



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**EL IMPACTO DEL ÓXIDO NÍTRICO (NO) EN LA PRESIÓN PULMONAR DE  
RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO CON HIPERTENSIÓN PULMONAR.  
REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:**

**NEONATOLOGÍA**

**P R E S E N T A :**

**DR. HÉCTOR MANUEL CARRANZA COELLO**

**TUTORES DE TESIS:**

**DRA. BERTHA CANDELAS RAMIREZ**

**DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI**

**M en C .LUISA DÍAZ GARCÍA**

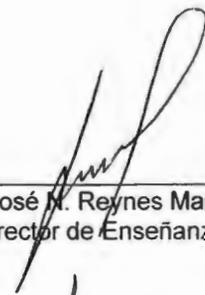


**MÉXICO, D.F.**

**2008**

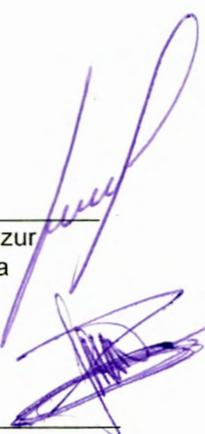
# EL IMPACTO DEL OXIDO NÍTRICO (NO) EN LA PRESIÓN PULMONAR DE RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO CON HIPERTENSIÓN PULMONAR.

REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA



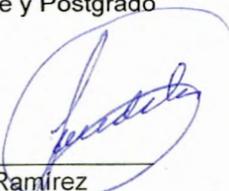
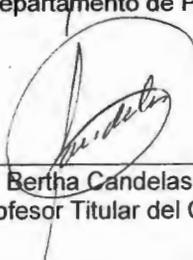
---

Dr. José M. Reynes Manzur  
Director de Enseñanza



---

Dra. Mirella Vázquez Rivera  
Jefe del Departamento de Pre y Postgrado



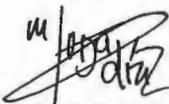
---

Dra. Bertha Candelas Ramírez  
Tutor Clínico y Profesor Titular del Curso de Neonatología



---

Dr. Carlos López Candiani  
Tutor Clínico



---

M. en C. Luisa Díaz García  
Tutor Metodológico  
Departamento de metodología de la investigación

## **DEDICATORIA**

Este trabajo esta dedicado al Divino Creador del Universo por su asistencia divina en el logro de mis éxitos.

A mis queridos a mis, padres,esposa, hermanos, sobrinos, mis maestros y compañeros que en el camino me apoyaron y orientaron para que todo esto se hiciera posible.

## INDICE

RESUMEN.....	2
ANTECEDENTES.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
JUSTIFICACION.....	8
OBJETIVO.....	8
METODOLOGÍA.....	9
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	19
ANEXOS.....	22

# EL IMPACTO DEL OXIDO NÍTRICO (NO) EN LA PRESIÓN PULMONAR DE RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO CON HIPERTENSIÓN PULMONAR.

Dr. Héctor Manuel Carranza Coello\*

Dra. Bertha Candelas Ramírez, Dr. Carlos López Candiani \*\*

M en C. Luisa Díaz\*\*\*

\*Médico residente de Neonatología.

\*\*Médico adscrito departamento de Neonatología Instituto Nacional de Pediatría.

\*\*\*Departamento de Metodología de la Investigación.

## RESUMEN.

**Objetivo.** Evaluar la eficacia del oxido nítrico (NO) en recién nacidos a término portadores de hipertensión pulmonar y conocer el tamaño del efecto de la intervención medido con presión pulmonar.

**Diseño.** Revisión cualitativa de la literatura.

**Material y Métodos.** Se procedió a recabar la información en los centros de documentación e información electrónica utilizando las bases de datos de Internet de Pub med, Cochrane, Lilacs, Artemisa, y referencias cruzadas de revisiones anteriores, se utilizaron los siguientes términos Mesh o palabras de texto "*newborn*"[MeSH Terms] OR *hypertension pulmonary*[Text Word] "*Nitric oxide*"[MeSH Terms].

La calidad de los estudios se evaluó por la escala de Jovell.

## Resultados.

Se incluyeron 3 estudios de 1997 al 2004, incluyendo 550 pacientes recién nacidos.

## Conclusiones.

El tratamiento de oxido nítrico a dosis baja es el mas recomendado como dosis inicial a que produce respuestas similares a las altas dosis de oxido nítrico con menos riesgo tóxico.

## ANTECEDENTES

### *EL OXIDO NÍTRICO (NO).*

El óxido nítrico (NO) es un gas simple conocido desde 1980 por *Furchgott y Zawadzki* quienes lo denominaron Factor Relajante Derivado del Endotelio (EDRF) y demostraron un sinnúmero de acciones fisiológicas y bioquímicas en las que actuaba directa e indirectamente(1).

### *BIOSINTESIS DEL OXIDO NÍTRICO:*

El oxido nítrico es un gas simple que se libera por la conversión de L-Arginina en L-citrulina. También se requiere de la presencia de calmodulina y de 4 cofactores que son: flavin mononucleótido, flavin adenina dinucleótido, tetrahidrobiopterina y NADPH.

La enzima que cataliza esta reacción es la oxido nítrico sintetasa. Se han identificado 3 isoformas de oxido nítrico sintetasa (NOS): la endotelial o tipo III (eNOS), la neural o tipo I (nNOS) y la calcio independiente (iNOS).

Las dos primeras son calcio/calmodulina dependientes, se encuentran en el citosol, y solo producen cantidades importantes de NO al ser activadas por una elevación del calcio intracelular.

La última (iNOS) es también denominada inducible o tipo macrófago, es inducida por la liberación endógena de citoquinas proinflamatorias y endotoxinas que producen grandes concentraciones de NO que son citotóxicas y citostáticas para las células blanco<sup>1,2</sup>. Se produce en macrófagos, PMNs, músculo liso y endotelio vascular.

La NOS puede ser inhibida por derivados estructurales de dicho aminoácido: N-monometil-L-arginina (LNMA), la N-nitro-L-arginina (LNAME), y por otras sustancias<sup>6</sup>.

En presencia de la calmodulina los electrones donados por el NADPH son transportados por el FAD y por el FMN hacia el grupo hemo. La L-arginina se convierte en N-hidroxialanina y luego en NO y L-citrulina<sup>18</sup>.

El óxido nítrico por ser un radical libre se une al oxígeno, dando dos productos principales que son: nitritos (NO<sub>2</sub>) y nitratos (NO<sub>3</sub>)<sup>6</sup>

El oxido nítrico puede difundir hacia las células subyacentes donde activa la guanidilciclasa (GC), lo que provoca el aumento intracelular de GMPc que es el mediador de sus efectos fisiológicos<sup>6</sup>.

La liberación del óxido nítrico se produce de manera pulsátil, por el roce de la sangre sobre la capa endotelial del vaso y esta liberación aumenta conforme se eleva el gasto cardíaco(1-2). Además es muy inestable por su reacción con la oxihemoglobina y el superóxido, por lo que su vida media es muy corta (6 seg.)<sup>4</sup>.

