



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

EMPLEO DE OXIDO NÍTRICO INHALADO CON VENTILACIÓN
CONVENCIONAL EN NEONATOS DE TERMINO Y CERCANOS AL
TERMINO CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA SEVERA
(REPORTE PRELIMINAR)

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA
PRESENTA:
ANTONIO CARRASCO AGUILA

TUTOR DE TESIS:
DR. ENRIQUE UDAETA MORA





MÉXICO, D.F. 2009



**EMPLEO DE ÓXIDO NÍTRICO INHALADO CON VENTILACIÓN
CONVENCIONAL EN NEONATOS DE TÉRMINO Y CERCANOS AL
TÉRMINO CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA SEVERA
(REPORTE PRELIMINAR)**




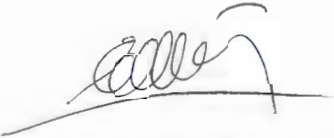
**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DR. ENRIQUE UDAETA MORA
TUTOR DE TESIS**

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	18
OBJETIVO GENERAL.....	19
HIPÓTESIS.....	19
MATERIAL Y MÉTODO.....	20
RESULTADOS.....	25
CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFIA.....	33

INTRODUCCIÓN.

Existe un grupo de neonatos que desarrollan falla respiratoria severa caracterizada por hipoxemia persistente como resultado de un incremento en la resistencia vascular pulmonar que condiciona elevada presión de la arteria pulmonar, corto circuito de derecha a izquierda de sangre no oxigenada a través de una persistencia del conducto arterioso y/o el forámen oval, entidad conocida como Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (PPHN) por sus siglas en Inglés.

En estos pacientes se puede encontrar la asociación de Síndrome de Aspiración de Meconio, Neumonía, Neumotórax, Hernia Diafrágica Congénita o incluso Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) severo en neonatos cercanos al término, aunque en muchos casos no puede encontrarse una etiología asociada. El tratamiento de la hipoxemia secundaria a PPHN esta dirigido a reducir la vasoconstricción pulmonar de una manera específica directa (vasodilatadores pulmonares intravenosos o inhalados) o indirecta a través de mejorar la oxigenación (concentración alta de oxígeno, ventilación mecánica, Ventilación de Alta Frecuencia (VAF) u Oxigenador de Membrana Extracorpórea (ECMO), utilizando también métodos no específicos dirigidos a incrementar el gasto cardiaco, remplazando el volumen intravascular y corrigiendo la acidosis ^{1,2}

El empleo de concentraciones altas de oxígeno inspirado (FiO_2) para incrementar la difusión pasiva de oxígeno a través de la membrana alveolar, condiciona una respuesta inconsistente y en muchos casos la Presión arterial de Oxígeno (PaO_2) permanece baja.

La ventilación mecánica en PPHN frecuentemente reduce la resistencia vascular pulmonar en casos no severos, sin embargo, el empleo de altas frecuencias tendientes a reducir la $PaCO_2$ para este objetivo, se asocia con la secuencia de daño pulmonar descrita anteriormente así como daño a vía aérea alta y por otro lado, se ha encontrado recientemente una mayor probabilidad de lesión cerebral con niveles

bajos de PaCO₂ así como una mayor incidencia de Enfermedad Pulmonar Crónica (EPC)³.

El empleo de vasodilatadores intravenosos (tolazolina, prostaglandinas, isoproterenol, nifedipina) no ha resultado tan prometedor como se pensaba debido a que el mismo corto circuito de la PPHN favorece la entrega de los vasodilatadores a la circulación sistémica ocasionando hipotensión sistémica^{4,5,6}.

El ECMO técnica de bypass cardiopulmonar donde la sangre es bombeada a través de un oxigenador de membrana y retornada al cuerpo proporcionando recambio gaseoso independiente del flujo sanguíneo pulmonar es empleada en neonatos mayores de 35 semanas, que fallan a la ventilación máxima y al apoyo médico y que tienen menos del 20% de posibilidades de sobrevivir. Con esta técnica altamente costosa (mas de 60,000 dólares por paciente), se logra una sobrevida hasta del 80%, sin embargo; se asocia con una morbilidad neurológica (convulsiones y/o infartos cerebrales) particularmente alta^{7, 8,9}

Recientemente se ha introducido el uso del Oxido Nítrico (ON) inhalado bajo, se ha descubierto que el endotelio tiene un rol importante en inducir la relajación de la vasculatura, a través de la liberación de un factor relajante dependiente del endotelio y que el ON tiene una actividad idéntica.

El ON endógeno se produce en la célula endotelial y se difunde al músculo liso adyacente donde causa relajación. El ON que se difunde al espacio intravascular se une a la hemoglobina y es metabolizado a metahemoglobina^{10,11,12,13,14}.

Los estudios realizados en recién nacidos del grupo de estudio de Oxido Nítrico, hasta el momento han demostrado una menor necesidad de emplear ECMO en neonatos críticamente enfermos cercanos o a término, con falla respiratoria hipóxica que no responde a la terapia máxima convencional^{15,16,17,18}. Hasta el momento, el empleo de ON se realiza posterior al empleo de VAF^{19,20}.

Por lo tanto, los neonatos con falla respiratoria hipóxica, además de los métodos convencionales requieren de nuevas alternativas que pudieran incluir la VAF, el ECMO y el ON para los casos que no responden a la terapia máxima convencional^{21,22}.

ANTECEDENTES.

Furchgott y Zawadsky demostraron en 1980 que la respuesta vasodilatadora a ciertos estímulos, tales como la acetilcolina, son dependientes de la presencia de un endotelio intacto y de la liberación de un potente producto de vida corta llamado Factor de Relajación Dependiente del Endotelio (FRDE). Estudios posteriores han demostrado que el ON tiene una actividad idéntica al FRDE. El ON endógeno es formado durante la conversión de L-arginina a L-citrulina por el ON sintetizada en células endoteliales. El ON endógeno se difunde a las células del músculo liso adyacente, activa la guanilato ciclasa soluble, se incrementa el monofosfato 3-5, guanosina cíclica (GMPc) produciendo relajación muscular lisa. El ON difunde al espacio intravascular en donde rápidamente se une a la hemoglobina formando nitros y l-hemoglobina que es metabolizada a meta hemoglobina, el ON puede también formar NO₂ y NO₃ por oxidación directa de oxihemoglobina a meta hemoglobina. La metahemoglobina es reducida a su nativa hemoglobina por la meta hemoglobina reductasa del eritrocito. El ON puede también difundirse al espacio alveolar y ser detectado en el gas exhalado en humanos y animales por quimiluminiscencia^{23,24}.

Estudios experimentales sugieren que el ON endógeno:

- 1) Modula el tono basal en el pulmón fetal,
- 2) puede ser liberado por estímulos farmacológicos (acetilcolina) y fisiológicos (aumento de PO₂, ventilación),
- 3) contribuye a la disminución normal de las Resistencias Vasculares Pulmonares (RVP) al nacimiento,

- 4) mantiene RVP bajas y modula la vaso reactividad en el pulmón postnatal normal, y
- 5) puede incrementar con la maduración.^{25,26,27,28,29}

Pepke-Zaba y col. fueron los primeros en reconocer la potencial aplicación de ON como terapia inhalada para la hipertensión pulmonar en adultos.³⁰

En 1992, dos reportes describieron los efectos agudos del ON inhalado en PPHN grave. Roberts y col reportaron que el ON inhalado a 80 ppm mejoró la oxigenación pre y postductal sin cambios en PaCO₂ y presión sistémica en 5 de 6 neonatos con PPHN grave³¹. El ON inhalado fue suspendido después de una breve exposición y 5 de 6 pacientes posteriormente requirieron manejo con ECMO.³²

Al mismo tiempo Kinsella y col, reportaron los efectos del ON en 9 neonatos con PPHN que habían calificado para ECMO, con la diferencia que usaron bajas dosis de ON inhalado 10-20 ppm, los pacientes mejoraron rápidamente en oxigenación y en sus signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar sin hipotensión sistémica, 3 pacientes tratados por breve tiempo requirieron ECMO; sin embargo, en 6 pacientes tratados con ON a 6 ppm por 24 horas mostraron sostenida mejoría en oxigenación a través del período de estudio y se recuperaron sin ECMO³³. Los hallazgos anteriores han propiciado la realización de varios estudios multicéntricos en el mundo.^{34,35}

Se han reportado 4 alteraciones principales con respecto a toxicidad por ON inhalado:

1. Lesión pulmonar parenquimatosa inducida por oxidantes,
2. Producción de meta hemoglobina,
3. Inhibición de agregación plaquetaria
4. Efecto inotrópico negativo.

