil establecer, en virtud de la diversidad de manifestaciones clínicas que pueden presentar con un amplio espectro de síndromes y enfermedades que dificultan su correcta cuantificación. La insuficiencia respiratoria representa el fracaso agudo del sistema respiratorio en suministrar la cantidad adecuada de O<sub>2</sub> a la sangre arterial y remover la correspondiente de CO<sub>2</sub> de la sangre venosa mixta a su paso por el pulmón. La consecuencia es el descenso de la PaO<sub>2</sub> y el incremento de la PaCO<sub>2</sub>. (9)

La hipoxemia es definida por la disminución de la PaO<sub>2</sub> menor de 70mmHg o de la saturación del oxígeno (SaO<sub>2</sub>) menor de 88%. En la fase inicial se refiere a la aparición de taquipnea, taquicardia, hipertensión arterial mínima, vasoconstricción periférica y posteriormente bradicardia, hipotensión, cianosis, malestar, disminución de la función intelectual, desorientación, confusión, convulsiones y coma. La hipoxemia ligera origina una hiperventilación moderada y alteraciones también moderadas de la capacidad intelectual y vital. La hipoxemia grave o severa PaO<sub>2</sub> menor de 45mmHg provoca hipertensión pulmonar, aumento del débito cardiaco, alteraciones funcionales del

miocardio, de la función renal (tendencia a la retención de sodio), del sistema nervioso central (cefalea, letargia, somnolencia, convulsiones y lesión cerebral permanente) y tendencia al metabolismo anaerobio con acidosis láctica. Se puede afirmar que los efectos de la hipoxemia resultan del efecto compensatorio, por acción indirecta sobre el sistema nervioso vegetativo, a través de la secreción de catecolaminas y de la acción directa, depresora sobre los órganos diana. (9)

El índice de oxigenación es un índice que representa la cantidad de soporte ventilatorio que el paciente recibe y la oxigenación sanguínea obtenida, es utilizado como un predictor muy sensible de pronóstico ya que toma en cuenta la presión media de las vías aéreas para su cálculo, además es utilizado como criterio para someter a nuevas formas de terapia, para el cálculo se toma en cuenta la presión media de la vía aérea, la fracción inspirada de oxígeno y la oxemia posductal, expresándose su resultado en porcentaje, dicho índice puede ser utilizado en cualquier patología que lleve a falla respiratoria. Índice de oxigenación mayor de 15% traduce compromiso respiratorio severo, entre 20 y 40 predice mortalidad del 50%, mayor al 40% revela una mortalidad del 80%. Otro índice de oxigenación es la relación que existe entre la fracción inspirada de oxígeno y la presión arterial de oxígeno, donde se considera normal y sin riesgo pulmonar valores mayores a 250mmHg. (10)

## ÓXIDO NÍTRICO Y FACTOR RELAJANTE DERIVADO DEL ENDOTELIO: LA MISMA SUSTANCIA

Furchgott y Zawasky en 1980 descubrieron la existencia de un derivado del endotelio encargado de la relajación del músculo liso vascular utilizando la aplicación exógena de acetilcolina a preparaciones *in vitro* de vasos sanguíneos. La acetilcolina desencadenaba la relajación vascular cuando el endotelio se encontraba intacto.

Cuando el endotelio era removido, la relajación vascular no se llevaba a cabo. A partir de esta observación los autores sugirieron que debía haber un factor relajante derivado del endotelio (EDRF - por sus siglas en inglés), EDRF que producía este efecto activado por la acetilcolina. Pronto se descubrió que había otros transmisores que activaban la producción del EDRF, entre ellos la bradicinina, la sustancia P, ionóforo de calcio, ADP, etc.. También fue evidente que en preparaciones *in vitro* de células de músculo liso vascular con endotelio en perfectas condiciones, la relajación provocada por agonistas muscarínicos se encontraba relacionada con elevación en los niveles de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) producido por un aumento en la actividad de la guanilato ciclasa (GC)[6,7,8,9,10]. Aun antes del descubrimiento del EDRF en 1980, ya se sabía que el O.N exógeno poseía un efecto vasodilatador sobre el músculo liso porque drogas antihipertensivas como nitroprusiato de sodio y nitroglicerina donaban este compuesto para producir su efecto vasorrelajante. Sin embargo, no fue sino hasta siete años después que tanto Moncada *et al.* en 1987 por un lado, como Ignarro *et al.* en 1987 por el otro, descubrieron que el O. N era en efecto el factor relajante del endotelio. Moncada y colaboradores en 1987 llegaron a esta conclusión trabajando con células endoteliales en cultivo y fragmentos vasculares aislados. El EDRF producido por la estimulación con bradicinina y el O.N exógeno fueron comparados revelando que, en términos de relajación vascular, estos compuestos eran idénticos. Además, hubo evidencia química que soportó similares características entre EDRF y O. N al mostrar que uno de los productos del sobrenadante de las células endoteliales aórticas de porcino en cultivo reaccionaba con ozono y producía el mismo producto quimioluminiscente que se obtenía al reaccionar O. N auténtico con el ozono. Los efectos relajantes del EDRF y del O. N fueron igualmente inhibidos por la hemoglobina y potenciados por la superóxido

dismutasa. Para los autores estas características hicieron de estos dos agentes uno solo. (5)

Los experimentos llevados a cabo por Ignarro y colaboradores en 1987 llegaron a la misma conclusión. Los dos factores (EDRF y O. N) se unieron al grupo hemo de la guanilato ciclasa para la activación enzimática y estimularon además la acumulación del GMPc. (5) También se ligaron al grupo hemo de la hemoglobina y mioglobina lo que paró la acumulación del GMPc y coincidió con un incremento en el tono vascular, es decir, la común acción vasodilatadora de ambos agentes se vio interrumpida en presencia de estas hemoproteínas. Ambas sustancias fueron igualmente inactivadas por el radical superóxido y activadas por la superóxido dismutasa. (5)

## SÍNTESIS DE ÓXIDO NÍTRICO ENDÓGENO

El O.N es un radical libre no cargado con un electrón no apareado compuesto por un átomo de nitrógeno y otro de oxígeno. Estas características lo hacen una molécula ideal ya que al no tener carga difunde libremente a través de la capa lipídica de las membranas biológicas y al tener un electrón libre no apareado es una molécula altamente reactiva en los procesos biológicos. Posee una vida media corta (3 a 5 segundos) después de la cual se degrada a compuestos de desecho como nítritos y nitratos. (5)

El O.N es sintetizado por una familia de enzimas denominadas óxido nítrico sintasas (ONS) que catalizan la reacción del oxígeno molecular con el aminoácido L-arginina para producir óxido nítrico y citrulina. Estas enzimas son estructuralmente semejantes a la citocromo P450, son dímeros capaces de ligar flavin adenina dinucleotido (FAD), flavin mononucleótido (FMN), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), tetrahidrobiopterina y protoporfirina IX para catalizar la reacción. Palmer y colaboradores

en 1988 descubrieron que el aminoácido L-arginina era el precursor de la biosíntesis del O. N, lo que sustentaron utilizando la técnica de espectrofotometría en masa. Esto permitió identificar que el origen del nitrógeno del O. N provenía del nitrógeno guanidino terminal de la molécula L-arginina. Adicionalmente, lo que confirmó el rol de la L-arginina como precursor del O. N endógeno fue el hallazgo de la N-monometil-L-arginina (L-NMMA), su análogo estructural. Este compuesto que previamente había sido descrito como inhibidor de la generación de nitritos y nitratos en macrófagos activados impidió tanto la relajación dependiente del endotelio como la liberación del O. N, efecto revertido al añadir concentraciones crecientes de L-arginina, concluyéndose que la sustancia L-NMMA actuaba como un inhibidor competitivo sobre la óxido nítrico sintasas. (5)

Existen muchas isoformas de la enzima NOS que se presentan en diferentes tipos de células. Las isoformas denominadas constitutivas (NOSc) son aquellas que se encuentran siempre presentes y tienen una producción basal de óxido nítrico en picomoles por cortos períodos (segundos a minutos). Se encuentran especialmente en las células endoteliales y en algunas neuronas y su función es producir O.N que regule el tono vascular basal y la comunicación intercelular respectivamente. También han sido reportadas en plaquetas, leucocitos polimorfonucleares y células del músculo cardíaco.(5) Las isoformas denominadas inducibles (NOSi) no son normalmente expresadas en las células y su producción es estimulada en macrófagos y fagocitos para desencadenar reacciones inmunológicas. Éstos liberan grandes cantidades de NO (nanogramos) de forma sostenida bajo estímulo fisiopatológico, para así eliminar bacterias, parásitos y otros agentes patógenos. Sin embargo, las NOSi también pueden producirse en células diferentes como las del músculo liso vascular y miocitos cardíacos conduciendo a una

acción cronotrópica e inotrópica negativa. La expresión de las NOSi es inhibida por glucocorticoides. (5)

Las isoformas constitutivas son reguladas por el nivel de calcio intracelular. Ciertos agentes químicos como la acetilcolina y bradicinina entre otros, interactúan con receptores de superficie de las células del endotelio lo que produce un cambio en la actividad de la fosfolipasa C (PLC). La estimulación de esta enzima desencadena la formación del 1,4,5 inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG) a partir del 4,5 fosfatidilinositol bifosfato (PIP2). Estas moléculas actúan abriendo canales de calcio y permitiendo la liberación de calcio intracelular. El calcio se liga a la calmodulina y este complejo activa la NOSc.

La unión facilita la transferencia de electrones a partir del NADPH y las flavinas al dominio flavoproteína y al dominio hemo de la ONS respectivamente. Estos electrones se usan para reducir el hierro a su estado ferroso y de esta manera poder ligar oxígeno, el cual será incorporado al sustrato, la arginina, para generar O. N más citrulina Bredt y Snyder en 1986 a través de un ensayo sensible a la conversión de la Harginina a la H-citrulina pudieron monitorear la función de la enzima NOS constitutiva y el papel de la calmodulina en su activación. Esto lo realizaron adicionando calmodulina exógena a la reacción, lo que potenció la actividad de la ONS, solamente si el calcio estaba presente previamente. Otro ensayo en el que utilizaron trifluoperazina, un antagonista de la calmodulina, produjo una desactivación prominente de la acción enzimática lo cual corroboró los hallazgos previamente señalados. (5)

Con respecto a la isoforma inducible se sabe que su producción es activada por citoquinas y endotoxinas que se unen a receptores de membrana de los macrófagos y otras células de función inmunológica. Se demostró, tras una serie de experimentos, que no era necesario adicionar calcio para activar la acción de la calmodulina sobre la NOSi. La calmodulina es una subunidad de la NOSi enzimáticamente activa y se liga fuertemente en unión no covalente tan pronto es transducida a partir del RNAm sin requerir la elevación del calcio por encima de las concentraciones halladas en células en reposo. (5)

Esto permitió explicar la activación constante de esta isoforma una vez ha sido estimulada su transducción. Al parecer existe otro factor regulatorio en ambas isoenzimas a manera de retroalimentación negativa del NO sobre la NOS de manera que autocontrola su biosíntesis. (5)

## MECANISMO DE ACCIÓN

Con la evidencia reunida se logró dilucidar el mecanismo de acción del O. N: este compuesto una vez sintetizado por las células del endotelio, es liberado para luego difundir hacia las células de músculo liso vascular adyacente. Dentro de ellas, se une al hierro de la enzima guanilato ciclasa activándola para catalizar la producción de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) a partir de guanosina trifosfato (GTP). La GMPc al poseer actividad de segundo mensajero, activa diferentes procesos biológicos, en este caso dilatar arterias, ejerciendo su función a través de una cascada de proteincinasas que reducen el calcio intracelular modulando los canales de calcio de membrana celular y retículo sarcoplásmico. (5)

## DEGRADACIÓN DEL OXIDO NITRICO

El Oxido nítrico puede formar nitritos y nitratos al oxidar la hemoglobina a metahemoglobina o puede unirse primero a la hemoglobina formando nitrosihemoglobina para después transformarse en metahemoglobina. Esta última se reduce a hemoglobina normal a través de la metahemoglobina reductasa de los eritrocitos. El ON también puede difundirse al gas alveolar y exhalarse junto con los demás gases en donde ha sido identificado mediante quimioluminiscencia. (5)