### *PAPEL FISIOLÓGICO DEL NO EN EL SISTEMA VASCULAR:*

En el sistema vascular el oxido nítrico producido por el endotelio es el responsable de la respuesta vasodilatadora para la regulación de la presión arterial, inhibe la agregación plaquetaria, disminuye los efectos dañinos de la aterosclerosis, protege contra la hipoxia pulmonar y controla la circulación colateral.<sup>6</sup>

El NO al liberarse de las células endoteliales actúa a nivel del endotelio vascular pulmonar sobre el receptor de GMPc produciendo un aumento de la concentración de GMPc, inhibiendo la entrada de Ca extracelular e impidiendo la liberación de Ca intracelular, lo que inhibe la vasoconstricción lo que favorece la vasodilatación. Fue *Cockcroft* sugirió que "la producción basal de NO es anormal en la HTA esencial"<sup>7</sup>. Ya que se produce un defecto en la vasodilatación más que vasoconstricción, aumenta la adhesión y agregación plaquetaria, la quimiotaxis de monocitos y su adhesión endotelial, y la proliferación de las células musculares lisas, lo que favorece la aparición de la HTA esencial además de hipertrofia vascular y enfermedad vascular oclusiva.

Se ha reportado efectos secundarios que pudieran complicar la evolución de los pacientes bajo este tratamiento como son: metahemoglobinemia, disfunción renal<sup>16</sup>

NO tiene efectos importantes sobre la presión arterial incluyendo regulación central simpática del flujo y la regulación renal de sodio<sup>7</sup>. La disminución del NO produce una mayor reabsorción de sodio lo que produce un aumento del flujo sanguíneo y por ende favorecería la aparición de la HTA esencial.

Debido a los efectos ya descritos en el tono vascular pulmonar y la vida media corta es lo que ha permitido el uso de Oxido Nítrico inhalado (iNO) como un vasodilatador pulmonar selectivo ya que al administrarse en forma directa a través de los alveolos al capilar produce un efecto directo sobre la vasculatura pulmonar y por su vida media no llega a la circulación sistémica. La administración de óxido nítrico debe hacerse a la mínima concentración en que se consiga el efecto deseado es decir que disminuya la presión pulmonar y como consecuencia el índice de la oxigenación, diferencia arterio-alveolar (? Aa), presión arterial de oxígeno (Pa O<sub>2</sub>), la necesidad de Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) y mejore el pronóstico neurológico.<sup>12</sup>

La hipertensión pulmonar del recién nacido es definida por determinación ecardiografica de una mezcla venoarterial extrapulmonar (shunt de derecha a izquierda a través del foramen oval y/o por el conducto arterioso), no solamente por el hallazgo del incremento de la resistencia vascular pulmonar (PVR), porque solo la PRV no es la causa directa de la hipoxemia otros signos ecocardiográficos sugieren hipertensión pulmonar (ejemplo: incremento de la sístole ventricular derecho).<sup>34</sup>

El índice de oxigenación (IO) es medido como un parámetro indirecto para la medición de la HPP y su evolución y se obtiene con la siguiente formula:<sup>20</sup>

$$\text{IO: } \frac{\text{PMVA} \times \text{FiO}_2 \times 100}{\text{PaO}_2}$$

La indicación para el uso de NO en HPP actualmente es IO mayor de 25 con evidencia de un shunt extrapulmonar basada en el criterio usado en muchos estudios clínicos.<sup>30</sup>

Una respuesta positiva al iNO fue asumida con un incremento en 10 mmHg en la PaO<sub>2</sub> o incremento de 10% en la saturación de oxígeno.<sup>29</sup>

La PaO<sub>2</sub> es un valor de la oxigenación medido a través de la gasometría arterial y con el cual se da un seguimiento de la mejoría de la condición patológica del paciente.

La metahemoglobinemia es un parámetro de la gasometría arterial la cual sirve como seguimiento de los metabolitos de degradación del NO para evitar la intoxicación de los mismos.

La duración típico del tratamiento con iNO en múltiples estudios clínicos ha sido menos de 5 días con resolución clínica de la hipertensión pulmonar.<sup>21</sup>

#### *HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO*

Gersony y cols, describieron en 1969 un grupo de Recién nacidos a término sin cardiopatías congénitas anatómicas que desarrollaron cianosis con escaso distrés respiratorio poco después del nacimiento. En todos estos niños la presión en la arteria pulmonar era superior a la sistémica y había signos de cortocircuitos de derecha a izquierda a través de las vías fetales persistentes (foramen oval y conducto arterioso). La naturaleza de estos cortocircuitos hizo que el cuadro recibiera el nombre de persistencia de la circulación fetal. Más tarde, este nombre se cambio por el de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, que describe con mayor exactitud la fisiopatología de la entidad.<sup>15</sup>

#### *FISIOPATOGENIA:*

Las características fisiopatológicas centrales en la PPHN están dadas por una reactividad pulmonar alterada que provoca un incremento de las Resistencias Vasculares Pulmonares y por ende una marcada hipertensión. Así el flujo sanguíneo encuentre a una elevada resistencia en el circuito pulmonar y cuando supera la presión de cavidades izquierdas se establece un cortocircuito del corazón derecho al izquierdo a través del ductus arterioso y del foramen oval lo que ocasiona desaturación en cavidades izquierdas y lleva a una hipoxemia crítica que perpetua el cuadro de hipertensión pulmonar y puede llevar al paciente a falla orgánica, depresión miocárdica y muerte.<sup>8</sup>

El diagnóstico clínico de esta se realiza evidenciando la diferencia de la saturación preductal y postductal igual o mayor a 5 %. La hipertensión pulmonar progresiva se define a partir de una presión en la arteria pulmonar que supera los 25 mmHg en el paciente en reposo ó 30 mmHg cuando el mismo esta haciendo ejercicios.<sup>10-11</sup>

Causas de Hipertensión pulmonar

1. Hipertensión pulmonar transitoria: Hipoxia con o sin acidosis, Hipotermia  
Hipoglucemia, Policitemia.

2. Hipertensión pulmonar persistente: Vasoconstricción activa, Sepsis bacteriana, neumonía o ambas, Síndromes perinatales de aspiración.

hipodesarrollo del pulmón: Hernia diafragmática, Síndrome de Potter, Otras causas de hipoplasia pulmonar.

Mal desarrollo de los vasos pulmonares: Idiopático, Asfisia intrauterina crónica, Neumonitis por aspiración de meconio, Cierre prematuro del conducto arterioso fetal.<sup>15</sup>

#### *MANIFESTACIONES CLÍNICAS:*

En general, los niños afectados nacen a término o son postmaduros y, a menudo, con un líquido amniótico teñido de meconio. Tras una breve dificultad para respirar al nacimiento, los niños siguen una evolución aparentemente normal. Sin embargo en las primeras 12 horas de vida comienzan a mostrar cianosis y taquipnea sin apnea, retracciones ni gruñido. Es frecuente que tengan un soplo compatible con insuficiencia tricuspídea, pero la presión arterial sistémica es normal. La hipoglicemia complica muchos los cuadros y además es también frecuente la hipocalcemia.