Las enfermedades pulmonares que incluyen inflamación, aumentan la formación del radical súper óxido (O₂) del oxígeno. El ON reacciona con O₂ para formar

peroxinitrito, un compuesto potencialmente citotóxico. Recientemente se ha reportado que los metabolitos del oxígeno y derivados de los óxidos de nitrógeno pueden producir lesión celular epitelial, peroxidación lipídica y alteración en las proteínas del surfactante in vitro^{36,37,38}. Sin embargo, otros experimentos han sido incapaces de encontrar estos efectos adversos.²⁶

Los niveles de seguridad recomendados para exposición a ON y sus productos de oxidación son 25 ppm para ON y 5 ppm para NO₂ por un periodo de 8 horas, estos están basados en estudios de animales saludables o voluntarios con pulmones sanos. No hay niveles de seguridad en los recién nacidos con enfermedad pulmonar. Sin embargo, estudios en neonatos en los que se reduce la conversión de ON en NO₂ sugieren que una exposición prolongada a ON es segura^{22,39,40,41}.

Ventilación.

La ventilación es el intercambio convectivo de una masa de aire "fresco" atmosférico por el aire alveolar y generalmente se expresa en litros sobre minuto (l/min) BTPS. Para que este mecanismo tenga lugar es preciso que disminuya la presión en el interior de los alveolos y se establezca un gradiente. Considerando que la cantidad de CO₂ es solo el 0.04% del aire atmosférico, se asume que no existe CO₂ en el espacio muerto hacia el final de la inspiración. Por tanto, el CO₂ que llegamos a encontrar dentro de la vía aérea durante el ciclo respiratorio es el proveniente del organismo. En condiciones normales la presión parcial de CO₂ alveolar es similar a la arterial, ya que como hemos mencionado antes tiene una gran solubilidad; su remoción del organismo depende de su tasa de producción y de la cantidad de alvéolos perfundidos ventilados por lo que pueda difundir. Es así que la PCO₂ arterial es un parámetro gasométrico que refleja la ventilación alveolar. La ventilación minuto es el volumen total de gases espirado durante un minuto.

$$\text{Ventilación minuto} = (\text{frecuencia})(\text{volumen tidal} - \text{espacio muerto})$$

Distensibilidad pulmonar.

La propiedad de distensibilidad o flexibilidad tisular de la caja torácica es lo que se denomina distensibilidad. Se expresa como el cambio volumétrico por unidad de cambio de presión.

$$\text{Distensibilidad} = \frac{\text{volumen}}{\text{Presión}}$$

Es importante saber que la distensibilidad guarda relación con el tamaño del pulmón, y que su valor puede únicamente reflejar su tamaño y no necesariamente que la elasticidad pulmonar está alterada. La distensibilidad calculada para el neonato es de 3.5 a 8 ml/cm H₂O, mientras que en un adulto es de 200ml/cm H₂O, pero al dividir ambos valores entre el volumen pulmonar se observa que la distensibilidad es muy similar, 1-2ml/cmH₂O/k. La distensibilidad se va incrementando a partir de la primera respiración y conforme va incrementando también aumenta la Capacidad Residual Funcional (CRF). Esta propiedad elástica del pulmón se debe aparentemente a tres factores: la presencia de fibras de elastina y colágeno, a la disposición geométrica del pulmón y la tensión superficial de la película de líquido que reviste a los alveolos. Gracias a la presencia de surfactante dicha tensión superficial no llega a colapsar los alveolos. Se necesitan presiones elevadas para abrir los alveolos colapsados. Entre más pequeño es el alveolo menor es la tensión superficial en él, gracias a la presencia del surfactante favoreciendo la estabilidad alveolar, disminuyendo además el trabajo requerido para dilatarlo. La pared del tórax es también elástica y es traccionada por el pulmón; mientras que el pulmón, es a su vez traccionado por la pared torácica y el diafragma. La distensibilidad de la pared torácica en el neonato es varias veces mayor que la del pulmón, a diferencia a la del adulto en la que son casi iguales.

Resistencia.

El flujo a través de la vía aérea se origina por la diferencia de las presiones entre la atmósfera y la zona alveolar. La resistencia pulmonar es la suma de fuerzas intrínsecas y extrínsecas en la vía aérea que limitan el flujo. Tradicionalmente se

acepta que en condiciones normales el flujo dentro de la vía aérea es de tres tipos: laminar, turbulento y transicional con formación de remolinos en los sitios de ramificación de la vía aérea.

Poiseuille describió los elementos que rigen el flujo laminar a través de un tubo

$$V = \frac{P\pi r^4}{8\eta l}$$

Donde V es el volumen, P la presión, r radio, η viscosidad, l longitud del tubo. La presión alveolar es de cero en ausencia de flujo de aire, un cambio a dicho nivel de apenas $\pm 1\text{cmH}_2\text{O}$ genera un flujo de 500 ml/seg. La presión alveolar cambia como resultado de distintas fuerzas que interactúan. La presión intratorácica es normalmente menor a la atmosférica, mediante un equilibrio de fuerzas elásticas opuestas; al aumentar, al inicio de la respiración, en el tono muscular hay mayor expansión pulmonar la que genera una mayor presión negativa permitiendo el flujo en la vía aérea.

A partir de la fórmula de Poiseuille inferimos que la presión sobre el flujo determina la resistencia obteniendo la siguiente ecuación

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

Se puede apreciar que el radio es un factor determinante en la resistencia. A mayor diámetro menor resistencia y a menor diámetro de la vía aérea mayor resistencia al paso de flujo. La broncoconstricción o presencia de moco al interior de la vía aérea son dos factores que disminuyen el radio y, por lo tanto incrementan la resistencia. Al incrementar la viscosidad o longitud del tubo se incrementa en forma proporcional la resistencia.

Se calcula que más de un 50% de la resistencia durante la respiración ocurre en la vía aérea superior, en el neonato se menciona que hasta una tercera parte de la resistencia total se genera a nivel de la nariz. El aleteo nasal que comúnmente observamos en neonatos con patología pulmonar disminuye esta resistencia pulmonar en forma importante. La contracción del músculo del ala de la nariz

provoca dilatación de las narinas. A nivel de las vías aéreas bajas, el sitio considerado de mayor resistencia son los bronquios de tamaño medio ya que cuentan en sus paredes con músculo liso que al contraerse disminuyen el radio de las vías respiratorias.

Existe un elemento más, denominado resistencia tisular que es el resultado del desplazamiento entre tejidos durante el movimiento de la caja torácica, aunque se considera que normalmente no rebasa el 20% del total de la resistencia. Esta se conoce como la *resistencia pulmonar* para diferenciarla del término de resistencia de las vías aéreas. La resistencia total aceptada para neonatos es de 20 a 40cm/H₂O//seg.

Músculos respiratorios.

La estructura de la caja torácica del neonato tiene algunas diferencias con la del adulto que se van modificando con el tiempo. En el adulto, al corte transversal del tórax podemos observar que el diámetro anteroposterior es menor que en el neonato, ya que la forma es cilíndrica con una disposición más horizontal de las costillas. La estructura ósea en esta etapa posee un componente cartilaginoso, lo que disminuye la firmeza de la estructura y por tanto del sitio de apoyo de la musculatura respiratoria. El diafragma es el músculo respiratorio más importante. Compuesto de fibras musculares que al contraerse desplazan las estructuras abdominales hacia abajo, aumentando el tamaño de la cavidad torácica y elevan las costillas marginales incrementando el diámetro anteroposterior.

Otros grupos musculares involucrados en la respiración son los intercostales y los accesorios de la inspiración. Dentro de las funciones de los músculos intercostales está la elevación y descenso de la parrilla costal, con modificación del diámetro torácico así como participación en la estabilidad de la pared torácica. Sabemos que en el neonato la relación distensibilidad torácica/pulmonar es elevada, lo que es favorable durante el paso por el canal de parto. Sin embargo, ya en el proceso de adaptación pulmonar no facilita el establecimiento de la capacidad residual funcional. Es así mismo importante mencionar la participación en la espiración activa que tiene

el neonato como parte de los mecanismos para conservar la capacidad residual funcional. Todos estos elementos se encuentran regulados por la actividad del sistema nervioso central como veremos más adelante, basta mencionar que cuentan con un componente voluntario y uno autónomo.

Flujo sanguíneo pulmonar.

La sangre que expulsa el ventrículo derecho pasa a la arteria pulmonar de la que surgen las ramificaciones que acompañan hasta los bronquiolos terminales. En la pared alveolar encontramos el lecho capilar de donde confluyen las venas pulmonares, de las cuales las cuatro principales que drenan al corazón izquierdo. El soporte capilar lo brindan los mismos alveolos y su delgado intersticio. La relación es tan estrecha que incluso el colapso o la dilatación capilar están determinadas por la presión alveolar. Por ejemplo, si la presión intraalveolar se eleva por arriba de la capilar, este se colapsa. Aunque el circuito pulmonar y sistémico poseen una disposición anatómica similar guardan diferencias entre uno y otro. En el adulto la circulación pulmonar maneja el mismo volumen sanguíneo que el ventrículo izquierdo con presión y resistencia bajas. En la vida fetal este sistema solo maneja un 10% del gasto cardíaco con presión y resistencias pulmonares elevadas. Este flujo es suficiente para garantizar el desarrollo y el crecimiento pulmonar ya que ante la presencia de la placenta, el pulmón no realiza funciones que entrarán en marcha hasta el momento del nacimiento. Existen cortocircuitos naturales a nivel del foramen oval y del conducto arterioso que facilitan la circulación de sangre oxigenada desde la vena umbilical hacia la aorta ascendente y la descendente. En el período transicional las resistencias pulmonares descienden paulatinamente mientras se incrementan las sistémicas. Así mismo el foramen oval, el conducto arterioso y venoso se cierran. Desde la etapa fetal y postnatal aumenta en forma gradual el flujo hacia la circulación pulmonar.

