



## **TRABAJO FINAL**

Presentado para acceder al título de

### **ESPECIALISTA EN KINESIOLOGIA Y FISIOTERAPIA CARDIORESPIRATORIA**

**Título: “Utilización de Ventilación de Alta Frecuencia  
Oscilatoria y Óxido Nítrico Inhalado en falla respiratoria  
secundaria a Hipertensión Pulmonar Idiopática del Recién  
Nacido. Presentación de un caso clínico”**

**Autor:**

**González Marteau, María Rita- DNI 36500911**

**Director/a:**

**Lic. Sanger, Agustina.**

**Lugar:  
Rosario**

**Fecha de presentación  
25/08/2022**

**Firma autor**

## INDICE

I.	Resumen .....	2
II.	Introducción .....	4
III.	Objetivos .....	11
a.	General .....	11
b.	Específicos .....	11
IV.	Hipótesis .....	11
V.	Métodos .....	12
VI.	Caso clínico .....	13
VII.	Discusión .....	17
VIII.	Conclusión .....	26
IX.	Referencias Bibliográficas .....	27
X.	Anexos .....	31

## I. Resumen

El tratamiento de la falla respiratoria moderada a grave, secundaria a Hipertensión Pulmonar Persistente idiopática del recién nacido (HPPRN) requiere un enfoque integral para optimizar la presión arterial pulmonar y mantener una oxigenación adecuada mediante oxigenoterapia y ventilación mecánica invasiva inicialmente o con Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria (VAFO) ante el fracaso de terapias convencionales, siendo esencial para un apropiado reclutamiento alveolar administración eficaz de Óxido Nítrico inhalado (NOi) cuyo objetivo es llegar a su órgano diana para inducir vasodilatación pulmonar.

La combinación de VAFO con (NOi) ha mostrado ser efectiva en la HPPRN grave mejorando el «shunt intrapulmonar», favoreciendo la vasodilatación pulmonar y optimizando la oxigenación y la ventilación.

El objetivo de la Tesina es presentar un caso clínico de un recién nacido a término (RNT) de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Sanatorio de Niños de la ciudad de Rosario con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar Persistente idiopática (HPPRN) con requerimiento de Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria (VAFO) más Óxido Nítrico inhalado (NOi) a fin de validar la aplicación temprana en el tratamiento de dicha patología. Para ello se realizó una revisión bibliográfica que incluyó artículos científicos con resultados clínicamente relevantes tales como mejoría en la oxigenación manifestada a través del Índice de Oxigenación (IO), disminución de días de ventilación mecánica, tasa de mortalidad y necesidad de ECMO.

Dentro de la búsqueda bibliográfica sólo tres estudios mencionaron la aplicación conjunta de VAFO + Oni de forma temprana. En uno de ellos en particular, la población de estudio fue recién nacidos pre término. Los tres concluyeron que el uso de óxido nítrico inhalado (NOi) + Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria (VAFO) para el tratamiento de la hipertensión pulmonar neonatal puede mejorar significativamente la oxigenación, disminuir la concentración requerida de fracción inspirada de oxígeno (FIO<sub>2</sub>) y reducir la presión de la arteria pulmonar. También se demostró que el NOi aplicado con bajas concentraciones de O<sub>2</sub> mejoró el IO acompañado de un descenso de los parámetros del ventilador en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en recién nacidos a término o casi a término.

Para el análisis del caso clínico presentado se recopilaron datos de los parámetros ventilatorios y gasométricos tanto al inicio del tratamiento con VAFO más NOi (momento 0) como durante las primeras horas (1,3, 12 y 24 horas) y a su retirada con una metodología de control de parámetros similar a la de los ensayos clínicos presentados.

La aplicación temprana de NOi y VAFO temprana dentro de las 24 horas de vida generó incremento de la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) y descenso del Índice de Oxigenación IO. El neonato permaneció con VAFO durante 7 días (168 horas) similar a lo reportado en recién nacidos con falla de la ventilación mecánica convencional. La dosis de inicio de NOi a una concentración de 20 partes por millón (ppm) coincide con la dosis inicial de los trabajos presentados, mientras que la duración del tratamiento con NOi fue de 6 días (144 horas), mayor a la reportada en recién nacidos pre término tratados por <72 horas de NOi.

Se concluye que en recién nacidos a término con falla respiratoria hipóxica secundaria a la hipertensión pulmonar persistente idiopática, el tratamiento precoz combinado de la Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria asociado al Óxido Nítrico inhalado ante la falla de terapias convencionales provoca una mejoría sostenida en la oxigenación, del cuadro clínico, reducción de la presión sistólica de arteria pulmonar y reduce el progreso de la falla respiratoria en centros donde el tratamiento con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) no se encuentra disponible.

## II. Introducción

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) es un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda caracterizado por la elevación sostenida de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que causa incremento de la presión arterial pulmonar (AP) asociada con resistencia vascular sistémica (RVS) normal o baja y bajo gasto cardíaco debido al aumento de la post carga del ventrículo derecho y disminución del flujo sanguíneo pulmonar, ocasionada al nacer por una falla en la relajación de la vasculatura pulmonar con cortocircuitos extrapulmonares de derecha a izquierda a través del conducto o ductus arterioso (CA) que comunica la arteria pulmonar con la arteria aorta y del foramen oval (FO) que comunica ambas aurículas, lo que a su vez ocasiona hipoxemia sistémica severa.<sup>(1,2)</sup>

En cuanto a su etiología la HPPRN puede ocurrir sin enfermedad asociada del parénquima pulmonar por mal desarrollo de la vasculatura pulmonar (aumento de células de músculo liso) y que se corresponde con la forma idiopática o persistencia de la circulación fetal (20%), por mala adaptación de la vasculatura pulmonar debido a que se produce una vasoconstricción funcional de la arteria pulmonar condicionada por la liberación de sustancias vasoactivas inducidas por hipoxia y acidosis secundaria a enfermedades del parénquima pulmonar o por subdesarrollo de la vasculatura pulmonar. Los factores de riesgo prenatales son el sufrimiento fetal agudo, el líquido amniótico teñido de meconio y el nacimiento por cesárea. En el neonato se considera como factor de riesgo: el sexo masculino, la edad de gestación al nacer (35-37semanas) o de término, desnutrición intrauterina, Apgar score bajo y aspiración de meconio.<sup>(3)</sup>

Durante la vida intrauterina la placenta actúa como órgano de intercambio de gases, la resistencia vascular placentaria es baja y recibe casi la mitad del gasto ventricular combinado fetal, el pulmón fetal es un órgano lleno de líquido que no participa en el intercambio gaseoso y ofrece alta resistencia al flujo de sangre. La RVP fetal es alta durante la etapa canalicular secundaria a la escasez de vasos pulmonares y área de sección transversal reducida de un lecho vascular pulmonar inmaduro. Durante el pretérmino tardío y el inicio de la gestación a término hay un marcado aumento en el área de la sección transversal del lecho vascular pulmonar. Sin embargo, los vasos pulmonares se vuelven más sensibles a los efectos de los mediadores vasoconstrictores como la endotelina y la hipoxemia relativa, lo que resulta en una vasoconstricción pulmonar y un aumento de la RVP.<sup>(4,5)</sup>