En los recién nacidos con HHPN idiopática, los campos pulmonares son claros y aparecen hipovascularizados. Los ECG muestran hipertrofia ventricular adecuada a la edad, pero en los más graves aparece depresión del S-T en las derivaciones precordiales compatibles con isquemia.<sup>9</sup>

Antes de que el Oxido nítrico inhalado (iNO) estuviera disponible, el tratamiento convencional incluía parálisis, sedación e inducción de alcalosis con el uso de hiperventilación y bicarbonato. 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 iNO), que este libre de efectos secundarios sistémicos.<sup>28</sup>

Abman y Col (abman1990) estudiaron al feto ovino en el ultimo periodo de gestación y mostraron que la inhibición de la producción de NO causaba hipertensión fetal pulmonar y sistémica, con atenuación del aumento del flujo sanguíneo pulmonar durante el parto. También demostraron que la inhibición de la formación de NO atenuaba la vasodilatación pulmonar producida por la ventilación, con aumento de la tensión del oxígeno y del estrés por cizallamiento (Cornfield 1992), y que la inhalación de NO por el feto ovino causaba vasodilatación pulmonar selectiva y sostenida, de una magnitud igual a la producida mediante la ventilación de oxígeno al 100%(Kinsella 1992a)<sup>28</sup>

En el cordero de recién nacido, varios tipos de hipertensión pulmonar se revierten con 40 a 80 ppm de NO inhalado (Frostell 1991; Fratacci 1991). Resultados similares fueron obtenidos con la vasoconstricción pulmonar producida por hipoxia con o sin acidosis respiratoria, por Roberts y cols. (Roberts 1993) y también demostraron que había concentraciones elevadas en plasma de GMPc después de la inhalación de NO. En todos estos estudios no hubo efectos sobre la circulación sistémica, en dos estudios durante la inhalación de NO se produjo un incremento en la derivación de izquierda a derecha a través del conducto arterioso, lo que demuestra que el NO es un potente vasodilatador pulmonar selectivo.<sup>28</sup>

Dos informes no controlados en recién nacidos con HPP de dos grupos separados que trabajan en Denver (Kinsella 1992b) y Boston (Robets 1992), demostraron que el oxido nítrico produjo rápidamente una mejoría significativa de la saturación de oxígeno preductal, sin producción de algún efecto toxico detectable como la metahemoglobinemia. El grupo de Boston (Roberts1992) indico que la concentración necesaria para lograr una respuesta era 80 ppm de NO, mientras que el grupo Denver (Kinsella 1992b) pudo obtener efectos beneficiosos con solo 10 a 20 ppm. Este ultimo grupo informo sobre nueve recién nacidos adicionales tratados con iNO, ocho de los cuales mostraron una respuesta beneficiosa sostenida (Kinsella 1993). Finer y cols. Realizaron una evaluación prospectiva de la dosis respuesta de iNO en 23 recién nacidos derivados para posible tratamiento con ECMO (Finer 1994). Estos recién nacidos recibieron dosis aleatorias múltiples desde 5 a 80 ppm. La inhalación de NO se asocio con mejorías significativas en la PaO<sub>2</sub>, y disminuciones de en la A-aDO<sub>2</sub> y el índice de oxigenación (IO) en 14 de 21 recién nacidos estudiados. No se observaron diferencias en la respuesta entre concentraciones de 5 ppm o mayores.<sup>28</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La frecuencia de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido a término es de 1-6/1,000 recién nacidos vivos y esta es la mayor causa de morbilidad (15-25% de

alteraciones neurológicas) y una mortalidad hasta 20-25% en los recién nacidos a término o casi a término.<sup>27</sup>

Y tras el descubrimiento en 1987 que Oxido Nítrico como una sustancia previamente conocido como el factor relajante derivado del endotelio abriendo una nueva opción terapéutica para recién nacidos a término y pretermino.<sup>32</sup>

En diciembre de 1999, la FDA aprobó la administración del Óxido Nítrico (NO), como tratamiento para neonatos casi a término con falla respiratoria hipoxica con evidencia ecocardiográfica de hipertensión pulmonar<sup>33</sup>

Teniendo en cuenta la amplia variedad de tratamiento para la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido la cual puede ser causa de múltiples entidades clínicas como ser Síndrome de aspiración de meconio (SAM), síndrome de distres respiratorio (SDR), Neumonía, Sepsia e Hipoxia severa, las cuales son enfermedades frecuentes y que requieren de un tratamiento oportuno para evitar las secuelas de dichas patologías que se presentan en un periodo de manejo difícil.<sup>27</sup>

El abordaje terapéutico es ambiguo de acuerdo a la falta de consenso internacional en relación a esquema de manejo, seguimiento con oxido nítrico el cual ha permitido disminuir la morbilidad en la última década basado en los estudios de Kinsella 1992, y Roberts 1992, en el cual se observó incremento en PaO<sub>2</sub> y el IO, lo que ha reducido la necesidad de ECMO.<sup>19</sup>

De acuerdo a la variabilidad de los diferentes esquemas de uso del NO inhalado entre los diferentes centros a nivel mundial buscamos un consenso para definir la conducta óptima del iNO en estos pacientes.<sup>19</sup>

## JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Pediatría INP, como parte de su misión de investigación para poder brindar una calidad, calidez de atención además su espíritu vanguardista y liderazgo en la atención médica por ser un centro de tercer nivel y de referencia tiene la necesidad y obligación de mantenerse a la cabeza en la investigación renovándose continuamente con los más recientes conocimientos y tecnología debido a eso realizamos trabajos de alta calidad de investigación y gran rigor metodológico para establecer protocolos de atención a nuestros pacientes.

La finalidad que pretende esta revisión es dar a conocer al médico los beneficios y riesgos del tratamiento de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido de término.

Esta información permitirá generar hipótesis que den pauta a protocolos de atención clínica y de investigación así como facilitara valorar la interpretación de la literatura existente a cerca de la aplicación del iNO en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

## OBJETIVOS

### *Objetivo General.*

Contar con evidencia suficiente que justifique el empleo de óxido nítrico (NO) en recién nacidos a término portadores de hipertensión pulmonar y conocer el tamaño del efecto de la intervención medido con presión pulmonar.

### *Objetivos específicos.*

1. Evidencia de disminución significativa de la presión pulmonar pre y post tratamiento con el manejo con NO
- 2.- Correlación de (1) con disminución significativa del índice de oxigenación (IO), ? A-a, Pa O<sub>2</sub>.
- 3.-Evidencia los riesgos de efectos secundarios los pacientes tratados con NO.

## **MÉTODOLOGÍA DE LA REVISIÓN**

### ***PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN***

¿Cuál es el tamaño del efecto y su nivel de evidencia del NO inhalado en la presión pulmonar de recién nacidos evaluada con sistema doppler?

Se incluyeron todos los diseños de estudios en el que se identificaron pacientes con Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en los cuales fueron tratados con Oxido Nítrico inhalado (iNO) y se comparaba el efecto a diferentes dosis.

### ***TIPOS DE ESTUDIOS***

Ensayos controlados aleatorios y cuasi aleatorios y cohorte.

### ***CRITERIOS DE INCLUSIÓN:***

Se incluyeron estudios artículos con población de Recién Nacidos de término o casi a término quienes fueron tratados con oxido nítrico inhalado (iNO) a diferentes dosis

### ***TIPOS DE PARTICIPANTES***

Pacientes Recién Nacidos de Término de 0 a 28 días de vida extrauterina con diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente del Recién Nacido que recibieron tratamiento con oxido nítrico.