Dentro de los elementos que contribuyen en forma importante a la resistencia elevada en la vida fetal y primeros días de la postnatal se encuentra, la musculatura lisa de la capa media de los vasos pulmonares que es más gruesa que la del adulto

en este periodo. Se reporta que la resistencia pulmonar baja diez veces su valor inicial al nacimiento. Esta capa media de los vasos pulmonares posee gran reactividad a diferentes factores. El oxígeno en altas concentraciones provoca vasodilatación pulmonar mientras que un descenso produce vasoconstricción. Los cambios en CO_2 modifican la presencia de hidrogeniones que en bajas concentraciones favorecen vasodilatación y en acidosis vasoconstricción. La temperatura, la viscosidad sanguínea, la presión atmosférica, la mecánica pulmonar, los prostanoides, adrenalina, noradrenalina, histamina, serotonina y la edad gestacional son otros de los factores involucrados en la modificación de las resistencias pulmonares durante el período de adaptación pulmonar.

Otro mecanismo regulador del flujo pulmonar es la presión hidrostática. Bajo los efectos directos de la presión en condiciones normales, el flujo pulmonar no es igual en todas sus zonas; las zonas basales tienden a ser las de mayor flujo y las apicales las de menor aporte. El flujo se modifica con los cambios de presión aumentando por ejemplo el apical en posición supina y manteniendo el basal.

Relación ventilación-perfusión.

Hemos visto por separado algunas de las características más importantes del proceso ventilatorio y de perfusión pulmonar. En el proceso de intercambio gaseoso la relación ventilación-perfusión es uno de los elementos más importantes para que este intercambio sea exitoso. En forma global podemos establecer que existen cuatro factores que determinan la concentración de oxígeno arterial: la hipoventilación, difusión, la presencia de cortocircuitos intra y extrapulmonares, disociación ventilación/perfusión.

Cortocircuitos.

Se denominan cortocircuitos o "shunt" al paso de sangre del sistema venoso al arterial sin atravesar las áreas ventiladas del pulmón, lo que implica omitir el intercambio gaseoso. Para aplicación clínica se establece que existen en el neonato cortocircuitos intra y extrapulmonares, algunos de ellos en condiciones normales y

otros durante algunas patologías. Dentro de los primeros incluimos el grupo de vasos sanguíneos que naturalmente no guardan relación con alveolos, como podrían ser las anastomosis arteriovenosas. Dentro del grupo de los extrapulmonares se encuentran el foramen oval, conducto arterioso, defectos de tabique cardiaco. En las etapas iniciales de adaptación pulmonar el conducto arterioso puede permanecer abierto normalmente; sin embargo, procesos patológicos graves como la enfermedad de membrana hialina retardan el cierre del conducto con repercusiones importantes para el paciente. La sangre que corre a través de los cortocircuitos no está expuesta a las variaciones²⁰.

Oxido Nítrico.

Desde que en 1987, Moncada demostró que el óxido nítrico (ON) considerado hasta ese momento como un contaminante atmosférico, era el factor relajante del endotelio, se iniciaron estudios clínicos y de laboratorio tan numerosos sobre esta sustancia, que en 1992 fue bautizada como la molécula de moda por la revista Science. En la actualidad el ON es considerado el responsable último de la relajación vascular y usado en clínica como un vasodilatador pulmonar específico.

El ON se sintetiza en la célula endotelial vascular a partir de aminoácido L-arginina, que por medio de las óxido nítrico sintetetasas (ONS) se convierten a ésta en ON y citrulina (Figura 1).

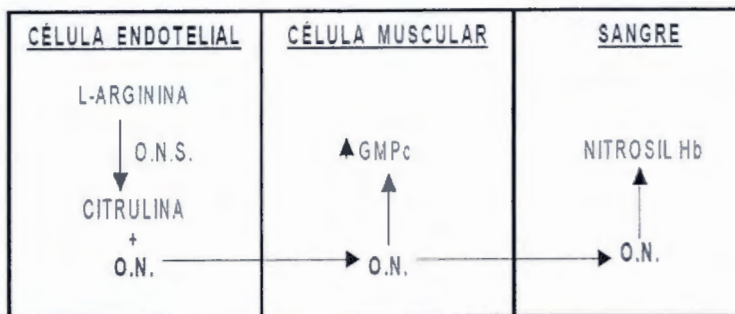


Figura 1. Fisiología del Oxido Nítrico. ON: Oxido Nítrico. ONS Oxido Nítrico sintetasa. GMPc: Guanosin monofosfato cíclico. Hb: Hemoglobina.

Posteriormente el ON difunde pasivamente hacia la célula muscular donde provoca un aumento del Guanosín-monofosfato-cíclico (CMPc) con la consiguiente contracción del músculo y dilatación del vaso. A continuación y también por difusión pasiva pasa a la sangre donde en milésimas de segundo se une a la hemoglobina, formando nitrosil-hemoglobina y dejando de ser activo.

La regulación en la liberación y síntesis del ON depende de las Oxido Nítrico Síntetasa (ONS) de las cuales existen dos tipos:

- 1) ONS constitutivas a las que resumiendo podríamos considerar responsables de la actividad basal y más fisiológica de ON.
- 2) ONS inducibles que aparecen ante determinados estímulos incrementando la producción de ON; este incremento, en determinados casos (Sepsis, Fracaso Multiorgánico, Trauma) puede ser tan grande que provoque efectos deletéreos como una vasodilatación irreversible.

El ON es el monóxido de nitrógeno; es una molécula sin carga con un electrón no apareado, por lo que es considerado un radical libre que comprende varias formas redox, como son el catión nitrosinio (NO^+), el óxido nítrico (NO) y el anión nitrosilo (NO^-).

El ON es incoloro, sin olor, con una densidad de 1.04 respecto al aire. Su peso molecular es de 30. El ON se degrada rápidamente por dos vías, esencialmente: por un lado, se une al grupo hem de la hemoglobina para formar metahemoglobina y, por otro, se une al oxígeno para forma NO_2 y posteriormente NO_3 . Es esta rápida degradación (unos 5 segundos aproximadamente) la que facilita su función de vasodilatador pulmonar selectivo al ser administrado por vía inhalatoria.

El ON administrado por vía inhalatoria se distribuye de forma homogénea por todas aquellas unidades alveolares bien ventiladas, pudiendo realizar su función vasodilatadora. Aquellos alvéolos colapsados o llenos de secreciones no recibirán el ON y, por lo tanto, en sus capilares no se podrá ejercer la función vasodilatadora.

Todo ello conduce a un robo de flujo sanguíneo desde los capilares de los alvéolos colapsados o mal ventilados, hacia los capilares de aquellos alvéolos bien ventilados. El resultado es una disminución del corto circuito intrapulmonar sin que produzcan cambios a nivel sistémico y, por tanto, sin cambios en el gasto cardiaco; todo ello se traduce en una mejoría de la oxigenación.

Desorden Respiratorio Neonatal

La falla respiratoria neonatal no es una entidad única. Por el contrario, ésta es una condición que empeora el recambio de gas que puede resultar de un número de anomalías del parénquima pulmonar o vascular. Estos diversos estados responden diferentemente a las intervenciones terapéuticas y requieren de estrategias específicas para lograr una resolución.

Síndrome de Dificultad Respiratoria.

El Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) es el principal desorden pulmonar entre neonatos prematuros. Esta incidencia incrementa con la disminución de la edad gestacional. Está caracterizada por inmadurez bioquímica y estructural del pulmón. Muchos neonatos prematuros tendrán deficiente alveolarización y por lo tanto se disminuirá la superficie para el intercambio gaseoso y un incremento en la distancia de los alvéolos hacia los capilares adyacentes, lo cual hace más difícil la difusión gaseosa. La deficiencia de surfactante resulta de una tensión superficial alveolar elevada y atelectasia progresiva. El incremento de la permeabilidad capilar causa depósito de despojos exudativos en el espacio aéreo y además inactivación del surfactante, el cual sube la descripción de SDR a enfermedad de membrana hialina.