Al nacer, en el recién nacido (RN) ocurren varios cambios simultáneos en la circulación cardíaca y pulmonar: desaparición de la circulación placentaria, liberación de varios

productos vasoactivos, disminución de la resistencia vascular pulmonar (RVP) en respuesta a la activación del estiramiento receptores después de la inflación pulmonar con el inicio de la respiración (llanto) y el potente efecto del oxígeno como vasodilatador pulmonar, esto conlleva a un aumento del flujo sanguíneo pulmonar y mejora el retorno venoso pulmonar promoviendo el cierre funcional del foramen oval por aumento de la presión de la aurícula izquierda por el flujo sanguíneo aumento de la oxigenación intrapulmonar y una eliminación del líquido pulmonar fetal, cierre del ductus arterioso durante los tres primeros días de vida y al aumento de la presión arterial sistémica. La transición normal está mediada en parte por óxido nítrico (NO) -monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) vía y prostaciclina-monofosfato de adenosina cíclico (c-AMP) vía. Ambas vías conducen a la vasodilatación pulmonar a través de una disminución de las concentraciones de calcio intracelular (Figura 1 en Anexos).<sup>(6)</sup>

El tono vascular pulmonar está regulado por sustancias vasoactivas como el óxido nítrico (NO), la prostaciclina (Pgl<sub>2</sub>) y la Endotelina I (ET-1). El NO es un radical libre involucrado en la señalización celular de muchos procesos fisiológicos y patológicos producidos en la célula endotelial a partir del aminoácido L-Arginina bajo la regulación de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). Una vez producido difunde fácilmente a las células del músculo liso vascular vecino, donde estimula a la enzima guanilato ciclasa soluble, que incrementa la concentración de GMP cíclico que finalmente es el responsable de la relajación de la célula muscular lisa. El GMPc es rápidamente hidrolizado e inactivado por la 5-fosfodiesterasa (PDE-5). Puede combinarse con avidéz con aniones superóxido (reactivos de oxígeno, ROS) cuya producción está estimulada por la hiperoxemia para formar el peroxinitrito, un vasoconstrictor tóxico. Las concentraciones elevadas de ROS juegan un papel en la proliferación de células de músculo liso vascular, así como anormal reactividad vascular e interfieren con la función de varias enzimas de la vía del NO y reduce la formación de GMPc. Por otra parte, el aumento de tromboxanos, leucotrienos, PDE3 y 5, sustancias vasoactivas inflamatorias tales como citocinas, interleucinas, factor activador de plaquetas causan vasoconstricción de la arteria pulmonar (AP) por diferentes mecanismos. Hay una fuerte evidencia de que el estrés oxidativo también contribuye a la patogénesis de la HPPRN ya que disminuye la expresión y actividad del eNOS.<sup>(7)</sup>

Cuando ante distintas circunstancias el tono vascular pulmonar no disminuye por falla en la liberación de óxido nítrico, aumento de prostaglandinas vasoconstrictoras o endotelina 1 o por inadecuada oxigenación, persiste la elevación de la resistencia vascular pulmonar por ende la presión pulmonar es alta y se produce hipoxemia secundaria a shunt de derecha a izquierda a través del FO o DA del flujo sanguíneo

extrapulmonar, entonces la entidad se denominada hipertensión pulmonar persistente del RN (HPPRN). El pasaje de sangre no oxigenada a través del foramen oval o a través del ductus al circuito de la sangre oxigenada es la base de la fisiopatología de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.<sup>(8,9)</sup>

Dicha patología se presenta en 2 a 6 de cada 1000 recién nacidos vivos afectando el curso del 10% de todos los recién nacidos que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). En casos secundarios a la mala adaptación de la vasculatura pulmonar, la mortalidad es de 10-20%. El 75 - 80% de los neonatos que sobreviven tiene neurodesarrollo normal, en tanto que 20 a 25% tienen secuelas a largo plazo con alteraciones en el neurodesarrollo. <sup>(1,10)</sup>

El riesgo de la mortalidad en lactantes  $\geq 34$  semanas de edad gestacional con ventilación mecánica se estima en un 5%; aproximadamente 11% desarrollan enfermedad pulmonar crónica y aproximadamente el 9% experimenta complicaciones neurológicas graves.<sup>(11)</sup>

La ecocardiografía es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico en todo aquel neonato cercano al término o a término que presente manifestaciones de dificultad respiratoria, cianosis persistente, hipoxemia refractaria al oxígeno suplementario y labilidad en la oxigenación (signo patognomónico) frente a diversos estímulos. También está indicado para descartar la presencia de una cardiopatía congénita, controlar la eficacia de intervenciones terapéuticas específicas en la HPPRN y la evolución de la patología. Los hallazgos más importantes son la presencia de presión de la arteria pulmonar media (PAPm) $>25$  mmHg , siendo su valor normal 14-16 mmHg con una presión de arteria pulmonar sistólica de 20 mmHg y diástolica de 12-16 mmHg y la presencia de shunt de derecha a izquierda a través del foramen oval (FO), ductus arterioso(DA) (16) . Si el valor de la PAP media se encuentra entre 25-35 mmHg, se considera hipertensión pulmonar leve, si es  $>35$  mmHg $< 45$  mmHg moderada y si es  $>45$  mmHg grave.<sup>(12)</sup>

La prueba de Gradiente pre y post ductal de saturación de oxígeno se realiza con el fin de establecer un diagnóstico presuntivo de HPPRN y es útil para confirmar la presencia de shunt de sangre de derecha a izquierda a través del ductus objetivando una diferencia de más del 10% de saturación de oxígeno entre la parte del cuerpo irrigada por las ramas de la aorta que salen antes del ductus, parte preductal: arteria radial en el brazo derecho y parte superior de tórax y cabeza) y la parte post ductal (miembros inferiores y arteria umbilical). Con PaO<sub>2</sub> bajas (30-55 mmHg) una diferencia pre – post ductal de 10 mmHg es muy significativa. Con PaO<sub>2</sub> altas (80-150 mmHg) la diferencia

tiene que ser mayor (15-20 mmHg o más) para asumir que hay un shunt importante de derecha a izquierda. (Figura 2 en Anexos) <sup>(13)</sup>

En cuanto a la exploración física en casos graves se observan datos de mala perfusión e hipotensión, debido a la disminución del gasto cardíaco y a la dificultad para mantener un volumen intravascular adecuado. A la auscultación puede encontrarse ruidos cardíacos anómalos, con la presencia de soplo sistólico de regurgitación tricuspídea y reforzamiento del segundo ruido a nivel para esternal derecho. La tensión arterial sistémica puede estar disminuida. <sup>(14)</sup>