La hipertensión pulmonar progresiva se define a partir de una presión en la arteria pulmonar que supera los 25 mmHg en el paciente en reposo ó 30 mmHg cuando el mismo esta haciendo ejercicios.<sup>10-11</sup>

La hipertensión pulmonar del recién nacido es definida por determinación ecardiografica de una mezcla venoarterial extrapulmonar (shunt de derecha a izquierda a través del foramen oval y/o por el conducto arterioso), no solamente por el hallazgo del incremento de la resistencia vascular pulmonar (PVR), porque solo la PRV no es la causa directa de la hipoxemia otros signos ecardiograficos sugieren hipertensión pulmonar (ejemplo: incremento de la sístole ventricular derecho ).<sup>34</sup>

### ***TIPOS DE INTERVENCIÓN***

Administración de oxido nítrico a dosis bajas (menor de 20 ppm) comparación con los de administración de dosis altas de Oxido nítrico (mayor de 20 ppm).

### ***TIPOS DE MEDIDAS DE RESULTADO***

1. Mejoría del Índice de Oxigenación: disminución del IO en relación con el valor previo al inicio del tratamiento con iNO
2. Efectos sobre la PaO<sub>2</sub>: aumento del valor de la presión de arterial de oxígeno en comparación con el resultado previo al inicio del tratamiento con iNO
3. Disminución de los niveles de metahemoglobinemia: lograr mantener los niveles mas bajos de metahemoglobina en los controles de gasometría durante el tratamiento con iNO.

### ***CRITERIOS DE EXCLUSIÓN***

Se excluyeron los artículos en donde el contenido difería del objetivo de este estudio

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS (VER ANEXO 1)

Se identificaron los estudios aplicando en el algoritmo de búsqueda general para el tratamiento con Oxido Nítrico inhalado en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente, la estrategia incluyo:

1. Búsqueda electrónica en base de datos tales como PUBMED, COCHRANE LIBRARY, LILACS, ARTEMISA, Scielo.
2. La búsqueda en revistas indexadas y disponibles en medios electrónicos, así como búsqueda manual en bibliotecas en el Distrito Federal, México.
3. Búsqueda en lista de referencia de artículos sobre tratamiento de Oxido nítrico inhalado en hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos a término.
4. Periodo de búsqueda fue todos los artículos encontrados en la literatura de 1992 hasta febrero del 2008
5. Palabras claves: *newborn, hypertension pulmonary, Nitric oxide.*
6. Limitantes idioma ingles y español.

## ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

En este estudio se realizó una revisión cualitativa de la literatura, en los cuales las variables y puntos de interés se identificaron por los autores, citándose a continuación:

1. Autores: En el se identifico el autor principal, remitiendo a la cita bibliográfica para conocer los nombres de los colaboradores del estudio.
2. Año de publicación: Se identifico el año en que se inicio el estudio así como la duración total del mismo.
3. Año de publicación: Se identifico la fecha en que fue publicado el artículo.
4. País: Se identifico el país donde fue elaborado así como el contexto de desarrollo al que pertenece.
5. Diseño del estudio: Se clasificaron los artículos según el diseño de estudio incluyendo Ensayos controlados aleatorios y cuasi aleatorios y cohorte
6. Características de los pacientes: se identifico grupo de edad (niños recién nacidos de término).
7. Tamaño de la muestra: se identifico el número de pacientes estudiados.
8. Cuadro clínico: se identifico los signos clínicos reportados por los autores para determinar y establecer el diagnostico de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.
9. Pruebas diagnosticas: se identificaron los estudios clínicos utilizados para llegar al diagnostico.
10. Tratamiento aplicado: se identificaron los tratamientos sugeridos (baja dosis y altas dosis de oxido nítrico).
11. Resultados del tratamiento aplicado: se identifico las respuestas al tratamiento aplicado (baja dosis y altas dosis de oxido nítrico).
12. Índice de oxigenación: es la método de valoración indirecta de la presión pulmonar que se utiliza para dar seguimiento a la evolución clínica.
13. Presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>): es un parámetro de oxigenación que se evalúa para dar seguimiento a la evolución clínica de la presión pulmonar.
14. Metahemoglobinemia: es un parámetro de seguimiento que se mide para evitar complicaciones con los metabolitos del oxido nítrico.
15. Complicaciones: se identificaron las diferentes complicaciones encontradas por lo escritores en los diferentes estudios.
16. Conclusiones de los autores: se mencionaron textualmente las conclusiones referidas por los autores.

17. Nivel de gradiente científico: se identifico el grado de evidencia de acuerdo al diseño de estudio según la escala de Jovell:

Nivel I: Meta análisis de ensayos controlados aleatorizados

Nivel II: .Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande

Nivel III: Ensayo controlado y aleatorizado de muestra pequeña

Nivel IV: Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado

Nivel V: Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado

Nivel VI: Estudio de cohorte

Nivel VII: Estudio de casos y controles

Nivel VIII: Series de casos y controles, Estudios descriptivos: vigilancia epidemiológica, encuestas, registros, bases de datos, comités de expertos

Nivel IX: Anécdotas o casos clínicos

Dichas variables del estudio se reportan en los cuadros de síntesis de la literatura, por el tipo de estudio.

Las conclusiones del estudio se enfocan a las implicaciones clínicas y de investigación. La descripción de los estudios se realizo en función del diseño.

El único camino para confirmar la dosis mas efectiva de NO puede ser confirmada por estudios multicentricos, aleatorizados, prospectivos, observando las dosis dentro de este rango ocuparon los siguientes limites: *All term newborn 0-28 days, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Cohort Humans*

#### **SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

Se realizó la identificación del título y el resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda, para valorar si era elegible. Se obtuvo el texto completo de cada estudio posiblemente elegible y se tradujeron los estudios cuando fue necesario. Se utilizó un formulario de obtención de datos para ayudar a la extracción de la información y los datos pertinentes de cada estudio incluido. Se evaluó cada artículo de forma independiente para determinar si el estudio era elegible incluyendo los criterios de selección.

## **RESULTADOS**

### *DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS (TABLA 1).*

Se identificaron 28 estudios como potencialmente elegibles. Fueron 25 excluidos y 3 incluidos para la revisión.

#### *ESTUDIOS EXCLUIDOS*

Reese 2003, Reese 2000, Davidson 1999, NINOS 1997, **Se excluyeron por comparar**

**Oxido Nítrico con Oxígeno o placebo.**

Konduri 2007, Finner 2006, Ahluwalia 2006, Field 2005, Hascoet 2005, Harmon 2005, Da Silva 2004, Konduri 2004, Desandes 2004, Angus 2003, Barrington 2001, Finner 2001, Barrington 2001, Sokol 2001, Finner 2001, Finner 2000, Barrington 2000, Kinsella 1999, Ehrenkranz 1997, Day 1997, Barefield 1996, Finner 1994 **Se excluyeron por no comparar dosis diferentes de NO**

#### *ESTUDIOS INCLUIDOS*

Guthrie 2004, Finner 2001, Cornfield 1999.

#### *CALIDAD METODOLOGICA*

##### **Estudio de Cohorte (TABLA 2).**

En el análisis cualitativo se incluyó 1 estudio

**Autores:** Guthrie Scott O, Walsh William F, Auten Kathy, Clark Reese H.

**Año de realización:** 1997

**Año de publicación:** 2004

**Países:** Estados unidos de América y Europa.

**Características de los pacientes:** se incluyeron 476 niños recién nacidos de 36 centros, de 39 Semanas de edad gestacional, masculino 262(55%), femenino 214(45%), con peso de 3.4 Kgs, con edad promedio al inicio del tratamiento entre 1.1 – 1.4 horas de edad, no hay descripción para la selección de los pacientes para los grupos de trabajo.