El hallazgo radiográfico típico consiste en un patrón reticulogranular uniforme, denominado aspecto en "vidrio esmerilado", acompañado de broncogramas aéreos y una disminución del volumen pulmonar. El neonato muestra cianosis al respirar aire ambiente, aleteo nasal, taquipnea, quejido espiratorio y retracciones de la pared torácica.

Aunque la terapia de reemplazo de surfactante ha mejorado significativamente al tratamiento de SDR, la mortalidad no ha sido erradicada y las complicaciones como el neumotórax y la enfermedad pulmonar crónica continúan apareciendo a pesar del tratamiento. A pesar de los diferentes estilos de manejo y una limitada base de evidencia, no se puede llegar a conclusiones en el manejo.

Fisiopatología de SDR.

El estudio macroscópico de neonatos que fallecen en la fase aguda de SDR revela pulmones de apariencia voluminosa, "hepatizados", esto último con la finalidad de enfatizar su apariencia sólida, congestiva, sin aire y de color rojo-púrpura. Al microscopio de luz se aprecia marcada congestión venosa y capilar, edema intersticial especialmente más acentuado en la capa adventicia que rodea a las pequeñas arteriolas que por otra parte se encuentran constreñidas. Existen además, linfáticos dilatados, los que se aprecian con mayor frecuencia en zonas adyacentes a los bronquiolos y arteriolas respiratorios.

La presencia de la membrana hialina justo en la unión del bronquiolo respiratorio con las paredes de los alvéolos es notable, la que se encuentra constituida por coágulos de detritus celulares en una matriz proteica. La membrana hialina es la demostración de que esta enfermedad involucra un exudado masivo de las proteínas plasmáticas que se presentan en conjunto con una lesión destructiva de la capa del epitelio de las vías aéreas terminales. Los bronquiolos respiratorios y los alvéolos con frecuencia se encuentran dilatados y pueden estar ocupados con líquido de edema, rico en proteínas.

La extensión y la distribución de la membrana hialina está influida por la edad gestacional, ya que a menor edad gestacional la lesión es más extensa. En las partes distales a la membrana hialina la estructura de los alvéolos se encuentra aparentemente normal, excepto por una reducción generalizada del volumen de los mismos. La apariencia de los pulmones de un niño que fallece temprano en el curso de la enfermedad, es la de ingurgitación vascular y edema intersticial junto con vías

aéreas terminales llenas de líquido rico en proteína. Todos estos hallazgos se han relacionado con depuración tardía del líquido pulmonar, aumento de la permeabilidad tanto de la barrera endotelial como de la epitelial, retraso en la eliminación de la proteína linfática y un volumen sanguíneo pulmonar incrementado.

Se ha demostrado en animales de experimentación, que la presencia de la membrana hialina, incrementa en un 50% el agua total de los pulmones incluyendo agua en las vías aéreas, en los espacios vasculares, así como el agua intersticial e intracelular. De tal forma, que en forma gruesa se calcula que existe el doble del agua en el espacio extravascular y 50% más del volumen sanguíneo intravascular. Aparte de un retraso en la depuración del líquido pulmonar, el exceso de agua también está influido por un incremento en la presión trasvascular del líquido del lecho capilar pulmonar.

La permeabilidad del epitelio alveolar se incrementa, habiéndose demostrado en animales de experimentación un gran flujo de proteína en forma bidireccional entre las vías aéreas y la circulación, lo que es consistente con la extensa destrucción del epitelio de las vías aéreas terminales, en los bronquiolos respiratorios y en el alvéolo, dejando sólo a la membrana basal como la única barrera entre el espacio aéreo y el intersticio. La deficiencia del surfactante y la isquemia son dos mecanismos que se suman para explicar esta lesión.

El pulmón deficiente de surfactante alveolar que se encuentra con daño de su epitelio y de sus barreras endoteliales, es especialmente susceptible a la acumulación de agua. De tal forma que no es sorprendente encontrar que el intercambio de los gases en el pulmón del niño con SDR esté más comprometido cuando exista un exceso en el ingreso de agua que rebasa a lo que se elimina por el riñón y por las pérdidas insensibles. El ingreso excesivo de líquido exacerba la insuficiencia pulmonar aguda e incrementa el riesgo de la presencia del conducto arterioso y de la displasia broncopulmonar. El inicio de la diuresis entre las 24 y las 48 horas después del nacimiento, en general anuncia el inicio de la mejoría de la oxigenación y de la

función pulmonar. Una sobrecarga de líquido in utero es probable que lleve a consecuencias adversas pulmonares después del nacimiento, como ha sugerido en casos en los que se ha incrementado los líquidos endovenosos a las madres que así lo han requerido para tratar de interrumpir un trabajo de parto prematuro.

El principal mecanismo por el que actúa la hipoxemia en el SDR, es ocasionado por la mezcla venosa, que se origina del corto circuito intrapulmonar y del de derecha a izquierda a través del foramen oval. Cuando la mezcla venosa es menor del 40% se puede lograr una PaO_2 adecuada incrementando el FiO_2 . Cuando la mezcla venosa es del 50% o mayor, a pesar de incrementar progresivamente la FiO_2 hasta 1.0, sólo se logra mínimos cambios de la PaO_2 y no se logra una adecuada oxigenación. Esta situación con frecuencia se presenta durante la etapa aguda del SDR cuando existe corto circuito intracardiaco de derecha a izquierda así como el intrapulmonar, cuya cuantía de este último es menor en la generación de la mezcla venosa de la sangre.

El corto circuito intrapulmonar se debe: a la presencia de anastomosis arteriovenosas pulmonares; a comunicaciones entre las venas bronquiales con las venas pulmonares; y a capilares pulmonares que perfunden áreas del pulmón inmaduro en los que la formación de las vías aéreas es aún incompleta. Sin embargo, el principal factor que condiciona mayor mezcla venosa intrapulmonar, es el condicionado por una perfusión sanguínea de los capilares alveolares que es ineficiente en cuanto a la oxigenación. Lo anterior debido a que existe colapso parcial o total de los alvéolos o porque éstos se encuentran llenos de líquido, lo que propicia áreas extensas en las que no se logra la ventilación.

En el SDR existe disminución de la capacidad residual funcional, la que se ve influida fundamentalmente por la deficiencia del surfactante alveolar y por el desplazamiento del volumen del gas debido a la congestión vascular pulmonar, el edema intersticial y la ocupación de las vías aéreas por líquido proteináceo. Durante el curso del SDR, la capacidad residual funcional se ve influida por los esfuerzos ventilatorios espontáneos que realiza el paciente, por la estabilidad de su pared torácica y por la habilidad de producir un quejido espiratorio efectivo. Cuando los mecanismos

pulmonares del niño son vencidos, se logra restablecer la capacidad residual funcional aplicándose presión positiva continua y la intermitente.

Una característica sobresaliente del SDR es el significativo descenso de la compliance pulmonar, condicionado en gran parte por la menor cantidad de surfactante alveolar y el consecuente incremento de la presión transpulmonar requerida para vencer la tensión superficial gas:líquido de las vías aéreas terminales.

El edema intersticial, la ingurgitación de los linfáticos y la dilatación de las capilares y vénulas pulmonares también contribuyen al incremento de la rigidez del pulmón en el SDR. Debido a que el gas dentro de las vías aéreas es elástico, la compliance se ve también influida por la capacidad residual funcional. Las retracciones intercostales y la esternal de los neonatos con SDR en respiración espontánea, son la traducción clínica de la alteración del compliance.

La resistencia pulmonar, que es la suma de la resistencia de las vías aéreas y la resistencia del tejido pulmonar, tiende a ser mayor en el SDR. Los neonatos con SDR en respiración espontánea, o sea que pueden ser mantenidos sin ventilación con presión positiva intermitente, tienen volúmenes corrientes de 4 a 6 ml/kg, que son iguales a ligeramente menores a los de un neonato sano. En contraste con los neonatos normales, el espacio muerto del que padece SDR da cuenta del 60 al 80% del volumen corriente, comparado con el 30 a 40% del sano. Después de restar el espacio muerto del volumen corriente, el neonato con SDR se queda con un descenso de la porción alveolar del volumen corriente, lo que requiere para poderlo compensar, de incrementar la frecuencia respiratoria.

Los factores predisponentes que se han relacionado con la aparición del SDR son: prematurez, nacimiento por cesárea, hijo de madre diabética, hemorragia aguda anteparto y segundo gemelo, todos los que en general tienen en común la posibilidad de producir asfixia. Esta última tal vez pudiera ser el factor más importante por el que no se logre una síntesis adecuada de surfactante, toda vez que la acidosis y la

hipoxia se ha demostrado experimentalmente que producen retraso en la síntesis, ya de por sí disminuida por el efecto mismo del nacimiento pretérmino, a lo que se agregan otros factores como deficiencia parcial de alfa-1-antitripsina y alfa-2-macroglobulina.

Manejo.

La ventilación mecánica tiene como instrumentos unos sistemas físicos cuyo objetivo es llevar un cierto volumen de gas al interior de los pulmones, para que en los alvéolos se produzca el intercambio gaseoso.