Se ha reportado que 10-20% de pacientes con HPPRN de leve a moderada requieren solo CPAP, 25% requieren ventilación mecánica convencional (VMC) y un tercio requieren ventilación de alta frecuencia. <sup>(4)</sup>

Un índice empleado frecuentemente para evaluar la gravedad de la hipoxia en la HPPRN es el índice de oxigenación (IO). La particularidad de este índice es que evalúa la oxigenación relacionándola con el grado de soporte ventilatorio medido por la presión media de la vía aérea (MAP). Representa la relación entre la cantidad de oxígeno entregado al pulmón y la cantidad de oxígeno que se difunde a la sangre. Es un marcador de la función pulmonar y de la capacidad de respuesta del sistema cardio-respiratorio. Se calcula a través de la siguiente fórmula:  $IO = (MAP \times FiO_2) \times 100 / PaO_2$  <sup>(15)</sup>

En recién nacidos a término, IO <15 se califica como HPPRN leve, IO entre 15-25 como moderada HPPRN, IO entre 25 y 40 como grave y más de 40 como muy HPPRN severa. Cuanto mayor es el valor del IO, mayor es la gravedad de la insuficiencia respiratoria. Su mayor debilidad es que el valor de la MAP depende de la gravedad de la patología pulmonar inicialmente. <sup>(16)</sup>

El tratamiento de la HPPRN de moderada a grave requiere un enfoque integral para optimizar la función cardíaca y lograr una vasodilatación pulmonar. En cuanto a los objetivos del tratamiento, se debe identificar y tratar la etiología de la HPPRN, disminuir la RVP con terapia vasodilatadora pulmonar y mantener una oxigenación adecuada mediante oxigenoterapia inicialmente que actúa como vasodilatador pulmonar específico sin producir hiperoxia y/o ventilación mecánica invasiva con estrategias de reclutamiento pulmonar. En cuanto al soporte cardiovascular, para optimizar la oxigenación tisular y disminuir el cortocircuito de derecha a izquierda es necesario mantener una perfusión sistémica normal. La HPPN se asocia frecuentemente con hipotensión y baja gasto cardíaco, en parte porque aumento del ventrículo derecho poscarga con tabique interventricular desviado hacia la izquierda. <sup>(17,18)</sup>

El objetivo del soporte ventilatorio es mejorar la oxigenación y la ventilación, buscando el volumen pulmonar óptimo, minimizando los efectos adversos de volumen alto o bajo sobre la RVP y los alvéolos. Para ello es imprescindible usar una presión al final de la espiración (PEEP) óptima y suficiente, lo que permite una estabilización a nivel pulmonar con adecuada capacidad residual funcional (CRF) y así mejorar la oxigenación.<sup>(19)</sup>

La Ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) se emplea como un modo ventilatorio no convencional de protección pulmonar considerado una alternativa en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria neonatal en casos de fracaso de ventilación mecánica convencional (VMC) para mantener una adecuada oxigenación e insuflación pulmonar con una menor PMVA, en ausencia de evidencia clínica de distensibilidad reducida, lo que disminuye el riesgo de injuria pulmonar asociada al ventilador.<sup>(20)</sup>

El criterio de falla de la VMC está definido por una presión parcial de oxígeno  $<50$  mmHg, presión de dióxido de carbono ( $pCO_2$ )  $>55$  mmHg, con frecuencias respiratorias  $>60$  respiraciones/minuto con  $FiO_2 >0,80$  y Saturación de oxígeno ( $SatO_2$ )  $<90\%$  que precisen presiones pico (PIP)  $>28$  cmH<sub>2</sub>O en neonatos a término con un Índice de Oxigenación (IO)  $>25$  respectivamente.<sup>(21)</sup>

Es una modalidad ventilatoria en la cual la oxigenación y la ventilación están dissociadas y no son dependientes una de otra como en VMC y consigue una ventilación alveolar adecuada a través de la entrega de volúmenes tidal muy bajos y constantes, iguales o inferiores a los de espacio muerto anatómico ( $<2,5$  ml/kg), a frecuencias respiratorias supra-fisiológicas ( $>3$  HZ/ min, donde 1 HZ es igual a 60 ciclos/ minuto) y con una estrategia de reclutamiento alveolar debido a la aplicación de presión de distensión constante conocida como MAP con la consiguiente disminución del riesgo de atelectrauma, manteniendo el alveolo en la zona de seguridad de la curva presión-volumen.

Una de las características principales de esta modalidad es la espiración activa, por lo cual la posibilidad de atrapamiento aéreo es mínima o prácticamente nula que se origina gracias al desplazamiento hacia atrás del pistón que genera una presión espiratoria negativa determinando una distribución del gas más uniforme y regular que en VMC. El uso de sensores de flujo precisos adaptados a los nuevos dispositivos VAFO ayuda a controlar mejor el volumen corriente generado durante la alta frecuencia (VThf) utilizando la modalidad de volumen garantizado (VG) (HFOVVG). Es una ventilación dirigida por volumen donde el microprocesador compara el VThf de la respiración anterior, utilizando fugas compensadas y ajusta la presión hacia arriba o hacia abajo para lograr el ajuste VThf.<sup>(22-24)</sup>

El Óxido Nítrico inhalado (NOi) es un vasodilatador pulmonar selectivo que no genera disminución de la presión arterial sistémica con una vida media corta aproximadamente de 3-4 segundos. En el lumen de la arteria pulmonar, se une y se inactiva rápidamente por la Hemoglobina, lo que limita su efecto a la circulación pulmonar. La dosis inicial de este medicamento que ha sido recomendada es de 20 ppm, logrando una respuesta temprana con mejoría de la oxigenación a los 30-60 minutos lo que se considera un buen pronóstico y refleja reversibilidad de la causa de la HPPRN. La principal indicación terapéutica de ON inhalado es la hipertensión pulmonar persistente, ya sea primaria o secundaria en recién nacidos con insuficiencia respiratoria con IO > a 25 diagnosticada por PaO<sub>2</sub> postductal inferior a 60 mmHg, con gradiente de PaO<sub>2</sub> preposductal superior a 15 mmHg y/o gradiente de saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) pre-postductal superior al 5-10 % <sup>(25-27)</sup>

Los efectos adversos son metahemoglobinemia (<2,5%) debido a la oxidación de la hemoglobina impidiendo el transporte de oxígeno con posterior formación de nitrosos, formación de dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) (en concentraciones entre el 0,1% y el 2%) y la inhibición de agregación plaquetaria. <sup>(38)</sup> Grandes ensayos clínicos multicéntricos como el del Grupo de estudio de óxido nítrico inhalado neonatal (NINOS) y el Ensayo del Grupo de Investigación de Óxido Nítrico Inhalado Clínico (CINRGI), mostraron que el tratamiento con NOi a bebés ≥34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica (HRF) iniciado a 20ppm generara aumento significativo de la presión arterial de oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>) y una reducción significativa de la incidencia de enfermedad pulmonar crónica, definida por la necesidad de oxígeno suplementario a los 30 días de edad y que reduce el riesgo de muerte o el inicio de la ECMO en un 50%, respectivamente. <sup>(16,28-30)</sup>