**Etiología:** las causas más frecuentes fueron fuga de aire, hemorragia pulmonar, hipoplasia pulmonar, síndrome de aspiración de meconio (SAM), neumonía, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), síndrome de dificultad del recién nacido (SDR).

**Factores de riesgo:** no se describieron.

**Cuadro clínico:** se incluyeron neonatos que fueron tratados por falla respiratoria hipóxica que fueron diagnosticados como SDR, HPPRN, SAM, Neumonía.

**Clasificación diagnóstica:** no se refiere en el estudio.

**Prueba diagnóstica:** no se mencionan las pruebas diagnósticas utilizadas en el estudio.

**Tratamiento y resultados del tratamiento:**

Se realizaron 3 grupos de tratamiento a quienes se les aplicó diferentes dosis de óxido nítrico (NO), al primer grupo de 57 recién nacidos se les dio tratamiento a baja dosis con menos de 18 ppm de NO, al segundo grupo de 320 RN se les dio tratamiento a dosis media de 18 a 22 ppm de NO, y al tercer grupo de 99 RN se les dio tratamiento a dosis alta de mayor de 22 ppm de NO.

Se realizaron comparaciones entre los grupos en base a valoraciones de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, metahemoglobinemia y se evaluaron a 1-2-4-6 horas después de iniciado el tratamiento con Óxido Nítrico inhalado.

La falla al tratamiento fue definido como :

1. Niveles tóxicos de metahemoglobinemia mayores de 5 %.
2. La dosis menores de 5 ppm de NO.
3. La mejoría de la saturación de oxígeno menor de 5% y necesidad de tratamiento con ECMO.
4. Mejoría de la saturación de oxígeno mayor de 5% pero necesitando tratamiento con ECMO.
5. No poder mantener una mejoría sostenida por mas de 4 horas (saturación de oxígeno mayor de 5 %).

Otros resultado adverso fue identificado como el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica (definida como la necesidad de oxígeno por mas de 28 días) y muerte.

La falla de tratamiento encontrada de acuerdo a los diferentes grupos fue:

- a. 21% para el grupo de baja dosis.(GBD)
- b. 27% para el grupo de mediana dosis.(GMD)
- c. 38% para el grupo de alta dosis.(GAD)

La necesidad de tratamiento con ECMO por grupos fueron:

- a. 19% GBD
- b. 23% GMD
- c. 34% GAD

La sobrevida sin necesidad de oxígeno a los 30 días fue:

- a. 93% GBD
- b. 84% GMD
- c. 76% GAD

No hubo diferencia en base a la mortalidad y a la estadía hospitalaria.

Los cambios más rápidos ocurrieron en el grupo de baja dosis de óxido nítrico.

Los neonatos del grupo de alta dosis tuvieron más rápido incremento en la metahemoglobinemia a las 4 horas y más altos niveles de metahemoglobinemia que los otros dos grupos siendo los resultados encontrados:

- a. 1.2 +/- 0.7 %
- b. 1.4 +/- 0.7 %
- c. 1.9 +/- 1 %

**Limitaciones del estudio:**

Guthrie 2004 el diseño es retrospectivo y que estos son seleccionados preferentemente por los centros involucrados, los pacientes incluidos en la base de datos fueron incluidos voluntariamente y los que tuvieron complicaciones serias lo que pudo haber sesgado los resultados .

**Pronóstico:** el tratamiento con oxido nítrico inhalado no modifica la mortalidad ni la estancia hospitalaria y si modifica la necesidad de oxígeno y el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica.

**Conclusiones:** Guthrie 2004 en consenso de los centros incluidos en el estudio consideran que la dosis de inicio de tratamiento de oxido nítrico inhalado:

En nuestro estudio aparece que la dosis baja de NO (menor de 18 ppm), parece ser tan eficaz como la alta dosis (mayor de 22 ppm) y que la alta dosis produce un potencial incremento del riesgo de toxicidad por metahemoglobinemia.

**Líneas Futuras de investigación:** El único camino para confirmar la dosis mas efectiva de NO puede ser confirmada por estudios multicentricos, aleatorizados, prospectivos, observando Las dosis dentro de este rango.

**Grado de evidencia:**El nivel de gradiente científico es VI (regular).

### **Estudio de Clínicos Aleatorizados TABLA 3.**

En el análisis cualitativo se incluyo 2 estudios

**Autores:** Finer Neil (23), Cornfield David<sup>26</sup>

**Año de realización:** 1997 - 2001

**Año de publicación:** 1999 - 2001

**Países:** Estados unidos de América.

**Características de los pacientes:** Se incluyeron 74 niños recién nacidos de 37 a 39 Semanas de edad gestacional, masculino 45, femenino 29, con peso de 3.4 a 3.6 Kgs, con edad promedio al inicio del tratamiento alrededor de 15 horas de edad, no hay descripción para la selección de los pacientes para los grupos de trabajo.

**Etiología:** Las causas encontradas fueron: síndrome de dificultad del recién nacido (SDR) síndrome de aspiración de meconio (SAM), neumonía, Sepsis hernia diafragmática (CDH), hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN).

**Factores de riesgo:** No se describen en ninguno de los estudios.

**Cuadro clínico:** se incluyeron neonatos mayores de 34 SDG, menores de 30 días de vida extrauterina y con falla respiratoria severa que requirieron ventilación mecánica con IO mayor de 10 y PaO2 menor de 100 en 2 mediciones de gases arteriales por separado con 30 min de diferencia con diagnostico de neumonía, sepsis, HPPRN, SAM y SDR. En el estudio de Finer 2001 se excluyeron los pacientes con diagnostico de hernia diafragmática congénita CDH, por haber presentado mala respuesta al NO en estudios previos.

Cornfield 1999, incluyo los pacientes menores de 7 días de vida al momento de inicio del tratamiento y con IO mayor de 25 en 2 gasometrías consecutivas con 60 min de

diferencia y con evidencia ecocardiografica de hipertensión pulmonar basada en shunt de derecha a izquierda o bidireccional en el conducto arterioso o en el foramen oval o por presión de la presión pulmonar 2/3 de la presión sistémica medida por doppler o de la regurgitación tricúspidea. Excluyeron los pacientes con enfermedad cardiaca fatal niños con hemorragia cerebral grado III ó IV, recién nacidos en la UCIN con colapso hemodinámico y que requirieron urgentemente ECMO y con defecto cardiaco estructural mayor.

**Clasificación diagnóstica:** no se refiere en el estudio.

**Prueba diagnóstica:** La Hipertensión pulmonar fue diagnosticada por Finer 2001, por ecocardiograma de acuerdo a la evidencia de un shunt bidireccional o de derecha a izquierda y a nivel del conducto arterioso más la presencia de regurgitación tricúspidea en ausencia de otra malformación cardiaca

**Tratamiento y resultados del tratamiento:** Cornfield 1999

En su estudio se separaron los niños en 2 grupos el primero se le aplico 2 ppm de NO se tuvieron que cambiar a 20 ppm por falla al tratamiento después de un tiempo medio de 2 horas de tratamiento con iNO.