Ventilación mecánica convencional.

Se define como una aplicación a través de un tubo traqueal de ciclos de presión positiva que se repite de modo intermitente, con frecuencias de 1 a 150 veces por minuto.

JUSTIFICACIÓN.

A pesar del avance importante en el cuidado respiratorio neonatal con la introducción del surfactante exógeno y el empleo de esteroides, el uso del ventilador particularmente en neonatos de bajo peso al nacer permanece como una causa de daño pulmonar importante que produce no solo morbilidad sino también muerte, lo que obliga a buscar otras alternativas de ventilación. Existe también un grupo de recién nacidos que presentan falla respiratoria severa que no responde a la VMC, requiriendo otras alternativas de manejo como la VAF, ECMO o la administración de ON.

En la Institución se cuenta con un ventilador de alta frecuencia de interruptor de flujo, que presenta limitaciones para su manejo, y no se ha protocolizado el empleo de esta terapia respiratoria, por lo que el demostrar que la falla respiratoria severa puede responder al manejo ventilatorio convencional mas el empleo de ON permitiría reducir las dificultades del manejo con la VAF y costos de manejo.

Uno de los conflictos relacionado con el ON y su respuesta clínica es el momento de introducirlo, cuando se emplea como rescate final los resultados son poco satisfactorios, empleado como primera línea de manejo aún es cuestionable por ser una terapéutica compleja, por tanto, definir cuando iniciar el ON constituye un reto a lograr.

OBJETIVO GENERAL.

Demostrar la eficacia y la seguridad de uso de ON con la ventilación convencional en recién nacidos de término y cercanos al término con insuficiencia respiratoria severa aun de una óptima terapia convencional.

Objetivos específicos.

- Comprobar el mejoramiento de la oxigenación sanguínea y con ello disminuir los efectos secundarios de daño pulmonar.
- Analizar los índices de oxigenación como una respuesta a la mejora en la saturación de oxígeno a nivel sanguíneo.
- Valorar la seguridad del ON por medio de la medición de cambios agudos en los niveles de meta hemoglobina y niveles de NO₂ en pacientes manejados con óxido nítrico inhalado.
- Analizar el tiempo de respuesta de la mejora ventilatoria en neonatos con insuficiencia respiratoria severa con el uso de ON.

HIPÓTESIS.

El empleo de ON inhalado en dosis bajas con ventilación mecánica convencional, producirá en corto tiempo (30 minutos-12 horas) una disminución de hipertensión pulmonar persistente neonatal demostrada por mejor oxigenación (25% mas de unidades torr en la presión arterial de oxígeno) y reducción de la presión de arteria pulmonar sin hipotensión sistémica (25 % menos de milímetros de mercurio).

MATERIAL Y METODO.

Obtención de la muestra.

Este estudio se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría de la Secretaría de Salud, durante el periodo comprendido de Marzo de 2001 a Febrero de 2003.

Los candidatos al estudio fueron todos los recién nacidos posibles que ingresaron a la UCIN y que reunían los criterios de inclusión, inicialmente se propuso un tamaño de muestra de 60 pacientes dividido en dos grupos, un grupo se consideraría como testigo, que fueron aquellos neonatos que usaron el método convencional de VMC, mientras que el segundo sería el grupo control, en donde se emplearía VMC + ON.

A cada grupo se le monitoreo las principales variables de respuesta que son el PaO_2 y la PaCO_2 (mm Hg) y son los indicadores de mejoría cuando los neonatos son sometidos a la VMC.

Se pretendió usar una prueba t de student al 95% de confiabilidad, para cuantificar estadísticamente las diferencias significativas en ambos grupos y demostrar que la VMC + ON presentaba mejores resultados en las variables medidas.

El tamaño de la muestra durante el tiempo que duro este estudio no fue alcanzado debido a la baja cantidad de neonatos ingresados con las características para ser seleccionados en el estudio, por lo que solo se da un planteamiento de estadística básica obteniendo resultados que infieren sobre los grupos testigo y control en relación del uso de VMC + ON.

Método de Selección de Participantes.

Los candidatos seleccionados al estudio fueron los neonatos que requirieron VMC y que presentaron falla respiratoria, con una vida extrauterina menor a 7 días y mayor o igual a 2 kg de peso.

Solo se seleccionaron aquellos neonatos que presentaron enfermedad pulmonar, dividido en dos categorías:

- a. Enfermedad pulmonar difusa. Problema pulmonar que a la radiografía de tórax no se observa asimetría o localización del proceso y no tiene componente de atrapamiento de aire significativo (Síndrome de Dificultad Respiratoria por Deficiencia de Surfactante, Neumonía Difusa y Hemorragia Pulmonar).
- b. Enfermedad Pulmonar no Homogénea. Problema pulmonar en el que radiológicamente se observa con áreas marcadamente anormales, con unidades pulmonares normales por afección no uniforme (Síndrome de Aspiración de Meconio, Neumonía Focal).

No fueron incluidos en el estudio aquellos recién nacidos que presentaron hemorragia intraventricular Grado IV, anomalía congénita grave no tratable, anomalía estructural cardiaca, excepto persistencia del conducto arterioso y aquellos que presentaron estado de choque.

Instrumentos y métodos ventilatorios.

Ventilación convencional.

La ventilación convencional fue realizada mediante un ventilador limitador de presión, de flujo continuo y por ciclos de tiempo. El principio básico del funcionamiento del ventilador es el siguiente: el aire y el oxígeno se suministran al mezclador de gas, donde se establecen las concentraciones deseadas de oxígeno. Mediante el control de flujo se selecciona una frecuencia de flujo continuo, que se muestra en el

flujómetro. Entonces, el flujo de gas pasa desde el flujómetro a través del circuito del paciente y generalmente a través de un dispositivo de humidificación donde el gas se calienta y humidifica para su aplicación al paciente. Entonces, el gas sale por la conexión del paciente hasta el ambiente a través del conjunto de la válvula de exhalación. La inflación del pulmón se produce al cerrar la válvula de exhalación, lo que crea un aumento de presión en el circuito del paciente. La válvula de exhalación se utiliza como el componente principal que controla la presión dentro del circuito del paciente.

Ventilación convencional + óxido nítrico.

El inicio de la ventilación mecánica convencional (VMC) + óxido nítrico (ON) se realiza mediante cilindros de ON disueltos en Nitrógeno a una concentración de 800 partes por millón (ppm), conectados a manómetros de presión, provistas de un caudalímetro de precisión, calibradas de 0 a 80 ppm, donde se regulan de acuerdo a las necesidades del neonato.

El suministro de ON se inicia a 20 ppm, conectando un tubo rígido de polietileno al caudalímetro hasta el sistema de humidificación del ventilador, el cual se mezcla con el oxígeno y el flujo es dirigido a la rama inspiratoria del circuito neonatal donde es conectado al tubo endotraqueal.

Para verificar que se este enviando el aporte exacto de ON a la entrada del tubo endotraqueal, la concentración es medida mediante analizadores que se basan en el método de quimioluminiscencia (Figura 2).

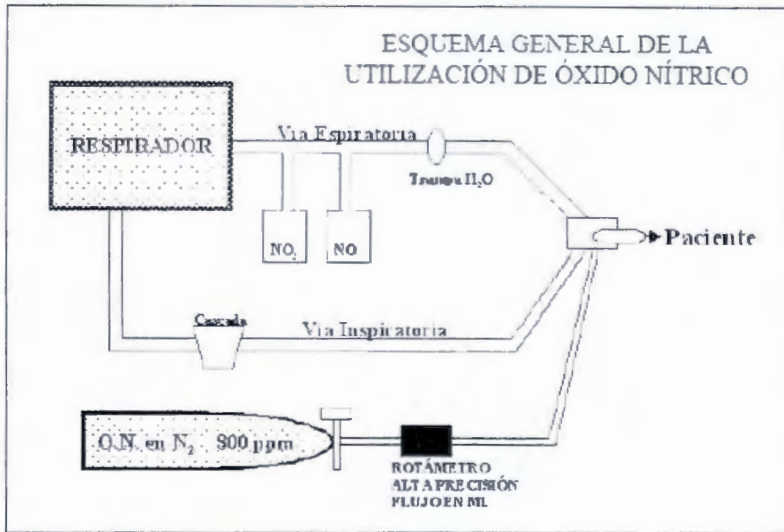


Figura 2. Circuito para la administración de la VMC + ON.

Preparación del paciente.

El recién nacido se coloca en una superficie plana en posición dorsal con la cabeza en línea media y el cuello ligeramente extendido.