El uso razonado del óxido nítrico (ON) inhalado en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica (IRH) de los niños recién nacidos (RN), se basa en su potente y sostenido efecto vasodilatador de los vasos pulmonares, sin que por esto implique una disminución en el tono vascular sistémico. Los primeros reportes referían que la inhalación del ON daba lugar a una notoria mejoría en la oxigenación de los RN a término con hipertensión pulmonar persistente; después, estudios clínicos multicéntricos controlados informaban, en neonatos a término con IRH, que el ON reducía la necesidad de oxígeno con membrana extracorpórea ECMO. (5)

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPP) es un síndrome asociado a diversos problemas cardiopulmonares, caracterizados por una alta resistencia vascular en los pulmones (RVP) por lo que se generan cortocircuitos extrapulmonares de derecha a izquierda, generalmente a través del conducto arterioso o del foramen oval. (4) Los cortocircuitos extrapulmonares secundarios a una RVP, incrementada en casos graves de hipertensión pulmonar persistente en los recién nacidos, puede acompañarse de hipoxemia grave, que responde pobremente a medicamentos vasodilatadores y a la



terapia con oxígeno: la tolazolina y el nitroprusiato de sodio, son drogas poco exitosas debido a la hipotensión sistémica y a la incapacidad para conseguir o mantener vasodilatación pulmonar. <sup>(11)</sup> Así, pues, la habilidad del ON inhalado para reducir selectivamente la RVP y aminorar la mezcla de sangre venosa-arterial, permite una rápida mejoría en la oxigenación de recién nacidos con HPP. <sup>(10)</sup>

Óxido nítrico exógeno y el producido de manera endógena por las células endoteliales se une en las células del músculo liso de la vasculatura pulmonar, a la guanilato ciclasa citosólica (GMPc). Esta activación aumenta la concentración intracelular de GMPc, produciendo relajación de las células musculares lisas. El ON se une en la sangre a la hemoglobina, produciendo metahemoglobina, por lo que no ocasiona vasodilatación sistémica. <sup>(10)</sup>

Como ha sido reportado, tanto en niños como en adultos <sup>(15)</sup> con falla respiratoria severa, en los recién nacidos sin circuitos extrapulmonares (de derecha a izquierda) la oxigenación mejora al administrar ON inhalado. <sup>(10)</sup>

La hipoxemia en estos casos se debe, primariamente, a un cortocircuito intrapulmonar que favorece el flujo pulmonar que pasa por los alvéolos sin ventilación (atelectasias), alterando la relación ventilación-perfusión. <sup>(10)</sup>

De manera distinta, la terapia inhalada con ON a dosis baja puede incluso mejorar la oxigenación por el redireccionamiento de la sangre pobremente aireada, o por regiones pulmonares enfermas, hacia áreas distales mejor aireadas (“efecto microselectivo”). Además de este efecto positivo al mejorar el tono vascular y la reactividad, como otros blancos fisiológicos de la inhalación del ON en la IRH cabe mencionar su efecto directo sobre la inflamación pulmonar, sobre la permeabilidad vascular y la trombosis *in situ*. Aunque algunos estudios de laboratorio han sugerido que el ON puede potenciar el daño

pulmonar, al promover oxidantes, inactivación del surfactante o estimulación de la inflamación, otros autores han documentado su efecto antioxidante y antiinflamatorio. De tal manera que entre los beneficios de utilizar ON a una dosis baja se pueden mencionar: la reducción de la inflamación pulmonar y el edema y los potenciales efectos protectores de la función del surfactante. Por otro lado, una pobre respuesta al ON debe conducir al clínico a estudios ulteriores, orientados a descartar una enfermedad pulmonar o una anomalía cardíaca. (11)

#### INDICACIONES DEL ÓXIDO NÍTRICO INHALADO

Debido a su efecto vasodilatador selectivo, el ON inhalado es útil como tratamiento adyuvante en los recién nacidos con IRH.. Tres anomalías pueden contribuir con la hipoxemia en el recién nacido: 1) Disfunción cardíaca, 2) anomalías parenquimatosas pulmonares y de la vía aérea y 3) desórdenes vasculares pulmonares. Comúnmente en un sujeto son varios los mecanismos que pueden contribuir a la hipoxemia, por lo que es pertinente considerar la contribución de las diversas causas para considerar todas las opciones terapéuticas en cada paciente. Considerando la posibilidad de enfermedades parenquimatosas es importante tener presente que en la hipoxia en estos niños no se espera que la vasodilatación pulmonar pueda responder a un medicamento por sí sola y el efecto del ON inhalado puede ser subóptimo, cuando el volumen pulmonar se haya disminuido al estar asociado a la enfermedad pulmonar.(12)

Las atelectasias y otras enfermedades del espacio aéreo, como en la neumonía o el edema pulmonar, la entrega del ON hacia sus sitios de acción inhalado es deficiente en las áreas terminales de los pulmones. En casos de HPP del recién nacido asociados, que tienen alguna enfermedad parenquimatosa heterogénea en “parches”, como en el

síndrome de aspiración de meconio (SAM), el ON puede ser efectivo por la optimización de la relación V/Q debido a la vasodilatación preferencial de las áreas que se hallan mejor ventiladas. Los efectos del ON inhalado sobre la relación V/Q parecen ser óptimos a dosis de menos de 20 ppm. Sin embargo, en casos complicados por enfermedad parenquimatosa (difusa) homogénea y subinflación, la hipertensión pulmonar puede verse exacerbada por efectos mecánicos adversos ocasionados por la subinflación sobre la resistencia vascular pulmonar.<sup>(12)</sup>

En este contexto, el tratamiento efectivo de la enfermedad pulmonar subyacente es esencial (y algunas veces suficiente) para conseguir la resolución de la hipertensión pulmonar acompañante. <sup>(12)</sup>

#### CRITERIOS PARA EL EMPLEO DEL ÓXIDO NÍTRICO

Edad gestacional y posnatal. Hay reportes acerca del uso del ON inhalado en RN con más de 34 semanas de gestación. En uno de estos estudios para avalar la aplicación, se adoptó como criterio de inclusión de los neonatos, que tuviesen una edad posnatal de no mayor de 14 días, la edad promedio del grupo estudiado fue de 1.7 días. Sin embargo, la experiencia acumulada sugiere que puede ser beneficioso como adyuvante al uso de la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en los que padecen hipertensión pulmonar sostenida, como en la hernia diafragmática congénita. Por lo que la edad posnatal, por sí sola, no define la duración de la terapia en aquellos niños en que el tratamiento prolongado puede ser útil. <sup>(13)</sup>

Severidad de la enfermedad. Estudios clínicos apoyan el empleo del ON en niños que con IRH y HPPRN que requieren de ventilación mecánica y altas concentraciones de oxígeno inspirado. El criterio más empleado ha sido el índice de oxigenación (IO).

Aunque los estudios clínicos, a este respecto, han incluido también un IO mayor de 25, aunque el índice medio de inclusión en estudios multicéntricos ha sido 40. Por lo que no es claro si los neonatos con hipoxemia menos severa podrían verse beneficiados con el ON inhalado; hay a este respecto un reporte en el que el índice medio de oxigenación fue de  $24 \pm 9$ ; es importante mencionar que el tratamiento con ON en ese estudio, no redujo la utilización de ECMO. Cabe, sin embargo señalar que los criterios de inclusión de los niños del estudio fue que tuviesen imágenes ecocardiográficas de hipertensión pulmonar y sólo 9% de los niños tenían datos clínicos de cortocircuito del conducto arterioso: de derecha a izquierda. Debido a la vasodilatación selectiva en el pulmón del ON, es probable que la mejoría en la oxigenación: por un descenso en la resistencia vascular pulmonar y una reducción en el cortocircuito extrapulmonar de derecha a izquierda, sea un indicador predictivo de la mejoría clínica. Por lo que en estudios multicéntricos actualmente se sugiere que las indicaciones para el tratamiento con este gas deben incluir un IO mayor de 25 y evidencia ecocardiográfica de cortocircuito extrapulmonar de derecha a izquierda. (13)

Aunque el IO se usa para definir la severidad de la IRH en neonatos, es un valor que puede no predecir un tratamiento exitoso con ON, debido a que el cálculo de este índice no tiene en cuenta la causa de la hipoxemia (como el cortocircuito extrapulmonar más hipertensión pulmonar *versus* cortocircuitos intrapulmonares asociados a enfermedad pulmonar sin hipertensión pulmonar). (13)

Un índice mayor de 25 se ha sugerido como criterio razonable para iniciar el empleo de ON inhalado aunque el IO basal en los niños de los estudios mencionados fue de

alrededor de 40. Más aún, en un informe reciente no se ha encontrado beneficio alguno, ya que no hubo reducción en la utilización de ECMO, cuando el ON iniciado en los recién nacidos con IRH y con un IO menor de 15, se comparó con el de los bebés con un IO mayor de 25. Por lo tanto, más que la utilización de algún nivel de IO, el uso de ON puede ser más apropiado en aquellos neonatos en quienes la hipertensión pulmonar contribuye a la hipoxemia. (13)

## ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Dosis: En los primeros reportes de tratamiento con ON recién nacidos de término se informó que la dosis inicial variaba entre 80 ppm<sup>2</sup> a 6 ó 20 ppm, con base en las concentraciones que se habían usado en experimentos hechos en animales. Algunos autores reportaron que el ON, por un lapso breve (de 30 minutos): a 80 ppm, mejoró la oxigenación en neonatos con HPPRN severa, pero esta respuesta fue sostenida sólo en un niño, luego de que el ON inhalado fue discontinuado. Una mejoría rápida en la oxigenación en neonatos con HPPRN severa fue también observada, con dosis menores (20 ppm) por 4 horas y descendiendo la dosis a 6 ppm también hubo una mejoría en la oxigenación. Esta misma observación ha sido confirmada en recién nacidos con HPP por otros investigadores. (3,8)

Estas experiencias clínicas y de laboratorio permitieron conocer los límites para la dosificación del ON en esta línea de investigación; se informó que aumentar la dosis a 40 ppm no mejora la oxigenación, en pacientes que no respondieron a la dosis baja de 20 ppm: sólo tres de 53 infantes (6%) tuvieron cierta respuesta a 20 ppm con aumento en la PaO<sub>2</sub> de más de 20 mph al ser tratados con 80 ppm de ON inhalado. En otro

informe se emplearon 80 ppm de ON y subsecuentemente se fue descendiendo la concentración sin mejoría en la oxigenación: los efectos del ON dado inicialmente a bajas dosis no pudo ser valorado. También se ha utilizado una dosis máxima de 20 ppm, descendíendola rápidamente 5 ppm, observando resultados similares a los obtenidos con concentraciones más altas. Tal vez más contundentes sean los resultados obtenidos al comparar dos grupos: uno con ON y el otro con placebo. A concentraciones de 5, 20, y 80 ppm hubo diferencias en cuanto a oxigenación en ambos grupos, pero lo más significativo fue que en los niños manejados con diferente dosis de ON no mostraron diferencias en oxigenación: aunque a 80 ppm ocurrió metahemoglobinemia (arriba de 7%). (14)

En un estudio controlado para conocer la dosis-respuesta para el ON en recién nacidos con IRH se comparó el tratamiento con placebo como con ON a 5, 20 y 80 ppm, observando que independientemente de la dosis del gas mejoró la oxigenación con respecto al grupo placebo y no hubo diferencia significativa en la respuesta obtenida entre los niños manejados con ON; lo que sí se encontró es que a 80 ppm, 7% de los niños tuvieron metahemoglobinemia y en uno de cada tres recién nacidos la concentración de metahemoglobinemia fue mayor de 7% y en uno de cada cinco la concentración de dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) fue mayor de 3 ppm. Por lo que el ON a dosis de 80 ppm no fue más efectiva en la mejoría de la oxigenación que las dosis de ON de 5 y 20 ppm, asociándose a efectos adversos. Tal parece que las evidencias indican que una dosis de ON de 20 ppm en neonatos a término con HPP es suficientemente eficaz para usarla en lugar de la ECMO, aunque la exposición a dosis más altas (40 a 80 ppm) también parecen ser seguras; en cambio a 80 ppm aumenta el riesgo de metahemoglobinemia. (14)

Duración del tratamiento. En estudios multicéntricos la duración del tratamiento con ON es menor a cinco días (con una media de 2 días), lo cual coincide con la mejoría clínica observada en neonatos con HPP. Si el ON es requerido por más de cinco días, es necesario pensar en otras causas de hipertensión pulmonar: como la displasia capilar alveolar, particularmente cuando al discontinuar el ON ocurren elevaciones suprasistémicas de la presión de la arteria pulmonar (PAP) en la ecocardiografía. Es conveniente destacar que en estudios multicéntricos la menor utilización de ECMO (por el uso del ON) no provocando un aumento en la frecuencia de enfermedad pulmonar crónica.