El grupo tratado con 20 ppm produjo una disminución de IO de 42.6 a 23.8, mientras que el grupo de 2 ppm no tuvo cambios en el IO.

Del grupo de 2 ppm se presento que 5 niños progresaron a ECMO y 2 murieron, en esto no hubo diferencia entre los dos grupos.

**Efectos adversos:** No hubieron efectos agudos adversos asociados al tratamiento de iNO, los niveles de metahemoglobina fueron 0.8 +/- 0.3% previo al tratamiento 0.9, +/- 0.4% después de 1 hora de tratamiento, 1.3 +/- 0.5% a las 6 horas después del tratamiento y 1.3 +/- 0.4% a las 24 horas de tratamiento.

No hubo diferencia entre los niveles de metahemoglobinemia entre los grupos. Ningún paciente se discontinuó el tratamiento por niveles de metahemoglobina. La enfermedad pulmonar crónica (definida como la necesidad de oxígeno a los 28 días de vida), fue del 11% para el grupo de estudio; sin diferencia en ambos grupos estudiados.

**Finer 2001**

Separo 2 grupos de estudio a uno de baja dosis 1-2 ppm de NO y el otro de alta dosis de 10-20 ppm de NO.

No hubo diferencia para la duración del tiempo del tratamiento de los grupos de bajas dosis y de alta dosis de NO, los cuales mantuvieron el tratamiento durante 91.2 +/- 67.9 vs 90.5 +/- 67.3 horas, la duración del apoyo ventilatorio fue de 150.2 +/- 54 vs 205.6 +/- 209.4 horas o de la duración de la necesidad de suplemento de oxígeno de 240.6 +/- 126.6 vs 287.1 +/- 156.7 horas.

El porcentaje de que respondió a la dosis inicial no tuvo una diferencia significativa 66.7% para el grupo de baja dosis y 71.4% para el de alta dosis.

La respuesta para la dosis inicial de 1 ppm fue 50%, 2 ppm fue 85.7%, 10 ppm fue 71.4%, 20 ppm fue 75%.

Los mejores resultados se obtuvieron en el grupo de alta dosis de óxido nítrico por ejemplo incremento de PaO<sub>2</sub> y disminución de IO (53.3% vs 30%).

Eventos adversos: 3 niños tuvieron falla al tratamiento del grupo de alta dosis 2 murieron (1 murió secundariamente a encefalopatía hipóxico - isquémica después de una cirugía por coartación de aorta y el otro murió secundario a una hipoplasia

pulmonar por displasia renal bilateral), el tercer niño se diagnosticó con sepsis por estreptococo grupo B, que inicialmente respondió a iNO y requirió ECMO.

En el grupo de baja dosis 2 niños presentaron actividad convulsiva con cambios en EEG, igual se observó en el grupo de alta dosis con un niño. No hubo ningún niño con hemorragia interventricular (HIV), ni se diagnosticó niños con enfermedad pulmonar crónica.

No hubo necesidad de retirar el tratamiento con NO debido a niveles elevados de metahemoglobina ya que sus niveles máximos fueron 2.19 +/- 1.66% para el grupo de alta dosis y 1.36 +/- 1.13% para el grupo de baja dosis.

Cornfield 1999: describe que el NO a 2 ppm podría ser suficiente de para estimular la musculatura lisa vascular pulmonar lejos de prevenir la vasoconstricción pulmonar, pero insuficiente para causar vasorelajación.

Este es el primer estudio que sugiere que la exposición subterapéutica de NO podría disminuir la eficacia del NO a dosis mayor de 5 ppm.

La experiencia de Finer y colaboradores sugieren que el NO a 5 ppm podrían representar una dosis mínima aceptable.

Además se sugiere que la actividad vasodilatador endógeno podría disminuir después de una prolongada a la exposición de iNO.

#### **Conclusiones:**

cornfield 1999: la dosis de 2 ppm de iNO no causa un incremento agudo de la oxigenación. Esta observación tiene importante implicación para las estrategias de manejo en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en recién nacidos.

otros estudios son necesarios para establecer la dosis mínima efectiva para el tratamiento de la hipertensión pulmonar de los recién nacidos y conocer las alteraciones fisiológicas que serían la base atenuada de la respuesta de niños previamente tratados con dosis mas bajas(2 ppm).

Finer 2001: este estudio establece evidencia que el iNO a 1-2 ppm como dosis inicial puede ser efectiva como las dosis altas de iNO con IO mayores de 25.

En nuestro estudio el mayor incremento de PaO<sub>2</sub> se observó con una dosis inicial de iNO a 10 ppm y la mayor caída del IO fue obtenida con 20 ppm.

En base a lo observado recomendamos iniciar con 10 ppm de iNO en los niños de término o casi de término y disminuir la dosis para mantener una aceptable respuesta clínica.

**Grado de evidencia:** El nivel de gradiente científico es III (Buena regular).

## **DISCUSIÓN DE LA REVISIÓN**

En esta revisión cualitativa se analizaron 28 artículos de los cuales solo 3 de ellos hacían comparación entre la aplicación de dosis alta de óxido nítrico inhalado versus dosis baja de óxido nítrico inhalado, 1 artículo era un estudio de cohorte que fue valorado como VI y de la clasificación de Jovell como regular científico y de evidencia. Los otros 2 artículos restantes de los pacientes estudiados corresponden a estudios clínicos aleatorizados realizados entre Estados Unidos de América y Europa, y se valoró como III y de la clasificación de Jovell como bueno regular sobre el gradiente científico y de evidencia.

El resto de los estudios excluidos en su mayoría fueron realizados en los Estados Unidos de América.

En los reportes de casos de los estudios fueron realizados fueron hechos en recién nacidos en los que la etiología más frecuente fueron: síndrome de distres respiratorio (SDR), síndrome de aspiración de meconio (SAM), neumonía, sepsis y la hipertensión pulmonar del recién nacido (HPPRN). Patología que se encuentran es todos los estudios.

El cuadro clínico: se incluyeron neonatos que fueron tratados por falla respiratoria hipóxica que fueron diagnosticados como SDR, HPPRN, SAM, Neumonía.

Los estudios fueron manejados de acuerdo al seguimiento de PaO<sub>2</sub> y del IO como mediciones indirectas de la presión pulmonar y además del control del nivel de metahemoglobina.

El diagnóstico de certeza se realiza con la medición de la presión pulmonar por medio de ecocardiografía doppler.

Tratamiento y resultados del tratamiento en general se menciona que las recomendaciones de inicio del tratamiento con dosis bajas de óxido nítrico tiene similar respuesta que las dosis altas de óxido nítrico y con menos riesgo potencial de intoxicación por los metabolitos del óxido nítrico (metahemoglobina). Que los pacientes con hernia diafragmática congénita son excluidos de este tratamiento por haberse demostrado previamente que reportan mala respuesta al tratamiento con óxido nítrico inhalado.

## **CONCLUSIONES:**

La etiología principal de hipertensión pulmonar está relacionado con el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (SDR), síndrome de aspiración de meconio (SAM), neumonía, sepsis y la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). El signo principal fue la hipoxemia y la PaO<sub>2</sub> baja con IO alto.

El método de diagnóstico principal fue la gasometría donde se valora la PaO<sub>2</sub> y sirve para evaluar el IO.

El tratamiento de óxido nítrico a dosis baja es el más recomendado como dosis inicial a que produce respuestas similares a las altas dosis de óxido nítrico con menos riesgo tóxico.