Esta posición de "olfateo" alinea la tráquea facilitando la introducción del laringoscopio para una visión óptima hacia la glotis, colocado adecuadamente se procede a introducir el tubo endotraqueal lo suficiente como para colocarlo aproximadamente a la mitad de la distancia entre las cuerdas vocales y la carina, se estabiliza el tubo con una mano y se retira el laringoscopio, se verifica la posición correcta del tubo endotraqueal al ventilar y se observa la elevación del tórax con cada respiración, sonidos respiratorios en ambos campos pulmonares, no distensión gástrica con la ventilación y vapor condensado en el interior del tubo durante la exhalación, con estas características entonces se procede a conectar el circuito del ventilador para iniciar la ventilación mecánica.

Registro de parámetros

Las variables primarias del estudio fueron:

1. Cambio en la PaO_2 .
2. Cambio en la PCO_2 .

Las variables secundarias fueron:

Mediciones

- a. Peso en gramos: al nacer para decidir los parámetros de ventilación.
- b. Edad de gestación en semanas.
- c. Duración de ventilación en horas.
- d. Parámetros de VMC: PIP, PEEP, T_i , T_e , Ciclado, FiO_2 Flujo y $Pmva$.
- e. Presión Venosa Central.
- f. Presión Arterial Media.
- g. Necesidad de Inotrópicos.
- h. Necesidad de sedación.
- i. Muerte durante los 28 días de vida asociada a ventilación.
- j. Laboratorio:
Gases arteriales que se medirán basal, a la 1, 2, 4, 12, 24, 48, 72, 96, 120 y 144 horas que incluyen: PaO_2 , $PaCO_2$, HCO_3 , pH, SaO_2 , EB, Hematocrito y Hemoglobina antes de ingresar al estudio, Metahemoglobina.

Descripción de casos

En la tabla 1 se describe los datos generales de los cuatro casos que fueron sometidos a tratamiento de VMC y VMC+ON, que presentaron cuadro de enfermedad pulmonar.

Tabla 1. Datos generales de los neonatos sometidos a VMC y VMC + ON.

Caso	Sexo	Edad (días)	Peso (kg)	Patología
Neo-1	Femenino	8	2.200	Neumonía comunitaria
Neo-2	Femenino	1	3.100	EHI, Bronconeumonía, Pulmón de choque, Hipoxia severa, HPPRN y Neumonía con SDRA.
Neo-3	Femenino	2	3.200	Síndrome de Aspiración de meconio, HPPRN, Asfisia neonatal.
Neo-4	Masculino	2	2.800	HPPRN

RESULTADOS.

Durante el tiempo que duro el estudio, se sometieron 4 neonatos con características similares de patología pulmonar, tres de ellos a VMC + ON (Neo 1, Neo 2 y Neo 4) y uno (neo 3) a VMC sin ON.

Los valores mostrados en la tabla 2 presentan para los tres casos, niños sometidos a ON valores por debajo de los valores aceptables, sin embargo, después de las 72 horas mostraron una recuperación, como resultado sobrevivieron al Síndrome de Distress Respiratorio.

En el caso del único niño que fue sometido únicamente a la VMC (Neo 3), los valores antes de las 72 horas, se mantuvieron muy por debajo de los valores aceptables, teniendo como consecuencia un empeoramiento y como resultado fallecimiento del paciente.

Tabla 2. Valores promedio de Presión arterial de Oxígeno y Bióxido de Carbono en 4 neonatos sometidos a VMC y VMC + ON.

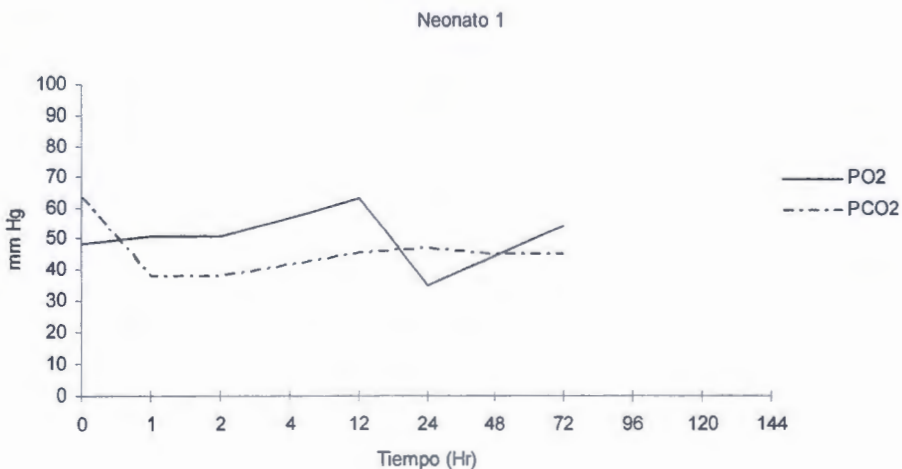
	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)
Neo 1	50.3	45.1
Neo 2	50.4	42.4
Neo 3	36.7	31.1
Neo 4	47.6	39.7

(El intervalo de valores dentro de la normalidad para PaO₂ es de 60-80 mm Hg y para PCO₂ de 35 a 45 mm Hg)

Todos los neonatos del estudio fueron monitoreados de 0, 1, 2, 4, 12, 24, 48 y 72 horas, a dos de ellos se les pude dar seguimiento hasta 144 horas.

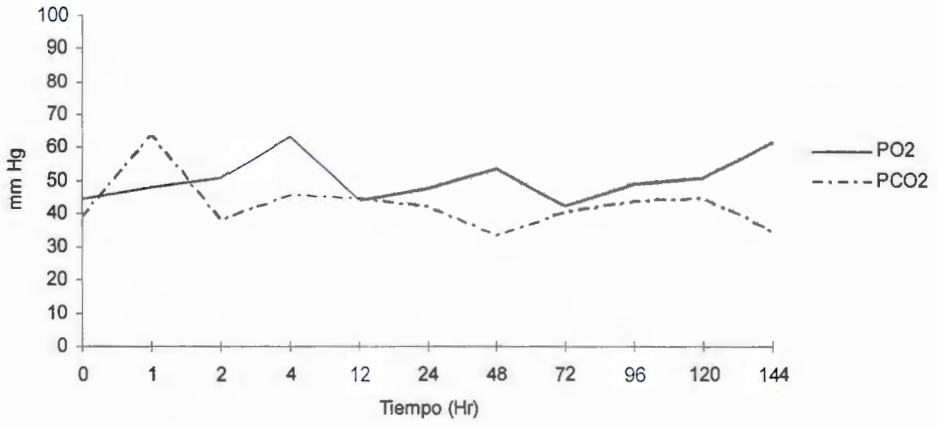
En las graficas 1, 2 y 4 nos muestran el desarrollo de la mejoría de los neonatos que fueron sometidos a VMC + ON, en donde la variable principal que se midió fue la PO₂ y muestra que durante las primeras horas los valores se encontraron bajos y, conforme transcurrió el tiempo del tratamiento los resultados aumentaron a valores cercanos a los aceptables.

En la gráfica 3 nos muestra al neonato sometido a VMC sin ON, en la cual se puede observar que los valores de PO₂ se mantuvieron por debajo de los valores aceptables.