Por lo contrario, se ha relacionado con la mejoría en las respuestas pulmonares. Queda aún por aclarar la duración máxima segura del empleo de ON inhalado. <sup>(14)</sup>

Destete. Luego de la mejoría en la oxigenación con ON es necesario implementar una estrategia de “destete” Ha habido numerosas propuestas con pequeñas diferencias entre ellas hasta la discontinuación del ON. Entre estas propuestas cabe mencionar un estudio en el que el ON se redujo de 20 ppm a 6 ppm, luego de cuatro horas de tratamiento, sin que hubiese cambios agudos en la oxigenación; en otro, el ON se redujo paso a paso hasta 1 ppm, sin cambios en la oxigenación. <sup>(14)</sup>

Descontinuación del ON. Se ha documentado una rápida y a veces dramática disminución de la oxigenación con un incremento en el RVP, cuando el ON se retira de manera abrupta después de una terapia prolongada. Afortunadamente en la mayoría de los pacientes las respuestas a la suspensión son a menudo leves y transitorias; muchos de estos casos responden a breves alzas de la FIO<sub>2</sub>. En niños que requieren una alta concentración de oxígeno o por haber un aumento de la presión pulmonar al retirar el ON, el reinicio del tratamiento con este gas se acompaña generalmente de una rápida

mejoría. Por otra parte, en el posoperatorio de pacientes intervenidos del corazón, sugiere que los niños con presión alta de la pulmonar (PAP) al momento de retirar el ON, pueden estar a un mayor riesgo de efectos hemodinámicos adversos. Esta respuesta de “rebote” parece disminuir cuando el ON se usa por tiempo prolongado; aunque se ha asociado a elevación de la arteria pulmonar, serias desaturaciones e hipotensión sistémica secundaria a disminución del gasto cardiaco. (14)

Los mecanismos implicados en los efectos de “rebote” son diversos; el ON de origen exógeno puede contribuir a que disminuya la producción de ON endógeno, contribuyendo a la severidad del vasoespasmo al retirar el ON inhalado. (15)

Estudios experimentales señalan que la exposición de ratas adultas a 40 ppm de ON, por dos días, potencia la respuesta presora de la angiotensina II, produce hipoxia y selectivamente empeora la vasodilatación dependiente del endotelio. Esta respuesta también ocurre a una dosis baja (1 ppm) y se revierte luego de discontinuar el ON por 8 horas. Como el contenido proteico de la sintetasa del ON (ONS) endotelial se mantuvo sin cambios, los autores especulan que el ON inhalado disminuyó la actividad de la ONS, mediante un mecanismo alterno. (15)

Otro factor que contribuye es la sensibilidad vascular disminuida para el ON, debido a alteraciones en componentes relacionados con la vía ON-GMPc: tales como guanilatociclasa soluble o actividades incrementadas de la fosfodiesterasa (PDE5), que pueden contribuir al vasoespasmo luego del retiro del ON inhalado. A este respecto, en pacientes cardiacos posquirúrgicos con cambios hemodinámicos notables: luego del retiro del ON inhalado, el dipiridamol inhibe los efectos adversos del “destete” de ON inhalado.<sup>29</sup> Este hallazgo permite especular que el dipiridamol puede mantener concentraciones sostenidas de GMPc en el músculo liso y que la actividad sostenida de



la PDE5 puede contribuir al rebote de la hipertensión pulmonar, luego de retirar el ON inhalado. (15)

Estudios subsecuentes usando inhibidores más selectivos de la fosfodiesterasa, como el sildenafil (viagra) han ayudado a aclarar el papel de la inhibición de la fosfodiesterasa durante la iniciación y el retiro de la terapia con ON inhalado. (16)

El incremento en el flujo sanguíneo pulmonar hacia un lecho vascular hipertensivo, con una actividad de la ONS disminuida, puede aumentar las respuestas miogénicas o estimular los productos vasoconstrictores (tales como endotelinas) que incrementan el tono vascular. El aumento súbito en la presión de la arteria pulmonar (PAP) luego de un retiro rápido de la terapia vasodilatadora, no es sólo para el ON inhalado sino que ha sido observado también en otras situaciones clínicas, como el retiro de prostaciclina en adultos con hipertensión pulmonar primaria y en pacientes cardíacos posquirúrgicos. (16)

## TERAPIAS ADYUVANTES

Manejo ventilatorio. A la par del tratamiento con ON, otras estrategias han surgido para el manejo de RN a término con IRH. Considerando el papel importante de la enfermedad pulmonar parenquimatosa en otros padecimientos, incluyendo la HPPRN, la vasodilatación pulmonar causada por fármacos, por sí sola, no debería ser considerada en muchos de los casos como razón suficiente para generar una mejoría clínica sostenida: 31 hay enfermos que no responden al ON inhalado y pueden mostrar una mejoría notoria en la oxigenación con una adecuada expansión pulmonar. (17)

Si bien el tratamiento con ON ha sido reportado como exitoso en varios estudios, el éxito parece ser mayor al optimizar la expansión pulmonar con la ventilación mecánica. Estas experiencias han mostrado que los efectos del ON pueden ser subóptimos cuando

el volumen pulmonar es bajo: como consecuencia de una enfermedad parenquimatosa pulmonar. Las atelectasias y otras entidades que comprometen el espacio aéreo, así como la neumonía y el edema pulmonar que pueden interferir con la distribución efectiva del ON hacia los sitios de acción de las unidades terminales de los pulmones. En casos complicados por una enfermedad pulmonar y la consecuente subinflación pulmonar, la hipertensión pulmonar puede encontrarse alterada debido a los efectos fisiopatológicos de la enfermedad. Sin embargo, se debe prestar atención a esta posibilidad, para así evitar la sobreinflación, ya que esto pueda producir PEEP inadvertido y atrapamiento de aire, que puede elevar el RVP por la compresión vascular. Esto comúnmente complica el manejo de los niños con enfermedad pulmonar asimétrica u obstrucción de la vía aérea, lo que suele acontecer en el síndrome de aspiración de meconio. (17)

En recién nacidos con enfermedad pulmonar severa, la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO) es a menudo utilizada para optimizar la inflación pulmonar y minimizar la lesión pulmonar. En tal caso, utilizando el ON encontramos que la combinación de ventilación oscilatoria de alta frecuencia genera en algunos neonatos con hipertensión pulmonar persistente complicada por enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa y subinflación (como en la enfermedad de membrana hialina (EMH), y neumonía) ocurre en ellos un aumento en la oxigenación. En niños con HPPRN complicada con alguna patología pulmonar severa, las tasas de respuesta a la ventilación pulmonar oscilatoria de alta frecuencia y al ON inhalado, fue mejor que cuando se utilizó sólo la VAFO o el ON más ventilación convencional. En contraste, para pacientes sin patología parenquimatosa pulmonar, el uso de ON, o VAFO más ON, este último fue más efectivo que cuando se utilizó solamente la VAFO. Esta respuesta a la

terapia combinada con ventilación pulmonar oscilatoria de alta frecuencia y ON, refleja tanto la mejoría en los cortocircuitos intrapulmonares en los pacientes con enfermedad pulmonar severa o con HPPRN (utilizando una estrategia diseñada para reclutar y sostener el volumen pulmonar, más que para hiperventilar) aumentado la entrega de ON hasta sus sitios de acción. (17)

Aunque el ON puede llegar a ser un tratamiento efectivo para la HPPRN habrá de ser considerado como parte del tratamiento integral de la patología pulmonar parenquimatosa, el funcionamiento cardiaco y la hemodinamia sistémica. (17)

Papel del surfactante. La adición de surfactante exógeno al tratamiento de los neonatos a término con IRH severa, parece ser una medida prometedora, puesto que la deficiencia de surfactante contribuye a la disfunción pulmonar y al desarrollo de atelectasias en pacientes con hipertensión pulmonar persistente del neonato; también puede favorecer la mejoría clínica de neonatos con neumonía y síndrome de aspiración de meconio y acortar el empleo de ECMO; a este respecto hay un reporte de un estudio multicéntrico en el que el surfactante disminuyó la necesidad de ECMO en neonatos con falla respiratoria,<sup>38</sup> aunque la utilización de ECMO se limitó a niños con menor gravedad: con un IO menor de 22, ya que el tratamiento con surfactante no parece ser efectivo en aquellos neonatos HPPRN e hipoxemia severa. (17)

La respuesta al ON en enfermos con HPP obedece a la vasodilatación pulmonar selectiva por estimulación de la guanilato-ciclasa soluble (sGC) que aumenta el cGMP del músculo liso que es también regulado por la fosfodiesterasa (PDE5), la cual inactiva a la cGMP por hidrólisis. (18)

Teóricamente la incapacidad para mantener el cGMP podría ser la razón de la respuesta de algunos pacientes que están con ON inhalado y no muestran mejoría en la

oxigenación. La experiencia clínica inicial con dipiridamol: que posee una actividad inhibidora de fosfodiesterasa (PDE5), ha dado resultados variables. (18)

Aunque el dipiridamol puede incrementar la respuesta a ON en algunos casos<sup>40</sup> sus efectos varían y no tienen un efecto selectivo en la circulación pulmonar. Queda por estudiar la respuesta a antagonistas más selectivos de la fosfodiesterasa (como el E4021, DMPPO y zaprinast) que pudieran mejorar la respuesta al tratamiento de la hipertensión pulmonar con ON inhalado. (18)

## MONITOREO

La concentración de ON y de dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) deben ser cuidadosamente monitorizados con aparatos de quimioluminiscencia. Hoy se sabe que la concentración de NO se mantiene baja cuando el ON se proporciona a concentraciones bajas recomendadas.

Los sistemas disponibles en la actualidad para el monitoreo del NO utilizan celdas electroquímicas y son confiables, siempre que se usen apropiadamente. El tiempo de respuesta de estos sensores electroquímicos es relativamente lento, y los instrumentos no son precisos cuando se miden cambios agudos en las concentraciones de ON. La metahemoglobinemia ocurre luego de la exposición a altas concentraciones de ON inhalado (80 ppm). Esta complicación no ha sido reportada a dosis bajas de ON: menor de 20 ppm, pero debido a que la deficiencia de metahemoglobina reductasa puede observarse de manera imprevisible; es, pues, razonable medir la concentración de la metahemoglobina en la sangre, en las primeras 4 horas de la terapia con ON y después a intervalos de 24 horas. (19)

## EMPLEO DEL ÓXIDO NÍTRICO EN SITUACIONES PARTICULARES

Hernia diafragmática congénita (HDC). La causa de IRH en niños con HDC es compleja e incluye: hipoplasia pulmonar, disfunción de surfactante, anormalidades funcionales y estructurales del lecho vascular pulmonar y disfunción ventricular izquierda. Experiencias iniciales con el ON inhalado en HDC, mostraron que algunos casos presentaban mejoría sostenida en su oxigenación pero, como contraste, hubo quienes reportaron sólo una leve mejoría en la oxigenación de pacientes con HDC antes del tratamiento con ECMO, a pesar del tratamiento con surfactante. Este es el único informe en niños con HDC, en el que se utilizó ON y ECMO vs ECMO, en el que no se encontró diferencias estadísticas. (20)

Aunque el ON puede tener un efecto favorable en algunos casos con HDC e hipertensión pulmonar, los pacientes con HDC suelen responder pobremente como grupo. La inaparente eficacia del ON en la HDC puede estar relacionada, en gran medida, a la complejidad de este desorden. La evidencia disponible sugiere que la terapia con ON en estos pacientes no debe ser usada de manera rutinaria, sino que su empleo sea limitado a pacientes con RVP suprasistémico, luego de la inflación pulmonar óptima y la demostración que la función ventricular izquierda es adecuada (sin flujo sanguíneo sistémico dependiente del conducto arterioso). De cierta manera el ON puede ser útil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tardía que se observa en pacientes con HDC. (20)