En relación al pronóstico los estudios evaluados reportan que el tratamiento con iNO no modifica la mortalidad ni la estancia hospitalaria y que sí presenta buenos

resultados en disminución de la enfermedad pulmonar crónica y la necesidad de oxígeno.

El único camino para confirmar la dosis mas efectiva de NO puede ser confirmada por estudios multicentricos, aleatorizados, prospectivos, observando las dosis dentro de este rango

Un limitante en esta revisión fue que la mayoría de los estudios no hacen comparación de cual es la dosis efectiva para el tratamiento de los niños con esta patología con el objetivo de hacer una valoración adecuada del tratamiento de los pacientes.

## REFERENCIAS

- 1.Ferrer D, MD, Fonseca C, MD. Importancia Biológica y Participación en algunas Funciones Cardiovasculares y Hematológicas. *Medisan* 2(3):45-53, 1998.
- 2.Martín G. Vila Petroff. Rol y mecanismos subcelulares del óxido nítrico en la regulación de la contractilidad miocárdica. *Rev Fed Arg Cardiol* 29: 501-507, 200.
- 3.Molina G, MD, Salazar F, MD. Oxido nítrico y activación plaquetaria en la hipertensión inducida en el embarazo. *Revista Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia*, 7:1 enero /abril 2000.
- 4.Guyton A, MD. Tratado de Fisiología Médica, 9na. Edición, editorial Interamericana McGraw-Hill, México D.F, 1997.
- 5.Roskoski R. *Bioquímica*, 3ra. Edición, Editorial Interamericana McGraw-Hill, 2000.
- 6.Gorocica P., Chávez R., y colaboradores. Oxido Nítrico una molécula multifuncional. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 12(4):300-304, Octubre/Diciembre, 1999.
- 7.Leiva L, MD., del Pozo H, MD., y Pérez D, MD. Oxido Nítrico y su relación con la Hipertensión Arterial. *Revista Cubana de Medicina* 39 (3):174-179, 2000.
- 8.Kass LJ, Apkon M. Inhaled nitric oxide in the treatment of hypoxemic respiratory failure. *Curr Opin Pediatr* 1998,10:284-290.
- 9.Avery, Tratado de Neonatología de Avery Harcourt, S.A.; 7ª. Ed. 2000. P. 615-619.
- 10.Rich, S., Pulmonary Hypertension. *Clinics in Chest medicine*, 2001. 22: p. 385-598.
- 11.Rich. S., Primary Pulmonary Hypertension: executive summary from the world symposium-primary pulmonary hypertension 1998. World Health Organization 1998, 1998.
- 12.Walsh-Sukys M, F. A., Wright L, et al., Persistent pulmonary hypertension of the newborn. (PPHN): prospective, multicenter study of treatments and outcome. *Pediatr Res*, 1995. 37: p. 244\*.
- 13.Weigel TJ, H.J.,(National survey of diagnosis and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol*, 1990. 10: p. 369-375.
- 14.Graves, G Persistent pulmonary hypertension in the neonate. *Chest*, 1988. 93: p. 638-641.
- 15.Krisa P. Van Meurs, MD, Inhaled nitric oxide therapy in the preterm infant who has respiratory distress syndrome, *Neo Reviews*, Vol 6, No. 6, June 2005.
- 16.Neill K J Adhikari, Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis, *BMJ*, doi: 10. 1136/bmj. 39139.716794.55 (published 23 March 2007).

17. Finer NN, Barrington KJ *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD000399, Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term.
18. Finer NN, Barrington KJ *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD000399, Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term.
19. Scott O Guthrie, Walsh William Initial Dosing of Inhaled Nitric Oxide in infants with Hypoxic Respiratory Failure. *Journal of Perinatology* 2004; 24:290-294.
20. Reese H Clark, Huckaby Jeryl L., Kueser Thomas, Low Dose Nitric Oxide Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension: 1-Year Follow-up, *Journal of Perinatology* 2003; 300-303.
21. Kinsella John P, Abman Steven Inhaled Nitric Oxide: Current and Future Uses in Neonates. *Seminars in Perinatology Vol 24, No. 6 (December), 2000: pp 387-395.*
22. NINOS, Inhaled Nitric Oxide in Full-Term Infants with Hypoxic Respiratory Failure, *The New England Journal of Medicine* 1997 Vol 336, No. 9 337-434.
23. Finer Neil, Sun Johnny, Rich Wade, Randomized, Prospective Study of Low-Dose Versus High-dose Inhaled Nitric Oxide in the Neonates with Hypoxic Respiratory Failure, *Pediatrics* 2001, 108: 949-955.
24. Reese H Clark Kueser Thomas Walker W Marshall, Low-Dose Nitric Oxide Therapy For Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn, *N Engl Med* 2000; 342: 469-474.
25. Davidson Dennis, Barefield Elaine S. Kattwinkel John, Safety of Withdrawing Inhaled Nitric Oxide Therapy in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn *Pediatrics* 1999, 104; 231-236
26. Cornfield David N, Maynard Roy C, O Raye-Ann, Randomized, Controlled Trial of Low-Dose Inhaled Nitric Oxide in the Treatment and Near-Term Infants With Respiratory Failure and Pulmonary Hypertension, *Pediatrics* 1999;104;1089-1094.
27. Petros Andy J, Pierce Christine M, Review article The Management of pulmonary hypertension *Pediatrics Anesthesia* 2006;16;816-821.
28. Finer NN, Barrington KJ. Óxido Nitrico para la insuficiencia en recién nacidos a término (Revisión Cochrane Traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus* 2007 numero 1 Oxford: Update Software, Ltd
29. Lago Paola, Meneghini Luisa. Congenital Diaphragmatic Hernia: Intensive Care Unit or Operating Room? *American Journal of Perinatology* 2005,22,No.4,189-197.
30. Ostrea Enrique M, Villanueva Esterlita T, Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn, Pathogenesis, Etiology and Management. *Pediatr Drugs* 2006;8(3):179-188.
31. Jovell Albert J. Navarro-Rubio Maria D, Evaluación de la evidencia científica *Med Clin (Barc)* 1995;105: 740-743.

32. Field David Role of nitric oxide in neonatology. *Pediatrics and Child Health* 2007, 12:2, 43-46.
33. Napoli Claudio, Loscalzo Joseph Nitric Oxide and Other therapies for Pulmonary Hypertension. *Journal of Cardiology Pharmacology and Therapeutics* 2004. 9 No. 1.
34. Kinsella John P., Abman Steven, Inhaled nitric oxide therapy in children, *Pediatric Respiratory Reviews*, 2005, 6, 190-198.