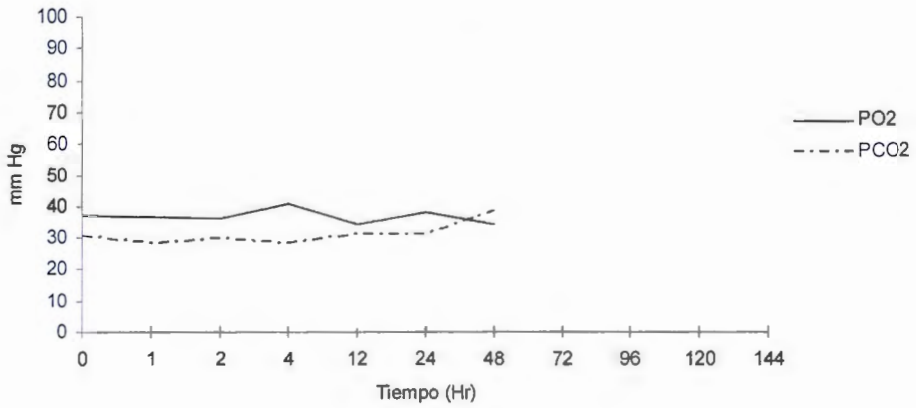
Gráfica 1

Neonato 2

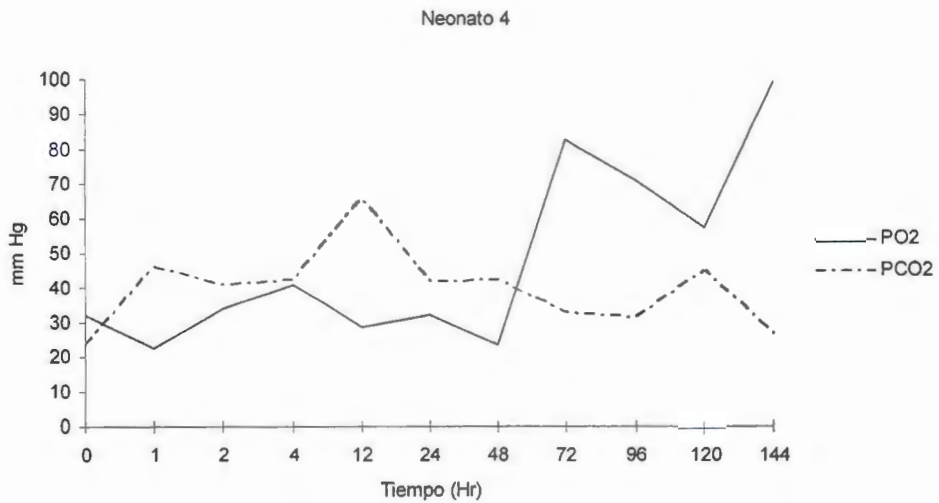


Gráfica 2

Neonato 3



Gráfica 3

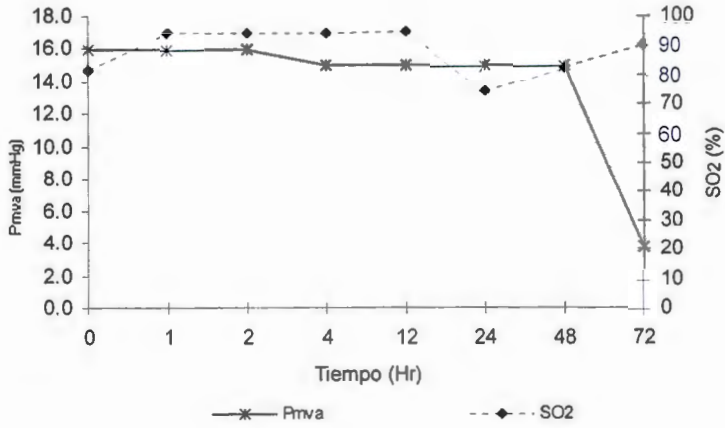


Gráfica 4

Los neonatos uno y dos presentaron valores altos de PCO₂ dentro de las primeras horas, con tendencia a disminuir conforme el tiempo aumentaba, cabe resaltar que el neonato que no fue sometido a VMC + ON se mantuvo durante sus primeras horas en los mismos valores (neonato 3), a diferencia del neonato uno y dos la PO₂ nunca incremento como respuesta a una mejoría y a las siguientes horas el paciente falleció, con esto concluyo el monitoreo.

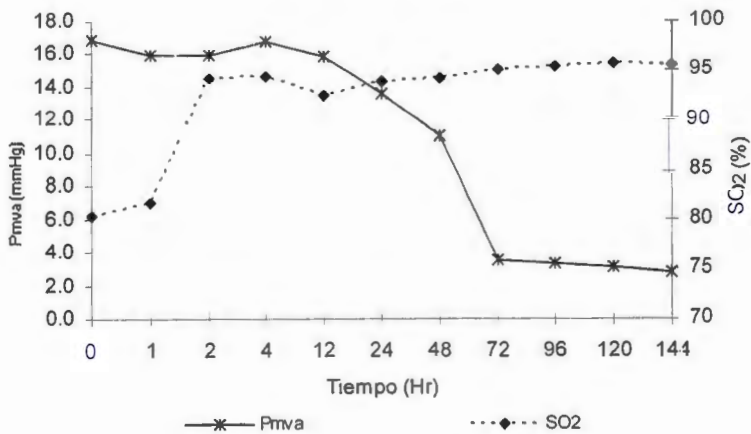
Relación de la Presión de vía media aérea con la Saturación de Oxígeno.

Neonato 1.



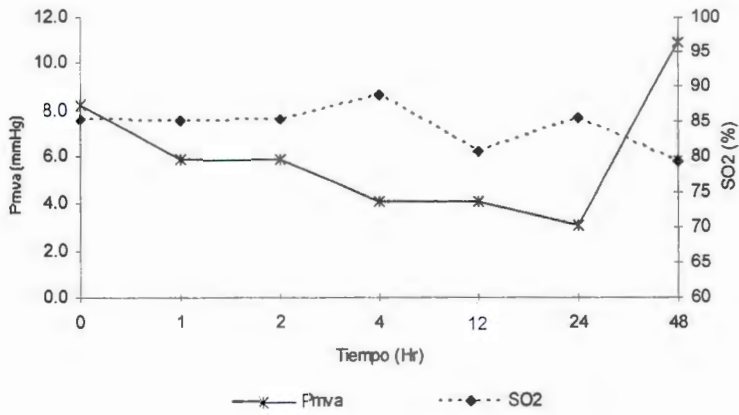
Gráfica 5. Neonato 1

Neonato 2



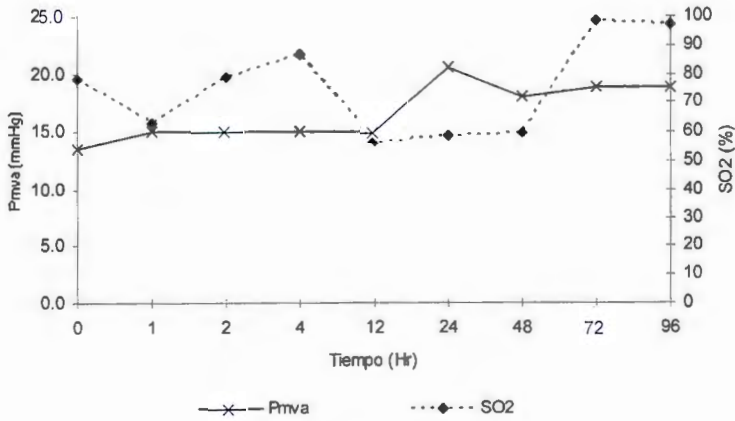
Gráfica 6. Neonato 2

Neonato 3



Gráfica 7. Neonato 3.

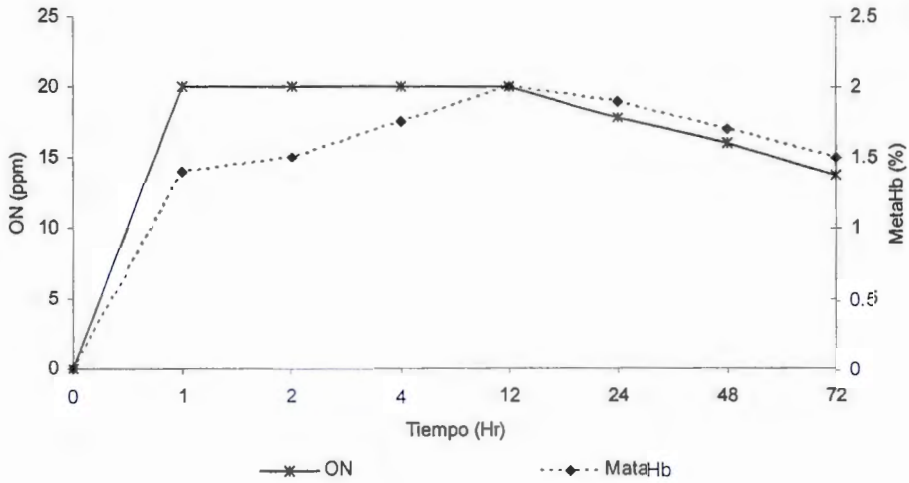
Neonato 4.



Gráfica 8. Neonato 4.

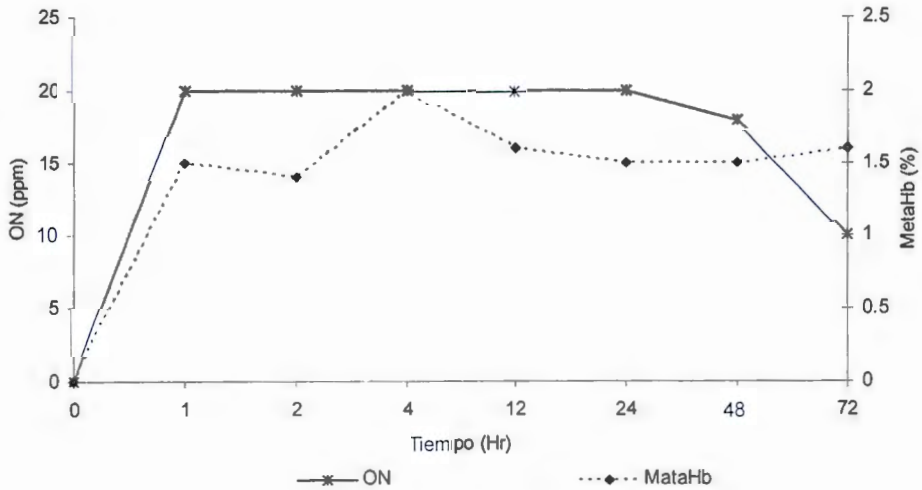
Relación de Oxido Nítrico y Metahemoglobina.