El ON en el neonato prematuro. Para estudiar la seguridad y eficacia del ON en neonatos prematuros, se estudiaron 80 con IRH severa y una edad menor a 34 semanas de gestación, en 12 centros perinatales proveedores de cuidados terciarios;48 de ellos

fueron tratados con ON inhalado a 5 ppm y 32 sirvieron como controles. La asignación del tratamiento fue cegada; se colectó información acerca de la incidencia de hemorragia intracraneal severa y hemorragia pulmonar; la duración de la ventilación mecánica y la complicación pulmonar crónica a las 36 semanas de la edad posnatal. (21)

Los resultados no mostraron diferencias entre ambos grupos. El ON mejoró la oxigenación luego de sólo 60 segundos de tratamiento. La tasa de supervivencia, después del alta, fue de 52% en los tratados con ON y de 47% en los niños tomados como control (sin significación estadística). El total de días de ventilación para los sobrevivientes fue menor que los del grupo tratado con ON inhalado ( $p = 0.046$ ). En contraste con los estudios no controlados, no hubo diferencia en la incidencia de hemorragia intracraneal entre sendos grupos. La incidencia de leucomalacia periventricular tampoco fue distinta entre ambos. (21)

El ON a dosis bajas mejora la oxigenación de neonatos prematuros con IRH severa, sin que ocurra un incremento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas, incluyendo hemorragia intracraneal, pero no mejora la mortalidad y la displasia broncopulmonar. Por otra parte, el ON dado precozmente después del nacimiento, revierte el curso progresivo de la insuficiencia respiratoria y la hipertensión pulmonar en niños prematuros. Además, el ON inhalado a dosis bajas puede llegar a ser efectivo en terapia antiinflamatoria pulmonar mediante la disminución de los neutrófilos en el tejido pulmonar: evitando la lesión inflamatoria que conduce a la enfermedad pulmonar crónica. Hasta hoy no hay evidencia suficiente para recomendar su empleo a dosis mayor de 5 ppm en los recién nacidos prematuros pero prematuros tratados con ON parecen tener un mejor desarrollo neurológico a los dos años de edad. Un metaanálisis reciente mostró que no hay datos que apoyen el empleo de ON en prematuros con insuficiencia respiratoria severa. (21)

En el Hospital General de Acapulco, el servicio de pediatría utiliza un flujograma para uso del óxido nítrico inhalado en donde las indicaciones son hipertensión pulmonar severa o hipoxemia severa PaO<sub>2</sub> menor de 60mmHg con Fio<sub>2</sub> 1.0 en dos muestras de gases con intervalo de 30 minutos, diferencia de PaO<sub>2</sub> pre y post ductal mayor de 15mmHg, índice de oxigenación mayor de 25%, ecocardiograma con PSAP mayor de 30mmHg, insuficiencia tricuspídea, shunt de derecha a izquierda por foramen oval, PCA reverso (pulmonar-aorta). (22)

## JUSTIFICACIÓN

Debido a que en México no existen investigaciones propias sobre el tratamiento con oxido nítrico, ya que todos los estudios existentes se basan en investigaciones extranjeras (3) y considerando los establecimiento de salud en México que tienen este recurso, es el Hospital General de Acapulco uno de los pocos que cuentan con él, por esta razón, consideramos importante realizar estudios que avalen el uso de este gas, ya que en el estado de Guerrero es el único centro hospitalario que cuenta con este beneficio.

Este estudio da a conocer la experiencia con el tratamiento con oxido nítrico utilizado en el Hospital General de Acapulco, y si existe apego a los lineamientos nacionales e internacionales ya establecidos, así como conocer patologías en las que se ha utilizado y los resultados que se han obtenido, pretendiendo unificar criterios de uso para protocolizar manejo en pacientes neonatos del servicio de pediatría en el Hospital General de Acapulco.



## **OBJETIVOS**

### General

1. Describir la experiencia en el manejo con oxido nítrico inhalado mediante la medición de parámetros de oxigenación para evaluar los lineamientos establecidos de su uso en el Hospital General de Acapulco.

### Específicos:

1. Identificar el tiempo de terapia con oxido nítrico inhalado adecuado en el tratamiento de recién nacidos con para hacer una evaluación de la respuesta a la terapéutica empleada.
2. Describir la mejoría en los parámetros de oxigenación con el uso del oxido nítrico inhalado
3. Determinar el tiempo de ventilación mecánica convencional posterior al uso de oxido nítrico inhalado para evitar daño pulmonar.

## **HIPÓTESIS**

La utilización de óxido nítrico inhalado en el Hospital General de Acapulco se encuentra apegado a los lineamientos de manejo establecido y con ello respuesta favorable al tratamiento.

## **METODOLOGIA**

### **A) DISEÑO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio Observacional descriptivo en el que se revisaron expedientes de los pacientes neonatos hospitalizados en el periodo de Agosto del 2013 a Enero del 2014 en el Hospital General de Acapulco, que cumplieron con los criterios de inclusión exclusión especificados más adelante. Se revisaron expedientes de recién nacidos mayores de 34 semanas de gestación y la selección de muestra se realizo con conveniencia.

### **B) PROCESAMIENTO DE DATOS**

La recolección de datos se hizo a partir de un formato realizado (ver anexos) que incluye las variables a analizar para la posterior creación de la base de datos en *Microsoft Office Excel versión 2007*, posteriormente exportamos la base de datos al programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences SPSS versión 20.0*. La descripción de las variables se realizó teniendo en cuenta su clasificación en cuantitativas y cualitativas, recategorizando las variables para su posterior análisis descriptivo. Se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas y se evaluó la asociación entre variables.

## C) CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Recién nacidos con gasometría arterial previa al uso del oxido nítrico inhalado
2. Recién nacidos con cualquier grado de hipoxemia
3. Índice de oxigenación igual o mayor de 25%
4. Ecocardiograma con presión de la arteria pulmonar igual mayor de 30mmHg

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Recién nacidos que no se encuentren bajo ventilación mecánica asistida
2. Recién nacidos que salgan del periodo de estudio
3. Recién nacidos que no se encuentren ingresados al Hospital General de Acapulco

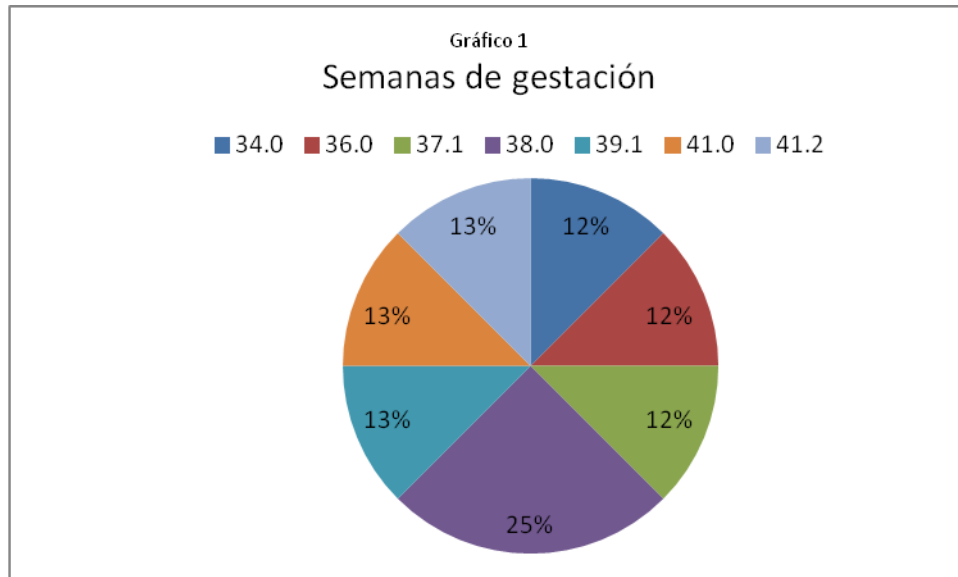
## **ASPECTOS BIOÉTICOS**

No hay consideraciones éticas a tomar en consideración ya que no hay intervención directa a los pacientes solo revisión de expedientes. Dejamos en claro que la información que se obtendrá de los expedientes clínicos es confidencial.

## RESULTADOS

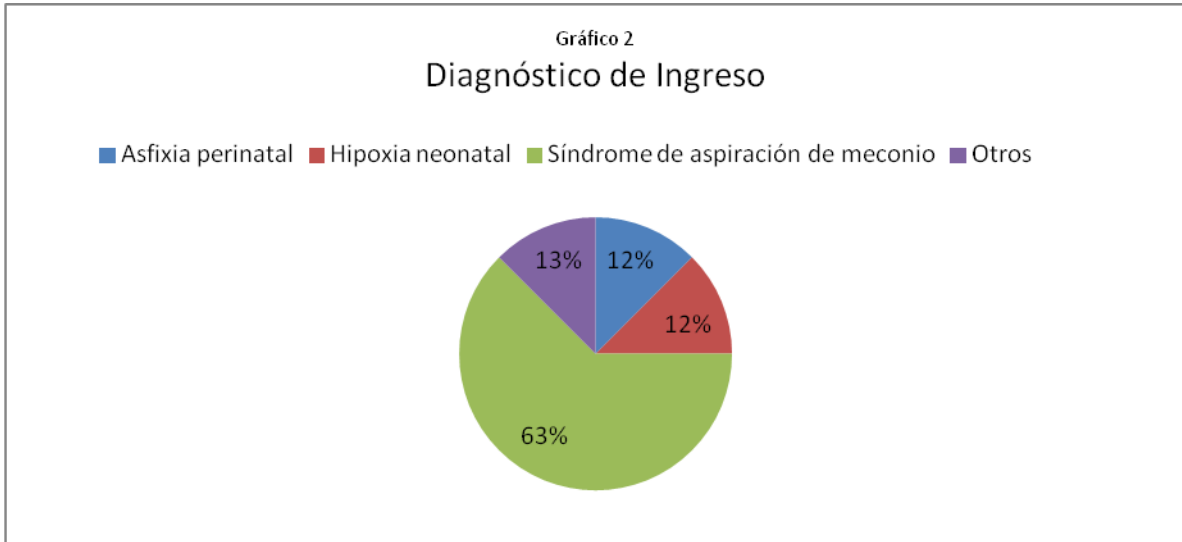
Se estudiaron un total de 8 expedientes de neonatos los cuales cumplieron los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados.

### DATOS DESCRIPTIVOS



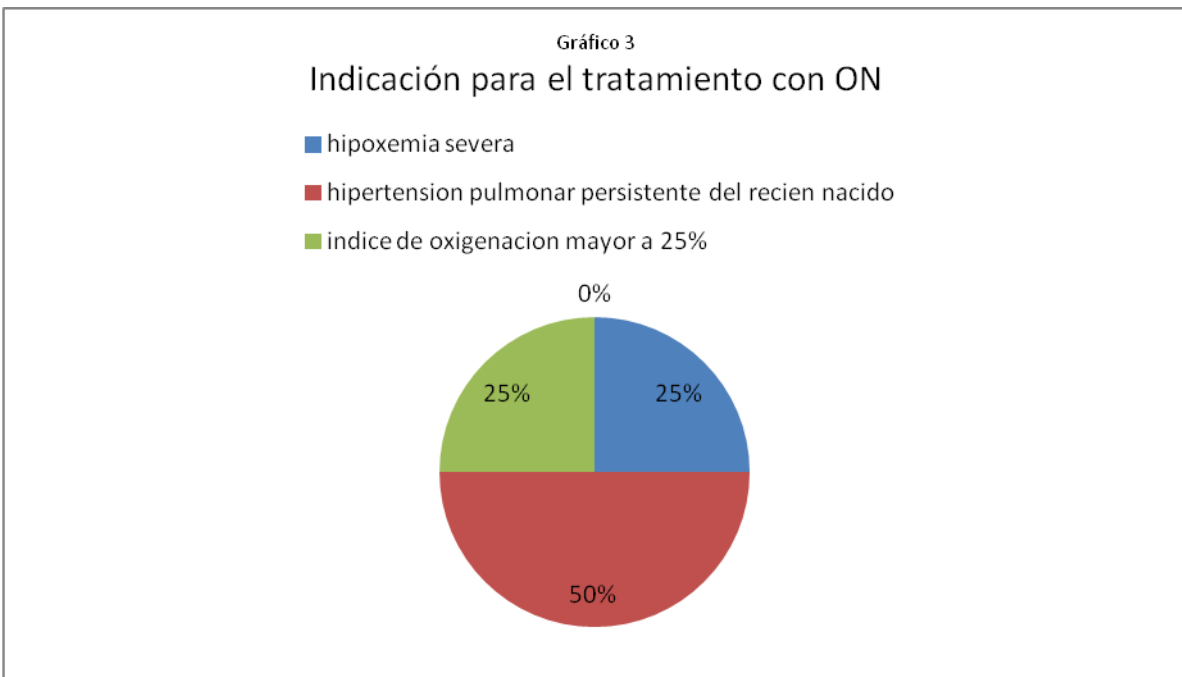
Fuente: expedientes clínicos

Gráfica 1: Del total de pacientes el 25% corresponde a neonatos prematuros y el 75% de los pacientes estudiados corresponde a neonatos a término.