La terapia combinada con VAFO y NOi es más eficaz que cada una de forma aislada con una menor tasa de muerte o necesidad de ECMO. El NO inhalado tiene que llegar a su órgano objetivo para inducir vasodilatación pulmonar. Debe realizarse un apropiado reclutamiento alveolar antes del inicio de la terapia con NOi con aumento de PEEP, presión media de las vías respiratorias, uso de surfactante y VAFO antes del inicio del NOi para que aumente la vasodilatación pulmonar en respuesta al NOi. <sup>(8-9)</sup> Cuando la VAFO y el NOi fracasan en la mejora de la oxigenación y el Índice de Oxigenación se encuentra cercano a un valor de 40, se utiliza como terapia de rescate la Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO). <sup>(31)</sup>

A propósito de un caso clínico de un recién nacido a término con falla respiratoria hipoxémica secundaria a hipertensión pulmonar persistente se llevó a cabo una revisión

bibliográfica en la que se incluyeron artículos científicos con resultados clínicamente relevantes tales como mejoría en la oxigenación manifestada a través del Índice de Oxigenación (IO), disminución de días de ventilación mecánica, tasa de mortalidad y necesidad de ECMO.

### III. Objetivos

#### a. Objetivo general:

El objetivo del Trabajo final de Tesina es presentar un caso clínico de un recién nacido a término (RNT) de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Sanatorio de Niños de la ciudad de Rosario con diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente idiopática (HPPRN) con requerimiento de Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria (VAFO) más Óxido Nítrico inhalado (NOi) a fin de validar la aplicación temprana en el tratamiento de dicha patología en relación a la bibliografía disponible.

#### b. Objetivos específicos:

- Describir la fisiopatología, clínica y tratamiento de la Hipertensión Pulmonar Persistente Idiopática del Recién Nacido a Término.
- Describir la Terapia de Ventilación de Alta Frecuencia
- Describir la Terapia con Óxido Nítrico inhalado
- Describir y analizar las curvas de evolución del índice de oxigenación (IO) y presión arterial parcial de oxígeno (PAO<sub>2</sub>) frente a la terapéutica aplicada con VAFO y NO i en HTPP-RNT.

### IV. Hipótesis

La aplicación de ventilación mecánica de alta frecuencia oscilatoria junto con óxido nítrico inhalado en neonatos con insuficiencia respiratoria secundaria a hipertensión pulmonar persistente es beneficioso para disminuir el tiempo de ventilación mecánica invasiva, acortar el tiempo de estadía en el área cuidados intensivos y aumentar la supervivencia el UCI.

## V. Métodos

Se realiza una revisión bibliográfica a propósito de un caso clínico conforme a los objetivos planteados para la cual la estrategia de búsqueda a aplicar presenta los siguientes componentes:

- Palabras claves:
  - “Persistent Fetal Circulation Syndrome” [MeSH Terms], “Síndrome de Circulación Fetal Persistente” [DeCS],
  - “Respiratory Distress Syndrome Newborn” [MeSH Terms], “Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido” [DeCS],
  - “High Frequency Ventilation” [MeSH Terms], “Ventilación de Alta Frecuencia” [DeCS], “Nitric Oxide” [MeSH Terms], “Óxido Nítrico” [DeCS]
- Combinaciones:
  - (“High Frequency Ventilation” [MeSH Terms]) AND (“Nitric Oxide” [MeSH Terms])
  - (“Persistent Fetal Circulation Syndrome” [MeSH Terms]) AND (“High Frequency Ventilation” [MeSH Terms])
  - (“Persistent Fetal Circulation Syndrome” [MeSH Terms]) AND (“Nitric Oxide” [MeSH Terms])
  - (“Respiratory Distress Syndrome Newborn” [MeSH Terms]) AND (“Persistent Fetal Circulation Syndrome” [MeSH Terms])
  - (“Síndrome de Circulación Fetal Persistente” [DeCS]) AND “Óxido Nítrico” [DeCS]
- Base de datos: PubMed, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y La Biblioteca Electrónica de Ciencia y Tecnología (MinCyT)
- Período de publicación: 2010-2020

## VI. Caso clínico

Se presenta el caso clínico de un recién nacido a término ,38 semanas, con peso adecuado para edad gestacional (RNT-PAEG) que ingresó el 18/04/2020 a las 10 am a Cuidados Intensivos Neonatales del Sanatorio de Niños de la Ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, desde quirófano por dificultad respiratoria y cianosis (ver perfil paciente en Tabla 1). Al ingreso, se coloca O<sub>2</sub> suplementario por cánula nasal de bajo flujo a 2l/min. A la evaluación presenta taquipnea (FR 60 respiraciones/minuto), taquicardia (170 latidos/minuto), saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) <90%, retracción costal y quejido intermitente. Luego de dos horas del ingreso (12 am) por continuar con dificultad respiratoria y requerir incrementos de flujo de oxígeno con Saturación de oxígeno <a 90% se realiza diagnostico presuntivo de Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido.

Tabla 1. Perfil del paciente

Perfil del paciente	
Fecha de nacimiento	18/4/2020
Sexo	Femenino
Tipo de parto	Cesárea programada
Antecedentes maternos	31 años, 3° gesta, hermano RNT fallecido al 3° día
Edad gestacional	38,4 semanas (RNT)
Peso al nacer	3720 g (PAEG)
Apgar score 5 min	9 / 9
Fecha ingreso a UCIN	18/4/2020
Diagnóstico	SDR-HTPPRN

El Médico Neonatólogo de guardia realizó a intubación orotraqueal con un tubo endotraqueal nº 3,5 sin balón y vinculación a Asistencia Mecánica Respiratoria (ARM) con el ventilador Neumovent Graph Neo con un circuito doble rama y sistema de humidificación activa a través del modelo MR850 de Fisher & Paykel Healthcare y con sistema de aspiración cerrada nº 6. Se realizó dosis de morfina a 0,1 mg/k/dosis más Lorazepam a 0,1 mg/k/dosis para lograr adaptación al ventilador. La ventilación mecánica se inició con el Modo SIMV (PCV)+PSV. Los parámetros ventilatorios se indican en la Tabla 2.