Neonato 1



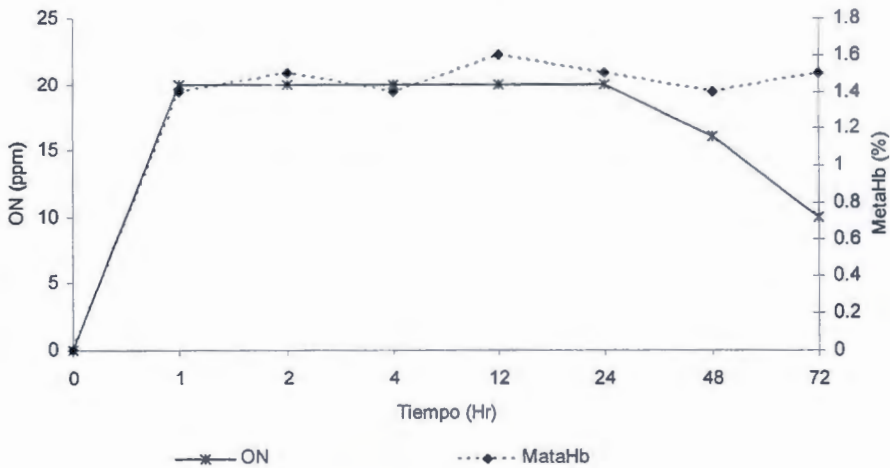
Gráfica 9. Neonato 1.

Neonato 2



Gráfica 10. Neonato 2.

Neonato 4



Gráfica 11. Neonato 4.

CONCLUSIONES.

Los tres neonatos sometidos a ON mejoraron en PO₂ a niveles mayores 60 mmHg en un tiempo superior a las 2 hr y con ello se disminuyeron parámetros ventilatorios de FiO₂ y PIP hasta retirar VMC.

Al aumentar los índices de oxigenación se obtuvo como respuesta un mejoramiento en los tres neonatos sometidos a ON en los niveles de oxigenación en sangre.

Mediante el uso de ON los valores de metahemoglobina y de NO₂ se mantuvieron en niveles no tóxicos en tres recién nacidos tratados.

La muestra estadística considerada fue de 60 pacientes, dividido en dos grupos: testigo y control. Aunque el periodo de muestreo fue de 24 meses, solo cuatro pacientes presentaron las condiciones del método de selección de ingreso al estudio.

Estos resultados están abiertos para dar continuidad a este tipo de estudio y dar resultados estadísticamente significativos.

La administración temprana de ON inhalado a dosis bajas puede disminuir la morbilidad y mortalidad (reportada del 20-30%) de neonatos con falla respiratoria severa sin riesgos de toxicidad por su inhalación.

Los pacientes que reciban VMC mas ON se podrán retirar más tempranamente (días) de la ventilación en comparación con aquellos que solo reciban VMC

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Gersony WM, Duc GV, Sinclair J.D. "PFC" syndrome (persistence of the fetal circulation). *Circulation*. 1969; 40(Suppl.m):87
- 2.- Fox WW, Duara SJ. Persistent pulmonary hypertension in the neonate: diagnosis and management. *J Pediatr* 1983; 103:505-514
- 3.- Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, deLemos RA. Prospective Randomized Comparison of High-Frequency Oscillatory and Conventional Ventilation in Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics* 1992;89:5-2
- 4.- Drummond WH, Gregory G, Heymann MA. The independent effects of hyperventilation, tolazoline and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1981; 98:603-611
- 5.- Abman SH, Wilkening RB, Ward RM, Accurso FJ. Adaptation of fetal pulmonary blood flow to the local infusion of tolazoline. *Pediatr Res* 1986;20:1131-1135
- 6.- Stevenson DK, Kasting DS, Darnall RA. Refractory hypoxemia associated with neonatal pulmonary disease: the use and limitation of tolazoline. *J Pediatr* 1979; 95:595-599

- 7.- Carter JM, Gerstmann DR, Clark RH. The roles of high frequency oscillatory ventilation and extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of acute neonatal respiratory failure. *Pediatrics* 1990;85:159-164
- 8.- Schwendeman CA, Clark RH, Y04er BA. Frequency of chronic lung disease in infants with severe respiratory failure treated with high-frequency ventilation and/or extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1992;20:372-377
9. Kanto WP. A decade of experience with neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Jourm Pediatr* 1994;124:335-347
- 10.- Furchgott RF, Zawadsky N. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial, smooth by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:313-376
- 11.- Ignarro U. Biological actions and properties of endothelial-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Cir Res* 1989;65:1-21
- 12.- Ignarro U, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:9265-9269
- 13.- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada SA. Nitric Oxide release accounts for the biological activity of endothelium- derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-526
- 14.- Abman SH, Chatfield BA, Rodman DM, Hall SL, Mc Murtry IF. Role of endothelium derived relaxing factor drug transition of pulmonary circulation at birth. *Am J Physiol* 1990;H1921-H1927

15.- The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997;336:597-604

16.- The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: Neurodevelopmental follow-up of the The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). *J Pediatr* 2000;136:611-617

17.- The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1997;99:838-845

18.- The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: Neurodevelopmental follow-up of the The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). *J Pediatr* 2000;136:611-617

19.- Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Clark RH, Mayock DE, Redding GJ, deLemos RA, Sardesai S, McCurnin DC, Yoder BA, Moreland SG, Cutter GR, Abman SH. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high frequency ventilation in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res* 1996;39:222A

20.- Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari EE, Mayock DE, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997;131:55-62

21.- Barefield ES, Karke VA, Phillips JB, Carlo WA. Randomized, controlled trial of inhaled NO in ECMO candidates. *Pediatr Res* 1995;37:195A

- 22.- Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, Rhines J, and I-NO/PPHN study group. A double masked, randomized, placebo controlled, dose response study of inhaled nitric oxide for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res* 1997;141:144A(abstract).
- 23.- Barefield ES, Karke VA, Phillips JB, Carlo WA. Inhaled nitric oxide in term infants with hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1996;129:279-86
- 24.- Mercier JC, Dehan M, Breart G, Clement S, O'Nody P. Inhaled nitric oxide in neonatal respiratory failure. *Pediatr Res* 1998;43:290A
- 25.- Cornfield DN, Chatfield BA, McQuestionJA, McMurtry IF, Abman SH. Effects of birth related stimuli on L-arginine depend pulmonary vasodilation in the ovine fetus. *Am J Physiol* 1992;262: H1474-H1481
- 26.- Dobyens EL, Griebel J, Kinsella JP, Abman SH, Accurso FJ. Infant lung function after inhaled nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric Pulmonol* 1999;28:24-30
- 27.- Edwards AD. The pharmacology of inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child* 1995;72:F127-130
- 28.- Etches PC, Finer NN, Barrington KJ, Graham AJ, Chan WKY. Nitric oxide reverses pulmonary hypertension in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1994;35:15-19
- 29.- Fineman JR, Wong J, Morin FC, Wild LM, Soifer SJ. Chronic nitric oxide inhibition in utero produces persistent pulmonary hypertension in newborn lambs. *J Clin Invest* 1994;93:2675-83

- 30.- Pepke-Zaba J, Higenbottan TW, Dinh-Xuan T, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991;338: 1173-1174
- 31.- Roberts ID, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary of the Newborn. *Lancet* 1992;340:818-819
- 32.- Kinsella IP, Neish SR, Shaffer E, Abman SR. Low dose inhalational nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:819-820
- 33.- Kinsella IP, Abman SR Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1995;126:853-864
- 34.- Haddad N, Ischiropoulos R, Rolm BA, Beckman IS, Barker IR, Matalon S. Mechanism of peroxynitrite- induced injury to pulmonary surfactants. *Am J Physiol* 1993; 265: L555-L564
- 35.- Beckman IS, Beck TW, Chen I, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications of endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:1620-1624
- 36.- Haddad IY, Ischiropoulos H, Holm B. A, Beckman JS, Baker JR, Matalon S. Mechanisms of peroxynitrite-induced injury to pulmonary surfactants. *Am J Physiol* 1993;265:L555-64
- 37.- Radomski MW, Moncada S. Regulation of vascular homeostasis by nitric oxide. *Thromb Haemo* 1993;70:36-41

- 38.- Clark RH, Keuser TJ, Walker MW, Southgate MS, Huckaby JL, Perez JA, Roy BJ, Keszler M, Kinsella JP, for the Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *New Engl J Med* 2000;342:469-74
- 39.- Cornfield DN, Maynard RC, deRegnier RA, Guiang SF 3rd, Barbato JE, Milla CE. Randomized, controlled trial of low-dose inhaled nitric oxide in the treatment of term and near-term infants with respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1999;104:1089-94
- 40.- Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask, M, Straube R, Rhines J, Chang CT. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatrics* 1998;101:325-334
- 41.- Lawson SM, Rich GF, McArdle PA, Jaidev J, Morris GN. The response to varying concentrations of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* 1996;82:574-81