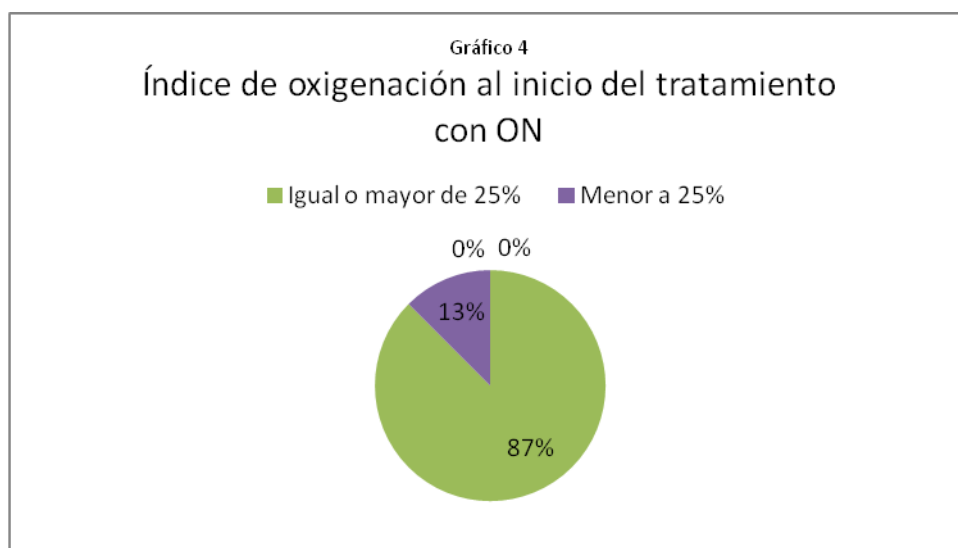
Fuente: expedientes clínicos

Gráfica 2: De los diagnósticos de ingreso el 62.5% corresponde a neonatos ingresados a hospitalización por síndrome de aspiración de meconio.



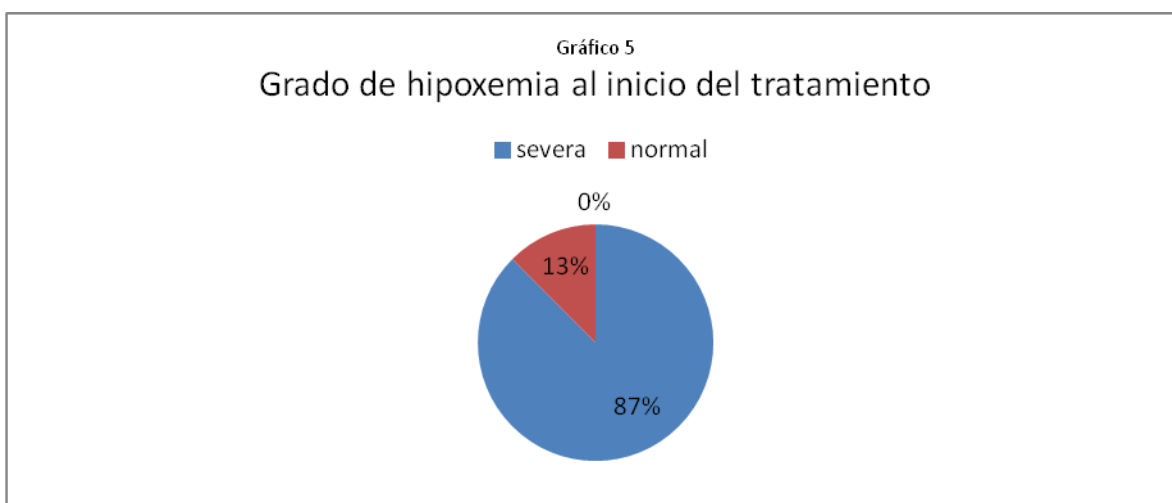
Fuente: expedientes clínicos

Gráfica 3: De las indicaciones para el inicio del tratamiento con oxido nítrico el 50% de los neonatos estudiados correspondió a hipertensión pulmonar.



Fuente: expedientes clínicos

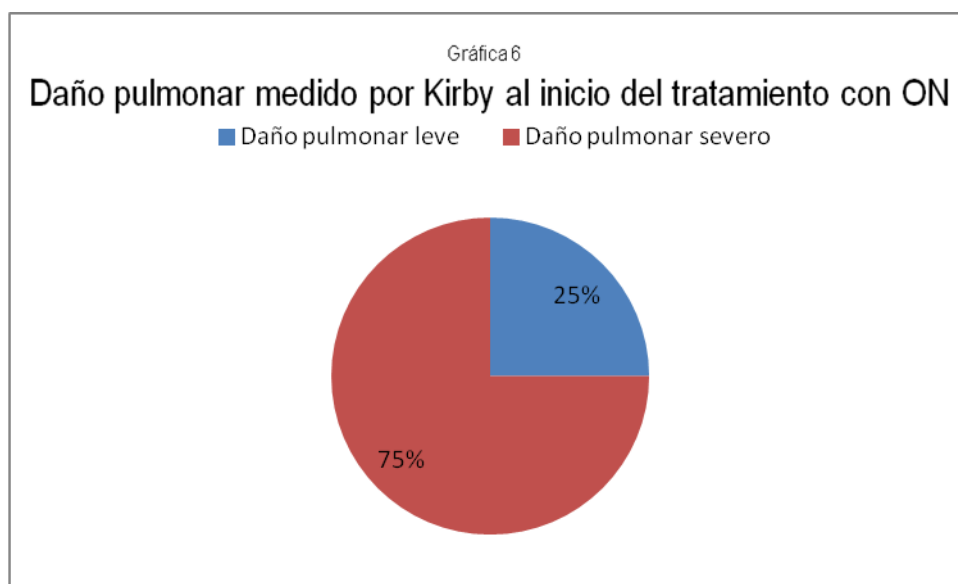
Gráfica 4: De los neonatos estudiados el 87.5% tenían un índice de oxigenación igual o mayor de 25%.



Fuente: expedientes clínicos

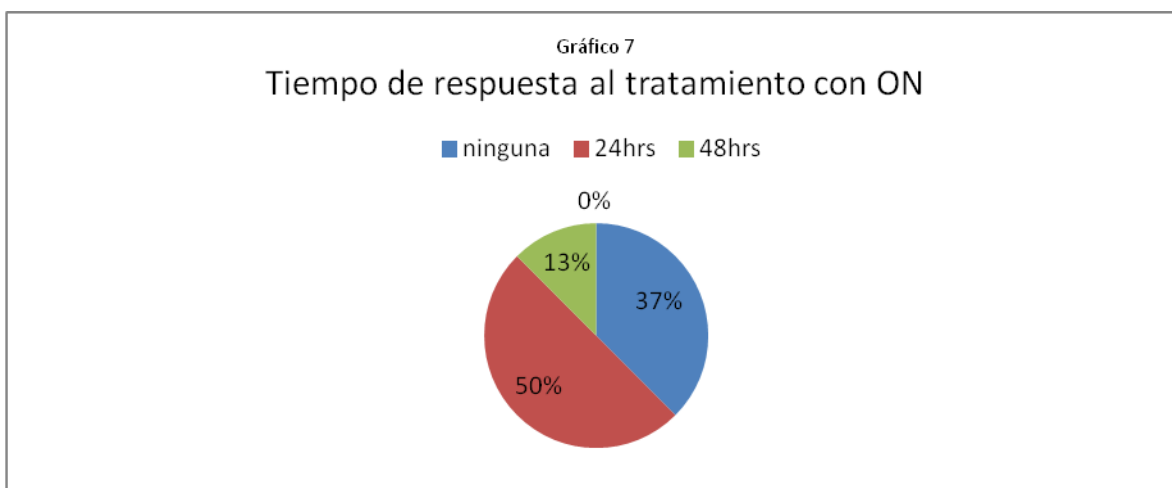
Gráfica 5: Del total de casos estudiados el 87.5% tenían un grado de hipoxemia severa al inicio del tratamiento con oxido nítrico.





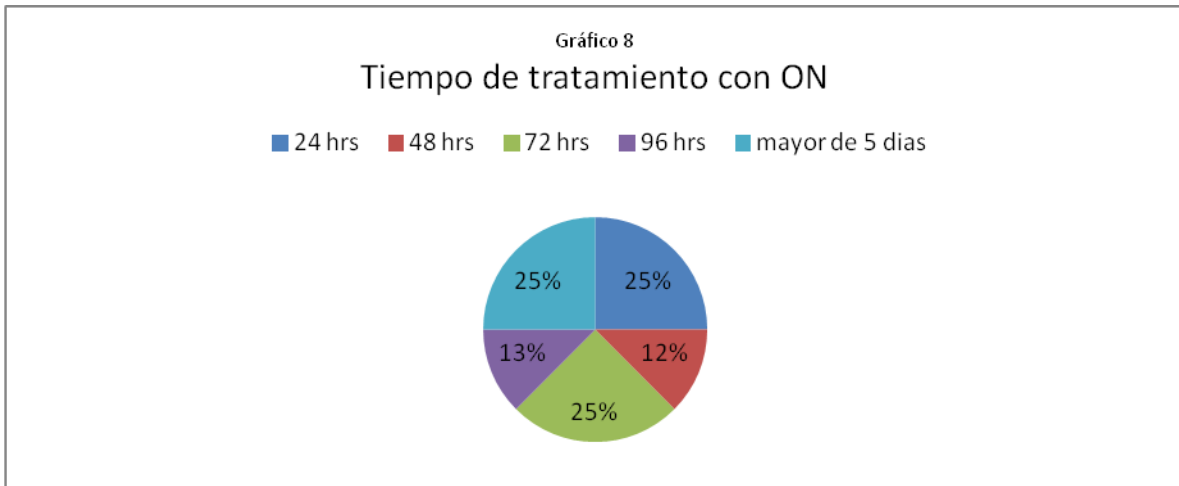
Fuente: expedientes clínicos

Gráfica 6: El 75% del total de casos estudiados el daño pulmonar al inicio del tratamiento con oxido nítrico era severo.



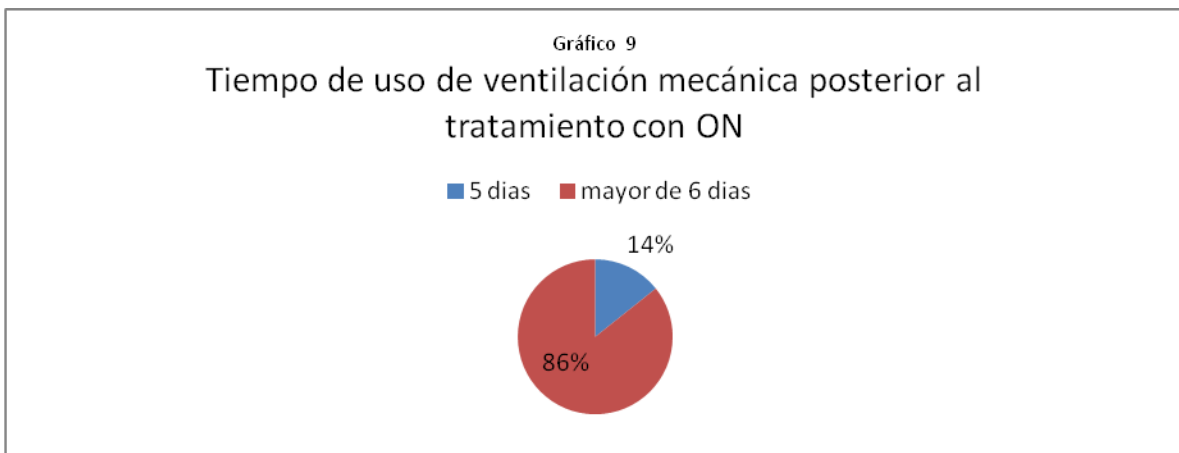
Fuente: expedientes clínicos

Gráfica 7: El 50% de los casos estudiados tuvo una respuesta favorable al tratamiento con oxido nítrico a las 24hrs de iniciado su uso.