Se interconsulta al Servicio de Cardiología del Sanatorio que realizó Ecocardiograma que informó Foramen Oval Permeable (FOP) de 3 mm y Ductus Arterioso Persistente (DAP) acorde a las 3 horas de vida ,Fracción de Eyección (FEY) 70%,Presión Sistólica de Arteria Pulmonar (PSAP) estimada en 45 mmHg. Se determinó como diagnóstico

definitivo: SDR-HTPPRN. La radiografía de tórax del control posterior a ingreso a ARM confirmó un adecuado posicionamiento del tubo orotraqueal y presencia de densidad heterogénea en campo pulmonar derecho. (Anexos)

A las 24 horas del ingreso se realiza dosis de surfactante por aumento del requerimiento ventilatorio y empeoramiento de Rx de tórax (Anexos Rx 10 am) con un EAB 8 horas 7.20/72/50/88/30.6/-1.7. A las 11 am se inicia Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria (VAFO) para lo cual se cambia ventilador al Babylog VN500®, Dräger, Lübeck, Germany (PC-HFO) y se coloca el sensor de flujo proximal y capnógrafo correspondiente. Parámetros iniciales en Tabla 2. Se repitió ecocardiograma que informa Hipertensión Pulmonar Severa de 65 mmHg y se inició tratamiento con Óxido Nítrico inhalado (NOi) a las 11:30 am a través de la Estación Opti Kinox de Air Liquide Healthcare con el modo continuo ,con una dosis inicial de 20 partes por millón (ppm), flujo 24 l/min , presión 2,7 bares, FiO<sub>2</sub> 0,80%, SatO<sub>2</sub> 93%. Los estados ácido-base correspondientes, FiO<sub>2</sub> e IO se encuentran en la Tabla 3.

Tabla 2. Evolución de parámetros de ARM

Fecha	Modo	PI / PS	PEEP	FR	delta P	VThF	FiO <sub>2</sub>	Paw /MAP
18/4/2020	SIMV (PCV) + PSV	10 / 8	6	40	nc	nc	70	8,3
19/4/2020	Pre VAFO	10 / 8	5	40	nc	nc	80	12
	A la hora VAFO + NO	nc	nc	9	38	7,5	80	18
	A las 3 horas VAFO + NO	nc	nc	9	40	8,2	70	18
	A las 12 horas VAFO + NO	nc	nc	9	46	9,5	60	16
20/4/2020	A las 24 horas VAFO + NO	nc	nc	7	40	9,5	60	15
25/4/2020	VAFO sin NO	nc	nc	7	30	7,6	26	12
26/4/2020	SIMV (PCV) + PSV	15 / 12	5	45	nc	10,6	25	9,9

\*PI: presión inspiratoria (cmH<sub>2</sub>O), PS: presión soporte (cmH<sub>2</sub>O), PEEP: presión positiva espiratoria al final de la espiración (cmH<sub>2</sub>O), FR: frecuencia respiratoria (Hertz), delta P: Amplitud (cmH<sub>2</sub>O), VThF: volumen(ml), FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno (%), Paw/MAP: presión media de la vía aérea (cmH<sub>2</sub>O).

Se repitió ecocardiograma a las 3 horas de inicio de VAFO + (NOi) que informó mejoría en la contractibilidad, FEY 65% y disminución de la PSAP (50 mmHg) con mejora del flujo ductal siendo continuo de izquierda a derecha. Se comenzó tratamiento con Milrinona. Se realizó radiografía de tórax de control a las 9 pm (Anexos).

A las 48 horas del ingreso, por disminución del ritmo diurético en las últimas horas, se agregó dopamina a 10gammas. Por la mañana inició Noradrenalina y se disminuyó dosis de milrinona. Se agregó Vecuronio 0,1 mg/k/dosis para mantener adaptación a VAFO sin respiraciones espontáneas.

Nuevo ecocardiograma informó FEY conservada, PSAP 40 mmHg (HTP moderada), FOP con cortocircuito izquierda a derecha, DAP 2mm. Inicia tratamiento con Sildenafil. En los siguientes días se disminuyeron los valores de MAP, Amplitud, FiO2 y concentraciones de NOi de a 2 ppm hasta llegar a 2 ppm al sexto día donde se suspende en base a un nuevo ecocardiograma que informa FEY conservada, DAP cerrado y PSAP 25-30 mmHg, definiendo un total de 6 días de tratamiento con NOi. Los niveles de plaquetas no fueron alterados durante el tratamiento con NOi. Se suspendió tratamiento con noradrenalina. El comportamiento de la PSAP en relación al tratamiento con NOi se presenta en el Grafico 1 de Anexos y la evolución de IO en el Grafico 2.

Tras 7 días en tratamiento con VAFO se modificó seteo ventilatorio a modo SIMV(PCV)+PSV con Volumen Garantizado con VT garantizado 10,6 ml.

Tabla 3. Valores de pH, pCO2, pO2, FiO2, Paw e IO en el momento pre VAFO+ NOi y 1, 3,12 y 24 horas después de iniciar VAFO+NOi

Fecha	Modo	pH	pCO <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>	FiO <sub>2</sub>	Paw	IO
18/4/2020	SIMV (PCV) + PSV	7,3	52	49	70	8,3	v
19/4/2020	Pre VAFO	7,2	72	50	80	12	19
	A la hora VAFO + NO	7,21	67	72	80	18	20
	A las 3 horas VAFO + NO	7,24	56,8	73	80	18	17
	A las 12 horas VAFO + NO	7,26	56	67,2	66	16	14
20/4/2020	A las 24 horas VAFO + NO	7,45	35	60,9	60	15	14
25/4/2020	VAFO sin NO	7,41	41	61	26	12	5
26/4/2020	SIMV (PCV) + PSV	7,44	48	52	25	9,9	v

\*pCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono (mmHg), pO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno (mmHg), FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno (%), Paw: presión media de la vía aérea (cmH<sub>2</sub>O), IO: índice de oxigenación.

A los 12 días se auto-extubó accidentalmente a las 7 am y se colocó una cánula nasal de alto flujo (CNAF) Optiflow Fisher & Paykel con 4 l/min de O<sub>2</sub> y FiO<sub>2</sub> a 0,25%. A la auscultación presentó aceptable entrada de aire bilateral, SatO<sub>2</sub> 95% con FR 52 rpm y FC 150 lpm con leve tiraje subcostal con un EAB de control de 7.52/37/56/92/29,3/6,1. El resumen de evolución de la paciente se encuentra indicado en la Tabla 4.

Se suspendió CNAF a los dos días de su inicio sin requerir oxígeno suplementario. A los 19 días se encontraba en incubadora apagada y vestida, regulando temperatura y tolerando alimento por succión, se suspendió tratamiento con Sildenafil e intercurrió con una infección urinaria por *Klebsiella pneumoniae* iniciándose tratamiento con antibióticos (Vancomicina / Meropenem).

Tabla 4. Evolución del paciente

Tipo de VM inicial	Convencional SIMV (PCV) + PSV
Duración de VAFO	7 días
Duración de NO	6 días
Días de VM	12 días
Días de internación	33 días
Fecha alta UCIN	21/5/2020
Peso al alta	4060 g

Tras 33 días de internación en total en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales se decide alta médica con un peso al egreso de 4060 gramos.