**ANEXOS 1 TABLA DE BUSQUEDA DE LA LITERATURA**

Búsqueda de la literatura en COCHRANE		
Palabras claves y limitadores	Algoritmo de búsqueda	Resultados
<b>NITRIC OXIDE</b> Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		2345
<b>NITRIC OXIDE</b> Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>	REVISIONES	89
<b>NITRIC OXIDE</b> Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>	"ENSAYOS CLINICOS"	4
<b>NITRIC OXIDE</b> Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>	OTRAS PUBLICACIONES"	1
<b>NITRIC OXIDE AND HYPERTENSION</b> Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		0
<b>NITRIC OXIDE AND HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE</b> Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>	ENSAYOS CLINICOS	3
Búsqueda de la literatura en PUBMED		
<b>NITRIC OXIDE</b> Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>	("nitric oxide"[MeSH Terms] OR NITRIC OXIDE[Text Word]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "infant, newborn"[MeSH Terms])	1300
<b>NITRIC OXIDE AND HYPERTENSION</b> Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>	("nitric oxide"[MeSH Terms] OR NITRIC OXIDE[Text Word]) AND ("hypertension"[MeSH Terms] OR HYPERTENSION[Text Word]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "infant, newborn"[MeSH Terms])	524
<b>NITRIC OXIDE AND HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE</b>  Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>	("nitric oxide"[MeSH Terms] OR NITRIC OXIDE[Text Word]) AND (((("anoxia"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "anoxia"[MeSH Terms] OR HYPOXIC[Text Word]) AND (("respiratory insufficiency"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "respiratory insufficiency"[MeSH Terms] OR RESPIRATORY FAILURE[Text Word])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "infant, newborn"[MeSH Terms]))	90
<b>NITRIC OXIDE AND HYPERTENSION</b>  Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>	((("nitric oxide"[MeSH Terms] OR NITRIC OXIDE[Text Word]) AND ("hypertension"[MeSH Terms] OR HYPERTENSION[Text Word])) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "infant, newborn"[MeSH Terms]))	47
<b>NITRIC OXIDE AND HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE</b>  Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>	((("nitric oxide"[MeSH Terms] OR NITRIC OXIDE[Text Word]) AND (((("anoxia"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "anoxia"[MeSH Terms] OR HYPOXIC[Text Word]) AND (("respiratory insufficiency"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "respiratory insufficiency"[MeSH Terms] OR RESPIRATORY FAILURE[Text Word])) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "infant, newborn"[MeSH Terms]))	27

Búsqueda en la biblioteca virtual en salud: ciencias de la salud		
Búsqueda de la literatura en LILACS		
Palabras clave	Algoritmo de búsqueda	Resultados
OXIDO NITRICO Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>	OXIDO NITRICO	766
OXIDO NITRICO AND HIPERTENSION PULMONAR Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		57
OXIDO NITRICO AND HIPERTENSION PULMONAR AND RECIEN NACIDOS Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		3
OXIDO NITRICO AND HIPERTENSION PULMONAR AND RECIEN NACIDOS DE TERMINO Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		2
OXIDO NITRICO AND HIPERTENSION PULMONAR AND RECIEN NACIDOS DE TERMINO COMPARACION DE DOSIS Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		0

Búsqueda de la literatura en Scielo		
Palabras clave	Algoritmo de búsqueda	Resultados
OXIDO NITRICO Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>	OXIDO NITRICO	130
OXIDO NITRICO AND HIPERTENSION PULMONAR Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		7
OXIDO NITRICO AND HIPERTENSION PULMONAR AND RECIEN NACIDOS Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		1
OXIDO NITRICO AND HIPERTENSION PULMONAR AND RECIEN NACIDOS AND HIPOXIA Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		0
OXIDO NITRICO AND HIPERTENSION PULMONAR AND RECIEN NACIDOS AND HIPOXIA AND TRATAMIENTO Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		0

Búsqueda de la literatura en MEDLINE		
Palabras clave	Algoritmo de búsqueda	Resultados
OXIDO NITRICO Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>	OXIDO NITRICO	14
OXIDO NITRICO AND HIPERTENSION PULMONAR Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		4
OXIDO NITRICO AND HIPERTENSION PULMONAR Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		2
OXIDO NITRICO AND HIPOXIA Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		0
OXIDO NITRICO AND HIPERTENSION PULMONAR AND COMPARACION DE DOSIS Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		0

Búsqueda de la literatura en ARTEMISA		
Palabras clave	Algoritmo de búsqueda	Resultados
OXIDO NITRICO Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>	OXIDO NITRICO	110
NITRIC OXIDE Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		43
OXIDO NITRICO RESPIRATORIA Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		5
OXIDO NITRICO AND HIPERTENSION PULMONAR AND RECIEN NACIDOS AND COMPARACION DE DOSIS Limits: <b>Humans, Newborn: birth-1 month</b>		0

TABLA 2 DE REVISION DE LA LITERATURA ESTUDIOS DE COHORTE

Autor Año Publicación País	Diseño de estudio y Grado de Evidencia	Características de los pacientes ( IO) Y tamaño de la muestra	TX NO A 20 ppm ó mayor de 20 ppm	Resultados	Conclusiones	Medición Metahemoglobina	complicaciones	Uso ECMO
Guthrie 2004 USA	COHORTE  Nivel VI Jovell	SDR HPP SAM BNM IO>25 476	Grupos 1 Dosis Baja < 18 ppm 2 Dosis Media 18-22 3 Dosis Alta > de 22	Los cambios más rápidos ocurrieron en el grupo de baja dosis.	En nuestro estudio aparece que la dosis baja de NO, parece ser tan eficaz como la alta dosis y que la alta dosis produce un potencial incremento del riesgo de toxicidad por metahemoglobinemia.	1.9 ppm HDG 1.4 ppm MDG 1.2 ppm LDG	Murieron 3 LDG 18 MDG 8 HDG	11 LDG 74 MDG 34 HDG

TABLA 3 DE REVISIÓN DE LA LITERATURA ESTUDIOS CLINICOS ALEATORIZADOS

Autor Año Publicación País	Diseño de estudio y Grado de Evidencia	Características de los pacientes (IO) Y tamaño de la muestra	TX NO A 20 ppm 6 mayor de 20 ppm	Resultados	Conclusiones	Medición Metahemoglobina	complicaciones	Uso ECMO
Cornfield 1999 USA	Clínico aleatorizado.  Nivel III de Jovell	SDR HPP SAM BNM IO>25  38	Se hicieron 2 grupos: Baja dosis: 2 ppm. Alta dosis: 20 ppm	Dosis menores de 5 ppm podría disminuir la respuesta de NO como efecto vasorelajación	La dosis de 2 ppm de iNO no causa un incremento agudo de la oxigenación.	0.9, +/- 0.4% después de 1 hora de tratamiento, 1.3 +/- 0.5% a las 6 horas después del tratamiento y 1.3 +/- 0.4% a las 24 horas.	Grupo de alta dosis: 7 murieron. Grupo de baja dosis: 2 murieron.	Grupo de alta dosis: 5 necesitaron ECMO. Grupo de baja dosis: 5 necesitaron ECMO
Finer 2001 USA	Clínico aleatorizado.  Nivel III de Jovell	SDR HPP SAM BNM IO>25  36	Se hicieron 2 grupos: Baja dosis: 1-2 ppm. Alta dosis: 10- 20 ppm	No hubo diferencia para la duración del tiempo del tratamiento de NO Los mejores resultados fue del grupo alta dosis de iNO incremento de PaO2 y disminución de IO (53.3% vs 30%).	En base a lo observado recomendamos iniciar con 10 ppm de iNO en los niños de término o casi de término y disminuir la dosis para mantener una aceptable respuesta clínica.	2.19 +/- 1.66% para el grupo de alta dosis y 1.36 +/- 1.13% para el grupo de baja dosis.	2 niños murieron 1 niño presento actividad convulsiva del grupo de alta dosis. 2 niños presentaron actividad convulsiva del grupo de baja dosis.	1 niño requirió ECMO del grupo de alta dosis