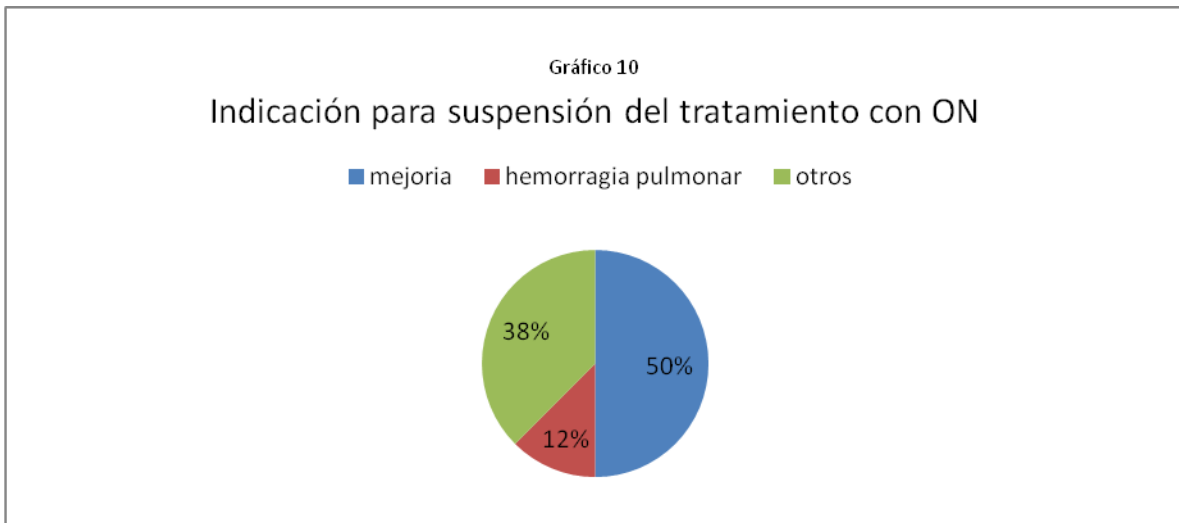
Fuente: expedientes clínicos

Gráfica 8: Del total de casos estudiados el 25% tuvo una duración de tratamiento con oxido nítrico de 24hrs.



Fuente: expedientes clínicos

Gráfica 9: Posterior al tratamiento con oxido nítrico el 75% de los casos estudiados el tiempo de ventilación mecánica fue mayor a 6 días.



Fuente: expedientes clínicos

Gráfica 10: De las indicaciones para la suspensión del tratamiento con oxido nítrico el 50% fue por mejoría.



Fuente: expedientes clínicos

Gráfica 11: Del total de casos estudiados el 50% evoluciono a la mejoría y el 50% evoluciono a la muerte.

## RESULTADOS DE PARÁMETROS DE OXIGENACION CON EL USO DEL OXIDO NÍTRICO

<b>Tabla 1</b>										
<b>respuesta a las 24hrs de uso ON</b>										
<b>Parámetros Iniciales vs Parámetros finales</b>										
<b>FOLIO</b>	<b>IO</b>	<b>IOf</b>	<b>Kirby</b>	<b>Kirbyf</b>	<b>PO2</b>	<b>PO2f</b>	<b>FiO2</b>	<b>FiO2f</b>	<b>Oximetría</b>	<b>Oximetríaf</b>
1	3.1	17	254	116.9	203	76	100	100	99	100
2	48.8	23	228	253	34.9	165	75	50	97	96
3	31.4	31.8	35.8	40.8	29	347	80	85	60	98
4	71	7.4	24.8	115	24	103.5	100	90	56	91
5	35.9	43.2	38.9	40.7	38.9	40.7	100	100	80	66
6	46	6.8	27	99	27.8	99.4	100	100	70	88
7	51	15.6	31.3	73.6	57.5	70	100	95	55	88
8	25	9.5	55.9	85.6	55.9	77.1	100	90	50	93

Fuente: expedientes clínicos

<b>Tabla 2</b>										
<b>respuesta a las 48hrs de uso ON</b>										
<b>Parámetros Iniciales vs Parámetros finales</b>										
<b>FOLIO</b>	<b>IO</b>	<b>IOf</b>	<b>Kirby</b>	<b>Kirbyf</b>	<b>PO2</b>	<b>PO2f</b>	<b>FiO2</b>	<b>FiO2f</b>	<b>Oximetría</b>	<b>Oximetríaf</b>
1	3.1		254		203		100		99	
2	48.8		228		34.9		75		97	
3	31.4	8.3	35.8	149.5	29	119.6	80	80	60	88
4	71	5.9	24.8	136.1	24	108.9	100	80	56	98
5	35.9	70.1	38.9	29.5	38.9	29.5	100	100	80	40
6	46	8.8	27	88.7	27.8	75.4	100	85	70	97
7	51	12.6	31.3	82	57.5	82	100	100	55	96
8	25	13	55.9	146.2	55.9	117	100	80	50	98

Fuente: expedientes clínicos

<b>Tabla 3</b>										
<b>respuesta a las 72hrs de uso ON</b>										
<b>Parámetros Iniciales vs Parámetros finales</b>										
<b>FOLIO</b>	<b>IO</b>	<b>IOf</b>	<b>Kirby</b>	<b>Kirbyf</b>	<b>PO2</b>	<b>PO2f</b>	<b>FiO2</b>	<b>FiO2f</b>	<b>Oximetría</b>	<b>Oximetría<sub>f</sub></b>
1	3.1		254		203		100		99	
2	48.8		228		34.9		75		97	
3	31.4	5.6	35.8	153.4	29	138.1	80	90	60	96
4	71	7.5	24.8	81.3	24	73.2	100	90	56	94
5	35.9		38.9		38.9		100		80	
6	46	5.7	27	80.4	27.8	80.4	100	100	70	98
7	51	18.5	31.3	50	57.5	56.2	100	100	55	91
8	25	13.2	55.9	135.8	55.9	108.7	100	80	50	90

Fuente: expedientes clínicos

<b>Tabla 4</b>										
<b>respuesta cuarto día de uso ON</b>										
<b>Parámetros Iniciales vs Parámetros finales</b>										
<b>FOLIO</b>	<b>IO</b>	<b>IOf</b>	<b>Kirby</b>	<b>Kirbyf</b>	<b>PO2</b>	<b>PO2f</b>	<b>FiO2</b>	<b>FiO2f</b>	<b>Oximetría</b>	<b>Oximetría<sub>f</sub></b>
1	3.1		254		203		100		99	
2	48.8		228		34.9		75		97	
3	31.4		35.8		29		80		60	
4	71	14.9	24.8	70.3	24	63.3	100	90	56	90
5	35.9		38.9		38.9		100		80	
6	46	2.9	27	191.7	27.8	191.7	100	100	70	98
7	51	10.6	31.3	75	57.5	75	100	100	55	92
8	25		55.9		55.9		100		50	

Fuente: expedientes clínicos

<b>Tabla 5</b>										
<b>respuesta quinto día de uso ON</b>										
<b>Parámetros Iniciales vs Parámetros finales</b>										
<b>FOLIO</b>	<b>IO</b>	<b>IOf</b>	<b>Kirby</b>	<b>Kirbyf</b>	<b>PO2</b>	<b>PO2f</b>	<b>FiO2</b>	<b>FiO2f</b>	<b>Oximetría</b>	<b>Oximetría f</b>
1	3.1		254		203		100		99	
2	48.8		228		34.9		75		97	
3	31.4		35.8		29		80		60	
4	71	14.9	24.8	52.7	24	44.8	100	85	56	90
5	35.9		38.9		38.9		100		80	
6	46		27		27.8		100		70	
7	51	9.4	31.3	85	57.5	85	100	100	55	96
8	25		55.9		55.9		100		50	

Fuente: expedientes clínicos

## ANALISIS GRUPALES DE VARIABLES

<b>Tabla 6</b>							
<b>Tabla de contingencia diagnostico de ingreso * indicación de uso de oxido nítrico</b>							
			<b>Indicación para uso de oxido nítrico</b>			<b>Total</b>	
			<b>Hipoxemia severa</b>	<b>Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</b>	<b>Índice de oxigenación mayor a 25%</b>		
<b>Diagnóstico de ingreso</b>	<b>Asfixia perinatal</b>	Recuento	0	1	0	1	
		% dentro de diagnostico de ingreso	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%	
	<b>hipoxia neonatal</b>	Recuento	0	1	0	1	
		% dentro de diagnostico de ingreso	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%	
	<b>Síndrome de aspiración de meconio</b>	Recuento	2	1	2	5	
		% dentro de diagnostico de ingreso	40.0%	20.0%	40.0%	100.0%	
	<b>Otros</b>	Recuento	0	1	0	1	
		% dentro de diagnostico de ingreso	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%	
	<b>Total</b>		Recuento	2	4	2	8
			% dentro de diagnostico de ingreso	25.0%	50.0%	25.0%	100.0%

Fuente: expedientes clínicos

<b>Tabla 7</b>					
<b>Tabla de contingencia tiempo desde la indicación de uso al inicio del tratamiento con ON * Evolución</b>					
			<b>Evolución</b>		<b>Total</b>
			<b>Mejoría</b>	<b>Muerte</b>	
<b>Tiempo desde la indicación de uso al inicio del tratamiento con ON</b>	1 hora	Recuento	2	0	2
		% dentro de tiempo de la indicación de uso e inicio del tratamiento con ON	100.0%	0.0%	100.0%
	3 horas	Recuento	1	1	2
		% dentro de tiempo de la indicación de uso e inicio del tratamiento con ON	50.0%	50.0%	100.0%
	4 horas	Recuento	0	1	1
		% dentro de tiempo de la indicación de uso e inicio del tratamiento con ON	0.0%	100.0%	100.0%
	24 horas	Recuento	1	1	2
		% dentro de tiempo de la indicación de uso e inicio del tratamiento con ON	50.0%	50.0%	100.0%
	120 horas	Recuento	0	1	1
		% dentro de tiempo de la indicación de uso e inicio del tratamiento con ON	0.0%	100.0%	100.0%
<b>Total</b>	Recuento	4	4	8	
	% dentro de tiempo de la indicación de uso e inicio del tratamiento con ON	50.0%	50.0%	100.0%	

Fuente: expedientes clínicos



<b>Tabla 8</b>					
<b>Tabla de contingencia daño pulmonar inicial medido por kirby * Evolución</b>					
			<b>Evolución</b>		<b>Total</b>
			<b>Mejoría</b>	<b>Muerte</b>	
<b>Daño pulmonar inicial medido por kirby</b>	<b>Daño pulmonar leve</b>	Recuento	0	2	2
		% dentro de daño pulmonar medido por kirby	0.0%	100.0%	100.0%
	<b>Daño pulmonar severo</b>	Recuento	4	2	6
		% dentro de daño pulmonar medido por kirby	66.7%	33.3%	100.0%
<b>Total</b>		Recuento	4	4	8
		% dentro de daño pulmonar medido por kirby	50.0%	50.0%	100.0%

Fuente: expedientes clínicos

Tabla 8: El 66.7% de los pacientes con daño pulmonar severo evolucionaron a la mejoría.