## VII. Discusión

El tratamiento de la HPPRN de moderada a grave requiere un enfoque integral para optimizar la función cardíaca y lograr una vasodilatación pulmonar. En cuanto a los objetivos del tratamiento, se debe identificar y tratar la etiología de la HPPRN, disminuir la resistencia vascular pulmonar (RVP) con terapia vasodilatadora pulmonar y mantener una oxigenación adecuada mediante oxigenoterapia inicialmente que actúa como vasodilatador pulmonar específico sin producir hiperoxia (ya que promueve la formación de ROS e interfiere en la función de enzimas de la vía de ONI) y/o ventilación mecánica invasiva con estrategias de reclutamiento pulmonar buscando una expansión pulmonar óptima con una presión espiratoria positiva (PEEP) adecuada. Evitar la hiperoxemia es potencialmente tan importante como evitar la hipoxemia en el tratamiento de PPHN. <sup>(31)</sup> En relación al caso clínico se llevó a cabo una revisión bibliográfica con los criterios de búsqueda previamente mencionados y se seleccionaron para dicho análisis artículos científicos con resultados clínicamente relevantes, desde mejoría en la oxigenación a través del IO (empleado para evaluar la gravedad de la hipoxia en HTPPRN en relación al soporte ventilatorio medido por la presión en la vía aérea), disminución de días de ventilación mecánica, complicaciones a corto y mediano plazo hasta tasa de mortalidad y necesidad de ECMO.

Pese a que la principal indicación terapéutica de NO inhalado es la hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos con insuficiencia respiratoria con IO > a 25 diagnosticada por PaO<sub>2</sub> postductal < 60 mmHg, con gradiente de PaO<sub>2</sub> preposductal > 15 mmHg debido a su efecto vasodilatador selectivo pulmonar, en el caso clínico presentado se inició con un IO 17 pero con una PSAP de 65 mmHg.

*Golombek et al. (2010)*<sup>(32)</sup> llevó a cabo un análisis retrospectivo de tres ensayos del clínicos multicéntricos, prospectivos, aleatorizados, doble ciego y controlados del año 1997 (The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group, NO/PPHN Study Group, Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group) que examinó la tolerabilidad y eficacia del NO inhalado en el tratamiento de la falla respiratoria hipoxémica en recién nacidos de >34 semanas de gestación que requirieron ventilación mecánica y que compararon el NOi (dosis inicial de 20 ppm) con un grupo control que recibió 100% oxígeno. 524 pacientes fueron analizados (260 NO inhalado, 264 control). Como los tres ensayos clínicos se centraron en evaluar la tasa de mortalidad y de necesidad de ECMO, este estudio fue diseñado para examinar el efecto sobre la oxigenación (PO<sub>2</sub>) a los 30 minutos de iniciado el Oni y los días de ventilación mecánica. Concluyó que el NOi a una dosis inicial de 20 ppm se asoció con una mejoría en la oxigenación aguda (a los 30 minutos)

independientemente de la gravedad de la enfermedad y menor duración de la ventilación mecánica (11 días con NO inhalado y 14 días en el grupo control). Juntos, estos estudios sugieren que el inicio temprano de la terapia con NOi puede disminuir la progresión de la falla respiratoria y sus complicaciones.

En la revisión bibliográfica presentada en Cochrane por *Barrington et al. (2017)*<sup>(25)</sup> que abarcó un periodo de publicación de 1980-2016, se seleccionaron 17 estudios controlados y aleatorizados (entre ellos el estudio de *González et al., 2010*) de NOi en recién nacidos a término y casi a término con insuficiencia respiratoria hipóxica con el objetivo de determinar si el tratamiento con NOi en ese tipo de pacientes mejora la oxigenación dentro de los 30 a 60 minutos, reduce la tasa de muerte, uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y/ o afecta el desarrollo neurológico a largo plazo. De los 17, 10 ensayos compararon un grupo con inhalación de NOi versus un grupo control(placebo). Sólo un ensayo (*Kinsella y col. 1997*) encontró que la combinación de VAFO +NOi iniciado a las 29+-3 horas de vida con una duración media de 64 horas, fue más exitosa en el tratamiento de la HTPPRN grave que administradas aisladamente y que las respuestas estaban relacionadas con la enfermedad específica asociada a los trastornos de la hipertensión pulmonar.<sup>(33)</sup>

Como conclusión esta revisión bibliográfica determinó que el uso del NOi es eficaz a una concentración inicial de 20 ppm para lactantes a término y casi a término con insuficiencia respiratoria hipóxica debido a una mejoría en la oxigenación en aproximadamente 50% de los lactantes y que el IO se redujo en una media de 15,1 entre 30 y 60 minutos después del inicio de la terapia y la presión arterial parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) se incrementó en una media de 53 mmHg.

El estudio realizado en Chile por *González et al. (2010)*<sup>(34)</sup> en un periodo donde el tratamiento con ECMO no se encontraba disponible, lo asemeja a la situación del Sanatorio donde fue tratado el neonato del caso clínico pero lo diferencia en la aplicación tardía de VAFO en neonatos con un IO >40 a pesar de recibir NOi . Es un estudio prospectivo, controlado y randomizado que evaluó si el tratamiento temprano con óxido nítrico inhalado (NOi) evitaría que los recién nacidos con insuficiencia respiratoria moderada desarrollen insuficiencia respiratoria hipoxémica grave (índice de oxigenación (OI) >40). Se incluyeron un total de 56 recién nacidos a término (> 35 semanas de gestación) con peso al nacer >2000gr y con insuficiencia respiratoria hipoxémica moderada con evidencia de hipertensión pulmonar (IO entre 10 y 30) dentro de las 48 horas del nacimiento con requerimiento de ventilación mecánica. Se randomizaron en dos grupos: grupo de NOi temprano (n = 28) que recibieron NOi con ventilación

mecánica convencional y grupo control(n=28) que recibieron ventilación mecánica convencional con FiO<sub>2</sub> al 100%. El NOi se inició a 20 ppm. Se extrajeron gases en sangre arterial al inicio, a las 4, 12 y 24 h y al menos cada 12 h a partir de entonces. Los niveles de metahemoglobina también fueron medidos al inicio y cada 24 h. Los bebés asignados al grupo de NOi temprano tuvieron un aumento significativo en PaO<sub>2</sub> desde el inicio, lo que llevó a una disminución significativa en su OI, disminuyó de 22,2 ± 4,3 en la línea de base a 19.0 ± 7.2 a las 4 h (P <0.05), que continuó disminuyendo con el tiempo y se mantuvo menor :19 (12 h), 18 (24 h) y 16 a las 48 h. Por el contrario, el IO aumentó en el grupo control y permaneció significativamente más alto que el grupo NOi temprano durante las primeras 48 h de estudio 22(línea de base), 29, 35, 32 y 23 a las 4, 12, 24 y 48 h, respectivamente (P <0,01). Como resultado 7 de 28 pacientes tempranos con NOi (25%) en comparación con 17 de 28 controles los pacientes (61%) desarrollaron una IO > 40 (P <0,05). De 17, 6 pacientes del grupo control que desarrollaron OI > 40 se trataron con éxito con NOi. Nueve de los once pacientes restantes del grupo control y seis de siete pacientes del grupo de ONI temprano que tenían una OI > 40 a pesar de NOi respondieron con la adición de VAFO. La duración de la ventilación mecánica no fue significativamente diferente. Por lo tanto, observaron que la administración temprana de NOi en recién nacidos a término y prematuros tardíos en con insuficiencia respiratoria hipoxémica moderada con un IO de 10 a 30 disminuye la probabilidad de desarrollar una falla respiratoria grave (IO >40) y también que la aplicación temprana de iNO disminuyó la duración de la oxigenoterapia, pero no informó su efecto sobre la duración de la estancia hospitalaria. No se observó una diferencia en la duración de oxigenoterapia con administración temprana de NOi, pero encontró una disminución de la duración de la estancia hospitalaria cuando se administró en OI >20.