<b>Tabla 9</b>					
<b>Tabla de contingencia Indicación para uso de oxido nítrico * Evolución</b>					
			<b>Evolución</b>		<b>Total</b>
			<b>Mejoría</b>	<b>Muerte</b>	
<b>Indicación para uso de oxido nítrico</b>	<b>Hipoxemia severa</b>	Recuento	2	0	2
		% dentro de indicación de uso de oxido nítrico	100.0%	0.0%	100.0%
	<b>Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</b>	Recuento	1	3	4
		% dentro de indicación de uso de oxido nítrico	25.0%	75.0%	100.0%
	<b>Índice de oxigenación mayor a 25%</b>	Recuento	1	1	2
		% dentro de indicación de uso de oxido nítrico	50.0%	50.0%	100.0%
<b>Total</b>	Recuento	4	4	8	
	% dentro de indicación de uso de oxido nítrico	50.0%	50.0%	100.0%	

Fuente: expedientes clínicos

Tabla 9: De los casos estudiados el 75% de los pacientes que presentaron hipertensión pulmonar persistente del recién nacido evolucionaron a la muerte.

Tabla 10					
Tabla de contingencia Grado de Hipoxemia * Evolución					
			Evolución		Total
			Mejoría	Muerte	
Grado de hipoxemia	Severa	Recuento	4	3	7
		% dentro de grado de hipoxemia	57.1%	42.9%	100.0%
	Leve	Recuento	0	1	1
		% dentro de grado de hipoxemia	0.0%	100.0%	100.0%
Total		Recuento	4	4	8
		% dentro de grado de hipoxemia	50.0%	50.0%	100.0%

Fuente: expedientes clínicos

Tabla 10: De los casos revisados el 57.1% de los pacientes que presento hipoxemia severa evoluciono hacia la mejoría.

Tabla 11					
Tabla de contingencia Índice de Oxigenación * Evolución					
			Evolución		Total
			Mejoría	Muerte	
Índice de Oxigenación	igual o mayor de 25%	Recuento	4	3	7
		% dentro de IO	57.1%	42.9%	100.0%
	Menor a 25%	Recuento	0	1	1
		% dentro de IO	0.0%	100.0%	100.0%
Total		Recuento	4	4	8
		% dentro de IO	50.0%	50.0%	100.0%

Fuente: expedientes clínicos

Tabla 11: De los casos revisados el 57.1% de los pacientes con índice de oxigenación igual o mayor al 25% evoluciono hacia la mejoría.

<b>Tabla 12</b>					
<b>Tabla de contingencia Semanas de gestación * Evolución</b>					
			<b>Evolución</b>		<b>Total</b>
			<b>Mejoría</b>	<b>Muerte</b>	
<b>Semanas de gestación</b>	<b>34.0</b>	Recuento	0	1	1
		% dentro de semanas de gestación	0.0%	100.0%	100.0%
	<b>36.0</b>	Recuento	0	1	1
		% dentro de semanas de gestación	0.0%	100.0%	100.0%
	<b>37.1</b>	Recuento	1	0	1
		% dentro de semanas de gestación	100.0%	0.0%	100.0%
	<b>38.0</b>	Recuento	1	1	2
		% dentro de semanas de gestación	50.0%	50.0%	100.0%
	<b>39.1</b>	Recuento	1	0	1
		% dentro de semanas de gestación	100.0%	0.0%	100.0%
	<b>41.0</b>	Recuento	1	0	1
		% dentro de semanas de gestación	100.0%	0.0%	100.0%
	<b>41.2</b>	Recuento	0	1	1
		% dentro de semanas de gestación	0.0%	100.0%	100.0%
<b>Total</b>		Recuento	4	4	8
		% dentro de semanas de gestación	50.0%	50.0%	100.0%

Fuente: expedientes clínicos

Tabla 12: De los recién nacidos prematuros incluidos en este estudio, el 100% evolucionó a la muerte.

<b>Tabla 13</b>						
<b>Tabla de contingencia Tiempo de uso de ON * Tiempo de ventilación mecánica posterior al uso de ON</b>						
			<b>Tiempo en días de ventilación mecánica posterior al uso de ON</b>			<b>Total</b>
			<b>1 día</b>	<b>5 días</b>	<b>mayor a 6 días</b>	
<b>Tiempo de uso de ON</b>	<b>24 hrs</b>	Recuento	1	0	1	2
		% dentro de tiempo en horas de uso de ON	50.0%	0.0%	50.0%	100.0%
	<b>48 hrs</b>	Recuento	0	0	1	1
		% dentro de tiempo en horas de uso de ON	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
	<b>72 hrs</b>	Recuento	0	0	2	2
		% dentro de tiempo en horas de uso de ON	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
	<b>96 hrs</b>	Recuento	0	0	1	1
		% dentro de tiempo en horas de uso de ON	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
	<b>mayor de 5 días</b>	Recuento	0	1	1	2
		% dentro de tiempo en horas de uso de ON	0.0%	50.0%	50.0%	100.0%
<b>Total</b>		Recuento	1	1	6	8
		% dentro de tiempo en horas de uso de ON	12.5%	12.5%	75.0%	100.0%

Fuente: expedientes clínicos

Tabla 13: El 75% de los casos estudiados el tiempo de ventilación mecánica fue mayor a 6 días posterior al uso del oxido nítrico.

<b>Tabla 14</b>						
<b>Tabla de contingencia Tiempo en horas de uso de ON * Evolución</b>						
			<b>Evolución</b>		<b>Total</b>	
			<b>Mejoría</b>	<b>Muerte</b>		
<b>Tiempo en horas de uso de ON</b>	<b>24 hrs</b>	Recuento	0	2	2	
		% dentro de tiempo en horas de uso de ON	0.0%	100.0%	100.0%	
	<b>48 hrs</b>	Recuento	0	1	1	
		% dentro de tiempo en horas de uso de ON	0.0%	100.0%	100.0%	
	<b>72 hrs</b>	Recuento	1	1	2	
		% dentro de tiempo en horas de uso de ON	50.0%	50.0%	100.0%	
	<b>96 hrs</b>	Recuento	1	0	1	
		% dentro de tiempo en horas de uso de ON	100.0%	0.0%	100.0%	
	<b>mayor de 5 días</b>	Recuento	2	0	2	
		% dentro de tiempo en horas de uso de ON	100.0%	0.0%	100.0%	
	<b>Total</b>		Recuento	4	4	8
			% dentro de tiempo en horas de uso de ON	50.0%	50.0%	100.0%

Fuente: expedientes clínicos

**Tabla 15**

**Tabla de contingencia Respuesta al tratamiento con ON \* Tiempo en horas de tratamiento con ON**

			tiempo en horas de tratamiento de ON					Total
			24 hrs	48 hrs	72 hrs	96 hrs	mayor de 5 días	
Respuesta al tratamiento con ON	Ninguna	Recuento	2	1	0	0	0	3
		% dentro de respuesta	66.7%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	24hrs	Recuento	0	0	1	1	2	4
		% dentro de respuesta	0.0%	0.0%	25.0%	25.0%	50.0%	100.0%
	48hrs	Recuento	0	0	1	0	0	1
		% dentro de respuesta	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Total		Recuento	2	1	2	1	2	8
		% dentro de respuesta	25.0%	12.5%	25.0%	12.5%	25.0%	100.0%

Fuente: expedientes clínicos

## DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo describen la experiencia clínica con el uso del óxido nítrico en neonatos en un hospital de segundo nivel.

Desafortunadamente no encontramos manera de contrastar nuestros resultados, pues experiencias y estudios actuales acerca de parámetros relacionados con el estado de oxigenación sanguínea aun están pendientes en la literatura médica. Existen estudios antiguos de hace 10 años en donde se analizan el kirby, Po<sub>2</sub>, Índice de oxigenación, los cuales asemejan resultados obtenidos. <sup>(11)</sup>

La patología de base de los casos revisados el 62.5% fue síndrome de aspiración de meconio, y la indicación para el tratamiento con óxido nítrico fue hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en el 50% y de estos solo el 20% tenía SAM.

El tiempo total de tratamiento con óxido nítrico, varió siendo los de mayor frecuencia una duración de tratamiento de 24hrs, 72hrs y mayor a 5 días, estudios realizados marcan una duración de tratamiento menor a cinco días con una media de dos días lo cual coincide con la mejoría clínica. <sup>(14)</sup>

El tiempo de respuesta favorable al tratamiento fue de 24 horas. En estudios revisados por Cochrane, se midió la respuesta a los 30 y 60 minutos. <sup>(16)</sup> El parámetro de oxigenación con mejor respuesta al tratamiento fue la oximetría en un 100% de los casos estudiados, siguiendo el daño pulmonar medido por Kirby y la Po<sub>2</sub> con un 87.5% de los casos estudiados. Cabe señalar que debido a la suspensión del tratamiento por las causas mencionadas (defunción, mejoría, hemorragias, etc.) pacientes que llegaron a 4 y 5 días de tratamiento tuvieron mejoría en 4 de 5 parámetros de oxigenación en el



100% los cuales incluyen índice de oxigenación, daño pulmonar, Po<sub>2</sub> y oximetría y en un 50% la fio<sub>2</sub>.

Previo al uso del óxido nítrico del total de casos estudiados, el 75% tenían un daño pulmonar severo, y del total de estos casos 66.7% evolucionaron hacia la mejoría.

El tiempo total de ventilación mecánica posterior al uso del óxido nítrico de los pacientes que evolucionaron hacia la mejoría fue igual o mayor de 5 días, como media 12.2 días, Desafortunadamente no se puede contrastar resultados, pero podría explicarse por el mecanismo con efecto rebote, ya que el óxido nítrico de origen exógeno puede contribuir a que disminuya la producción de óxido nítrico endógeno contribuyendo a vasoespasmo, estudios experimentales han señalado que la exposición a ratas a 40ppm por dos días potencia la respuesta presora de la angiotensina II, produce hipoxia y selectivamente empeora la vasodilatación dependiente del endotelio, ocurriendo esta respuesta también a dosis baja de 1ppm <sup>(15)</sup>.

Otro factor es la sensibilidad vascular disminuida para el óxido nítrico, debido a alteraciones en componentes relacionados con la vía ON-GMPc, tales como guanilatociclasa o actividades incrementadas de la fosfodiesterasa (PDE5) que pueden contribuir al vasoespasmo.

La mayoría de los pacientes las respuestas son leves o transitorios respondiendo a breves alzas de la fio<sub>2</sub>. De los pacientes que evolucionaron hacia la mejoría en el 75% el tratamiento con óxido nítrico duró menos días de los de la ventilación mecánica. Consideramos que el describir el tiempo de duración con óxido nítrico relacionado con el tiempo de ventilación mecánica sería parte de otros análisis de resultados que no competen por el momento en este estudio.

Hasta la actualidad hay reportes acerca del uso del oxido nítrico inhalado en recién nacidos con más de 34 semanas de gestación.

En nuestra experiencia de los pacientes revisados el 25% correspondió a un neonato prematuro de 34 semanas de gestación, el cual tuvo tratamiento con oxido nítrico durante 24hrs y desafortunadamente evoluciono a la muerte, durante el tiempo de uso del oxido nítrico los parámetros de oxigenación que tuvieron mejoría o respuesta favorable solamente fue el Fio2 y la oximetría.

Esto nos lleva a los extremos en cuanto uso del oxido nítrico en neonatos prematuros y post términos, tampoco tenemos literatura médica en cuanto a esta experiencia, en nuestro caso, tuvimos un paciente con 41.2 semanas de gestación el cual tuvo tratamiento con oxido nítrico durante 24hrs su evolución fue hacia la muerte, durante el tiempo de uso, cabe mencionar que los 5 parámetros de oxigenación medidos en este estudio tuvieron una respuesta favorable. Podríamos concluir que los dos extremos tanto preterminos y postterminos tienen mal pronóstico.

Del total de casos estudiados con el tratamiento con oxido nítrico en nuestra experiencia en un hospital de segundo nivel el 50% de los pacientes tuvo evolución a la mejoría y 50% evoluciono hacia la muerte.