La combinación de Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria con Óxido Nítrico inhalado (NOi) ha demostrado ser más eficaz que cada una de forma aislada con una menor tasa de muerte o necesidad de Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO) con un IO >40.<sup>(35)</sup>

En base a la revisión bibliográfica realizada, sólo se encontraron tres estudios que mencionen la aplicación conjunta de VAFO + NOi de forma temprana, siendo uno en población de recién nacidos pretérmino. Uno de ellos es el estudio de *Wu et al. (2016)*<sup>(36)</sup> que concluyó que el uso de NOi +VAFO para el tratamiento de la hipertensión pulmonar neonatal puede mejorar significativamente la oxigenación, disminuir la concentración de FiO<sub>2</sub> requerida a las 12 horas, reducir la presión de la arteria pulmonar, disminuir la duración de la ventilación mecánica, y reducir la mortalidad. Se incluyeron 86 neonatos recién nacidos a término con hipertensión pulmonar neonatal. Fueron

divididos aleatoriamente en grupo control n=43 (en el cual se aplicó VAFO únicamente) y el grupo observacional n=43 (que recibió VAFO + NOi con dosis inicial de 20 ppm). En cuanto a los parámetros generales entre los dos grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). Se realizaron controles y comparaciones a las 2 h, 12 h y 24 h después del inicio del tratamiento de la fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ), de la presión parcial arterial de oxígeno ( $PaO_2$ ) y saturación de oxígeno en sangre ( $SpO_2$ ), índice de oxigenación (OI), presión arterial pulmonar, duración de la ventilación mecánica, duración de la oxigenoterapia y mortalidad.

El segundo artículo, un estudio multicéntrico prospectivo y observacional, realizado por *Erdeve et al. (2019)*<sup>(37)</sup> evaluó los factores que inciden en la respuesta a la VAFO de rescate en 372 recién nacidos (EG media de  $36,1 \pm 5,1$  semanas) con falla de la ventilación mecánica convencional durante el manejo respiratorio a través de una base de datos de un registro nacional en línea de 23 UCIN de Turquía. La VAFO se inició en los casos en los que el requerimiento de  $FiO_2$  excedía de 0,6 en ventilación mecánica convencional para mantener una saturación arterial de oxígeno  $> 90\%$ . Los datos se registraron prospectivamente antes de la VAFO (0 horas) y a las 1, 4 y 24 horas del rescate VAFO. El índice de oxigenación (IO) se calculó antes y después del tratamiento con VAFO. Los pacientes se agruparon de acuerdo con sus respuestas finales al tratamiento de rescate con VAFO como sobrevivientes (Grupo S,  $n = 216$ ,  $58\%$  que recibieron 30 horas de VMC pre VAFO) u óbito o con necesidad de ECMO (Grupo D / E  $n = 156$ ,  $42\%$  CON 27 horas de VMC pre VAFO). El óxido nítrico inhalado estaba disponible en todos los centros que participaron en el estudio, y se utilizó para neonatos  $> 34$  semanas de edad gestacional que no responden al manejo respiratorio apropiado con  $PaO_2 < 100$  mmHg en  $FiO_2 1.0$  y un  $OI > 25$ . La edad gestacional, el tiempo de intubación posnatal (h), la duración de la ventilación mecánica convencional antes de VAFO (Grupo S 30 horas vs Grupo D/E 27 horas), la duración de la ventilación en la VAFO ( $116 \pm 178$  horas vs  $132 \pm 144$  horas respectivamente), no fueron significativamente diferentes entre los grupos ( $p > 0,05$ ). El grupo D / E tuvo una mayor tasa de Exposición a NOi ( $21,8\%$  frente al  $11,1\%$ ,  $p = 0,004$ ) y una media de  $FiO_2$  mayor ( $p < 0,001$ ) y una menor edad gestacional. Como ajustes iniciales de la VAFO, la Amplitud y MAP (cmH<sub>2</sub>O) no fueron diferentes entre los grupos, mientras que la frecuencia media (Hz) fue mayor en el Grupo S ( $p = 0,011$ ),. El tratamiento con VAFO resultó en una mejora en los niveles de pH,  $pCO_2$  y  $SpO_2$  en ambos grupos. El IO media del grupo S mejoró con tratamiento con VAFO, mientras que la media del IO del grupo D/E no mejoró. La tasa de mortalidad a los primeros 30 días fue del  $79\%$  ( $n = 124$ ) en el grupo DE ( $n = 156$ ). Concluyó que la VAFO como tratamiento de rescate tuvo éxito en

el 58,1% de los pacientes con fracaso de la ventilación mecánica convencional en recién nacidos y que la respuesta no se asoció con la edad gestacional y la duración inicial de VM.

Otro estudio de los revisados que combina la aplicación de VAFO con NOi, es el de *Golfar et al. (2017)*<sup>(38)</sup> que describe los resultados de la experiencia de aplicación de ONI en recién nacidos < 33 semanas de edad gestacional (n=155) de muy bajo peso al nacer (MBPN) con insuficiencia respiratoria hipoxémica (HRF) que fracasaron a terapias convencionales y requirieron VAFO (sin recopilación datos de su duración), de los cuales 47 (30%) recibió NOi. La capacidad de respuesta al NOi definida como una disminución > 10% en el OI del valor de referencia se consideró significativo con un valor  $p < 0,05$ .