## CONCLUSIONES

1. La experiencia con el uso del oxido nítrico en un hospital de segundo nivel de acuerdo a la evolución es en un 50% hacia la mejoría y en un 50% hacia la muerte.
2. En el cuarto y quinto día de tratamiento con oxido nítrico hay mejoría en los parámetros de oxigenación
3. El tiempo en el que inicia una respuesta favorable es de 24 horas
4. A menor tiempo con oxido nítrico mayor tiempo de ventilación mecánica al termino del tratamiento
5. El tiempo total de ventilación posterior al retiro del oxido nítrico es mayor a 6 días
6. El daño pulmonar mejora con el tratamiento con oxido nítrico
7. El retardo en el inicio del tratamiento con oxido nítrico se relaciona con una evolución a la muerte

## **RECOMENDACIONES**

De acuerdo a los resultados obtenidos y durante la investigación de nuestro tema, encontramos que existen varios factores que influyen en la evolución final de los pacientes, uno de ellos es la falta de información acerca del manejo de este gas, por lo que humildemente recomendamos unificar criterios.

Recomendamos la continuación y realización de estudios procedentes a este en cuanto a la relación que existe entre el tiempo de tratamiento con el destete de la ventilación mecánica posterior al tratamiento, ya que uno de los objetivos de este gas, es reducir el tiempo con ventilación mecánica, y debido que en los hospitales de segundo nivel muy difícilmente se cuenten con otras estrategias de ventilación.

## ANEXOS

Formulario:

- Índice de oxigenación:  $[PMVA/fio_2(100)]/pao_2$
- PMVA:  $[(PIM/TI)/(peep/Te)]/Ti+Te$
- Te:  $T_{tot}-Ti$
- Ttot:  $60''/FR$
- Ti:  $VT/V$
- I:E  $Ti/Te$

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FOLIO: \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL  
PACIENTE: \_\_\_\_\_

NÚMERO DE  
EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_

### 1. DATOS GENERALES:

4. FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_

5. SEMANAS DE GESTACION: \_\_\_\_\_

6. DIAGNOSTICOS AL NACIMIENTO: \_\_\_\_\_

7. INDICACIÓN PARA EL USO DE OXIDO NITRICO: \_\_\_\_\_

8. NIVEL DE PO2 ARTERIAL \_\_\_\_\_

9. TIEMPO DE LA INDICACION DE USO E INICIO DEL TRATAMIENTO CON  
ON \_\_\_\_\_

### 2. USO DEL OXIDO NITRICO:

1. INDICE DE OXIGENACIÓN AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON OXIDO  
NITRICO \_\_\_\_\_

2. KIRBY AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON OXIDO NITRICO: \_\_\_\_\_

3. PARTICULAS POR MILLON (PPM) AL INCIO DEL TRATAMIENTO: \_\_\_\_\_

4. PARÁMETROS VENTILATORIOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON OXIDO  
NITRICO: fio2 \_\_\_\_\_ peep \_\_\_\_\_ PI \_\_\_\_\_ ciclos por min \_\_\_\_\_

5. SATURACION DE OXIGENO AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON OXIDO  
NITRICO: \_\_\_\_\_

### 3. RESPUESTA AL USO DEL OXIDO NITRICO:

10. 24 HS POSTERIOR AL INCIO DEL TRATAMIENTO CON OXIDO NITRICO:

PO2\_\_\_\_\_ PPM:\_\_\_\_\_ IO\_\_\_\_\_ KIRBY:\_\_\_\_\_ PARA  
METROS VENTILATORIOS: fio2\_\_\_\_\_ peep\_\_\_\_\_ PI\_\_\_\_\_ ciclado x' \_\_\_\_\_

SATURACION DE OXIGENO: \_\_\_\_\_

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO: SI\_\_\_ NO\_\_\_

SI LA RESPUESTA FUE SI:

HEMORRAGIA PULMONAR:\_\_\_ TIEMPOS DE COAGULACIÓN PROLONGADOS\_\_\_  
PLAQUETOPENIA:\_\_\_ METAHEMOGLOBINEMIA:\_\_\_

11. 48HS POSTERIOR AL INCIO DEL TRATAMIENTO CON OXIDO NITRICO:

PO2\_\_\_\_\_ PPM:\_\_\_\_\_ IO:\_\_\_\_\_ KIRBY:\_\_\_\_\_ PARA  
METROS VENTILATORIOS: fio2\_\_\_\_\_ peep\_\_\_\_\_ PI\_\_\_\_\_ ciclado x' \_\_\_\_\_

SATURACION DE OXIGENO: \_\_\_\_\_

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO: SI\_\_\_ NO\_\_\_

SI LA RESPUESTA FUE SI:

HEMORRAGIA PULMONAR:\_\_\_ TIEMPOS DE COAGULACIÓN PROLONGADOS\_\_\_  
PLAQUETOPENIA:\_\_\_ METAHEMOGLOBINEMIA:\_\_\_

12. 72HS POSTERIOR AL INCIO DEL TRATAMIENTO CON OXIDO NITRICO:

PO2\_\_\_\_\_ PPM\_\_\_\_\_ IO:\_\_\_\_\_ KIRBY:\_\_\_\_\_ PARA  
METROS VENTILATORIOS: fio2\_\_\_\_\_ peep\_\_\_\_\_ PI\_\_\_\_\_ ciclado x' \_\_\_\_\_

SATURACION DE OXIGENO: \_\_\_\_\_

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO: SI\_\_\_ NO\_\_\_

SI LA RESPUESTA FUE SI:

HEMORRAGIA PULMONAR:\_\_\_ TIEMPOS DE COAGULACIÓN  
PROLONGADOS\_\_\_ PLAQUETOPENIA:\_\_\_ METAHEMOGLOBINEMIA:\_\_\_

13. 4TO DIA POSTERIOR AL INCIO DEL TRATAMIENTO CON OXIDO NITRICO:

PO2:\_\_\_\_\_ PPM:\_\_\_\_\_ IO:\_\_\_\_\_ KIRBY:\_\_\_\_\_ PARA  
METROS VENTILATORIOS: fio2\_\_\_\_\_ peep\_\_\_\_\_ PI\_\_\_\_\_ ciclado x'\_\_\_\_\_

SATURACION DE OXIGENO:\_\_\_\_\_

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO: SI\_\_\_ NO\_\_\_

SI LA RESPUESTA FUE SI:

HEMORRAGIA PULMONAR:\_\_\_ TIEMPOS DE COAGULACIÓN PROLONGADOS\_\_\_

PLAQUETOPENIA:\_\_\_ METAHEMOGLOBINEMIA:\_\_\_\_\_

14. 5TO DIA POSTERIOR AL INCIO DEL TRATAMIENTO CON OXIDO NITRICO:

PPM\_\_\_\_\_ PO2:\_\_\_\_\_ IO:\_\_\_\_\_ KIRBY:\_\_\_\_\_ PARA  
METROS VENTILATORIOS: fio2\_\_\_\_\_ peep\_\_\_\_\_ PI\_\_\_\_\_ ciclado x'\_\_\_\_\_

SATURACION DE OXIGENO:\_\_\_\_\_

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO: SI\_\_\_ NO\_\_\_

SI LA RESPUESTA FUE SI:

HEMORRAGIA PULMONAR:\_\_\_ TIEMPOS DE COAGULACIÓN PROLONGADOS\_\_\_

PLAQUETOPENIA:\_\_\_ METAHEMOGLOBINEMIA:\_\_\_\_\_

## 6. EFICACIA AL TRATAMIENTO DEL OXIDO NITRICO

TIEMPO DE TRATAMIENTO CON OXIDO NITRICO:\_\_\_\_\_ IO FINAL\_\_\_\_\_

KIRBY FINAL\_\_\_\_\_

TIEMPO DE VENTILACIÓN MECÁNICA POSTERIOR AL USO DEL OXIDO  
NITRICO\_\_\_\_\_

## 7. EVOLUCIÓN FINAL DEL PACIENTE CON EL USO DEL OXIDO NITRICO:

MUERTE:\_\_\_

MEJORIA:\_\_\_



## BIBLIOGRAFÍA

1. LÓPEZ-HERCE J. et al. *Tratamiento con óxido nítrico en niños: Evolución clínica, toxicidad y factores que influyen en la respuesta*. Anales Españoles de Pediatría. Vol. 46 n° 6, (1997)
2. MENCHACA A, GARCÍA A. *Uso del óxido nítrico en pediatría*. Archivos de Pediatría del Uruguay 2010; 81
3. WANG Yi-fei et al. *Effects of inhaled nitric oxide in neonatal hypoxemic respiratory failure from a multicenter controlled trial*. Chinese Medical Journal (2011);124(8):1156-1163
4. COLIN V. et al. *Índices de oxigenación como factores pronósticos en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en etapa temprana y tardía*. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. volumen XXII (2008) pp 131-142
5. M. GUTIÉRREZ CORREA *Fundamentos del Óxido Nítrico como Agente Vasodilatador* (en línea) Disponible en <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v42n4/0043%20fundamentos.PDF>
6. TAPIA ROMBO. et al. *saturación periférica de oxígeno por oximetría de pulso en recién nacidos clínicamente sanos*. Gaceta medica mexicana vol. 144 no. 3, 2008.
7. STORME L. et al. (French Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group) *Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Impact of the perinatal environment*. Archives of Cardiovascular Disease (2013) 106, 169—177
8. JAMES K. et al. *Nitric Oxide Deficiency and Endothelial Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension*. American Journal of respiratory and critical care medicine vol 188 (2013)
9. ROVIRA CANUDAS. *Experiencia actual con óxido nítrico inhalado en la insuficiencia de ventrículo derecho tras cirugía cardíaca*. Revista Española de cardiología. Vol. 13,2013

10. F. RUZA et al. *Cuidados intensivos pediátricos*, Tercera edición, sección 3 capítulo 28, capítulo 31.
11. LÓPEZ-HERCE J. et al. *Respuesta aguda a la administración de óxido nítrico en niños*. *Anales Españoles de Pediatría*. Vol. 46 N° 6, (1997).
12. GASQUE GÓNGORA J. *Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido*. *Revista Mexicana de Pediatría*. Vol. 76, Núm. 5 (2009) pp 220-230
13. S. RITE GRACIA et al. *Oxido nítrico inhalado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente del RN*. *Anales Españoles de Pediatría*. Vol. 51 N° 2 (1999)
14. J.P. MARTÍNEZ BADÁS et al. *Tratamiento con óxido nítrico inhalado en hipoxemia neonatal*. *Boletín de la sociedad de pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León*. Vol. 40 N° 171, (2000)
15. FINER NN, BARRINGTON KJ. *Óxido nítrico para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término* (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
16. RU-JENG T, TZONG-J. *Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin* *Persistent pulmonary hypertension of the newborn*. *Journal of the Formosan Medical Association* (2013) 112, 177e184.
17. CARRILLO R. et al. *Óxido nítrico inhalado para el manejo de hipoxemia refractaria en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda*. *Revista de Investigación Médica Sur, México* Vol. 16, núm. 1 (2009).
18. RAMÍREZ L. et al. *Cambios en los índices de oxigenación con el uso de óxido nítrico en el postoperatorio de corrección de cardiopatías congénitas con hipertensión pulmonar severa*. *Archivos de cardiología de México*. Vol. 71 Número 2 ( 2001)121-126
19. BARRINGTON KJ, FINER N. *Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD000509. DOI: 10.1002/14651858.CD000509.pub4.

20. RODRIGUEZ I, CARDENAS B, *El óxido nítrico inhalado en recién nacidos con hipoxia*. Revista mexicana de pediatría Vol. 73, Num. 5 (2006) pp 245- 252
21. SHAH PS, OHLSSON A. *Sildenafil for pulmonary hipertensión in neonates*. Cocharene Database of Systematic Reviews 2011, Issue 8. Art. No. CD005494. DOI: 10.1002/14651858. CD005494.pub3.
22. RODRIGUEZ- BALDERRAMA I, et al. *Morbimortalidad del recién nacido con síndrome de aspiración de meconio e hipertensión pulmonar severa tratados con ventilación de alta frecuencia oscilatoria, surfactante y sildenafil con y sin óxido nítrico inhalado* Medicina Universitaria 2011;13(50):5-9
23. LEOS GARCÍA A. et al. *Hipertensión pulmonar: definición, clasificación, abordaje diagnóstico y actualidades en el tratamiento*. Medicina Universitaria Volumen 8, Núm. 33, octubre-diciembre, 2006
24. J. López -Herce Cid. Sociedad española de cuidados intensivos pediátricos. Series. Ventilación mecánica en pediatría. Conceptos generales. An Pediatr (Barc)2003;59 (1):59-81