Antes del inicio del NOi en estos 47 recién nacidos prematuros, el IO fue de  $36 \pm 22$ . y Paw de  $13 \pm 3$  cm H<sub>2</sub>O. Presentaban hipoxemia e hipercapnia severas, con una PaO<sub>2</sub> de  $40 \pm 14$  mm Hg y una PaCO<sub>2</sub>  $71 \pm 31$  mm Hg, respectivamente. NOi se administró a las  $95 \pm 151$  h de vida, y 14 (30%) recién nacidos lo recibieron a > 72 h de vida. La duración del tratamiento con NOi fue de  $52 \pm 47$  h, con 37 (79%) neonatos tratados con < 72 h de NOi. Veinticuatro (51%) de 47 recién nacidos sobrevivieron hasta el alta de la UCIN y 23 (49%) murieron. La hipoxemia refractaria fue la causa de muerte en 8 neonatos. Todos los recién nacidos que murieron tenían falla respiratoria hipoxémica que ocurre  $12 \pm 11$  días después del inicio del NOi. De los 24 lactantes que sobrevivieron hasta el alta, 23 (96%) desarrollaron complicaciones durante su estadía en la UCIN, incluida la enfermedad pulmonar (n = 22, 92%). Los supervivientes tuvieron una mayor disminución en el IO que los no supervivientes (61 frente a 33%) después de 6 h de NOi ( $p = 0,003$ ). Después 24 h después del tratamiento con NOi, el IO no fue diferente entre sobrevivientes y no sobrevivientes. Concluyeron que el tratamiento con NOi se asoció con una disminución significativa de la OI en las primeras horas y hasta entre las 6 y las 12 h y que la duración de VAFO antes de la iniciación de NOi también podría ser un factor clave en respuesta a tratamiento.

Por otro lado, un aspecto importante de VAFO es la incorporación del seteo del volumen garantizado (VG) del que aún no hay suficiente evidencia científica de su uso publicada y no ha sido aplicado en nuestro caso clínico a pesar de estar presente en el modelo de ventilador utilizado. El estudio de *Iscan et al. (2015)*<sup>(39)</sup> considerado el primer estudio prospectivo y aleatorizado que evalúa si VAFO-VG temprana puede resultar en una entrega constante de volumen corriente y niveles de CO<sub>2</sub> menos fluctuantes en comparación con HFOV solo en 20 neonatos prematuros (< 32 semanas) con síndrome

de dificultad respiratoria (SDR) que requirieron ventilación mecánica invasiva. Los neonatos fueron aleatorizados para recibir VAFO + VG o VAFO solo como modo de ventilador inicial. El VThf fue fijado en 2 ml / kg inicialmente en ambos grupos, FR 10 Hz y FiO<sub>2</sub> para lograr SatO<sub>2</sub> >90%. En comparación con VAFO solo, los valores de PCO<sub>2</sub> fueron significativamente menor durante el período VAFO + VG. Sin embargo, mantiene VThf dentro del rango objetivo de manera más consistente que HFOV debido a la menor fluctuación del volumen y CO<sub>2</sub>, siendo más factible para recién nacidos la VAFO+ VG. Las incidencias de la hipocapnia y la hipercapnia fueron menores en la VAFO + VG que en la VAFO sola.

Por otra parte, *Belteki , et al(2018)*<sup>(40)</sup> considera al VG como un complemento muy útil de VAFO que podría mejorar la estabilidad del volumen corriente suministrado y el CO<sub>2</sub> pero que la variabilidad de VThf depende de la presencia o ausencia de interacciones paciente-ventilador. Para ello utilizó el ventilador Babylog VN500 (Dräger) para descargar aproximadamente 3,2 millones de segundos (36,7días) de datos de la ventilación de 17 lactantes( rango de edad de 24 a 40 semanas ) ventilados al menos 12 horas con VAFO -VG como modo de ventilación de rescate a la VMC y concluyó que reduce las fluctuaciones del volumen corriente de alta frecuencia (VThf) y la variabilidad de presión parcial de dióxido de carbono (PCO<sub>2</sub>) y que en muy raras ocasiones requieren más de 2,5 ml /kg VThf .

No se encontró evidencia acerca de la comparación de aplicación de VAFO vs VMC en recién nacidos a término ya que es materia de estudio principal de neonatos pretérmino. La revisión bibliográfica publicada en Cochrane realizada por *Cools et al.* en el año 2015, tuvo como objetivo determinar el efecto del uso electivo VAFO en comparación a la ventilación convencional (CV) sobre la incidencia de enfermedad pulmonar crónica (EPC), la mortalidad en recién nacidos prematuros que fueron ventilados mecánicamente por síndrome de dificultad respiratoria (SDR).Se seleccionaron 19 artículos(entre ellos el estudio de Sun 2014 como el más contemporáneo) donde solo estos mostraron una diferencia estadísticamente significativa de duración menor de ventilación mecánica en los grupos en los que se aplicó VAFO.<sup>(41)</sup>

El estudio de *Sun et al. (2014)*<sup>(42)</sup> comparó la eficacia y seguridad de VAFO y de ventilación obligatoria intermitente sincronizada más ventilación con soporte de presión(SIMV-PSV) en 366 recién nacidos prematuros(<32 semanas) con SDR grave. No hubo diferencias en las características basales entre los grupos ni de la Paw y de la PaCO<sub>2</sub> antes de la aleatorización. Todos los sujetos fueron extubados de HFOV o SIMV-PSV a CPAP nasal (Infant Flow). La incidencia de muerte o de desarrollo de

broncodisplasia pulmonar fue significativamente mayor en el grupo SIMV-PSV(16,9% vs 7,5%) (p .001). La duración de la ventilación mecánica, la estancia hospitalaria, la incidencia de requerimiento de surfactante y retinopatía del prematuro fue menor en el grupo de VAFO (p <0,001, p 0,002, p 0,04, respectivamente). La reducción de  $PcO_2$  se produjo más rápidamente con HFOV que con SIMV-PSV. Diecisiete bebés prematuros murieron durante el tratamiento: 13 del grupo SIMV-PSV (13/179 7,3%) y 4 en el Grupo VAFO (4/177 2,3%, P 0,04).

Los resultados de los hallazgos actuales muestran que el  $NO_i$  con baja concentración de  $O_2$  mejora el IO con una reducción de los parámetros del ventilador. En base a esto, *Gitto et al.* en el año 2012 determinó los efectos del  $NO_i$  con diferentes concentraciones de  $O_2$  sobre la cascada inflamatoria y sobre el estrés oxidativo en recién nacidos con falla respiratoria aguda hipoxémica (FRH) secundaria a la hipertensión pulmonar persistente. Se incluyeron 60 RN con edad gestacional entre 38 y 40 semanas con FRH que requirieron ventilación mecánica convencional y se dividieron en dos grupos (Grupo 1 n=30 RN que recibieron una  $FiO_2$  inicial de 45% y Grupo 2 n= 30 RN que recibieron una  $FiO_2$  inicial de 80%). Todos recibieron  $NO_i$  inicialmente a 20 ppm. Se monitorizaron la presión pico inspiratoria, la  $FiO_2$  y se calculó el IO. Se midieron Interleucinas proinflamatorias (IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ ) a través de extracciones de sangre antes del inicio de ONI y a las 24, 48 y 72 horas.

Los resultados muestran que las interleucinas proinflamatorias eran altas en ambos grupos de recién nacidos en el momento 0 antes del tratamiento con  $O_2$  y  $NO$  inhalado y que las concentraciones de citocinas (IL-6,IL-8, TNF- $\alpha$ ) disminuye significativamente entre el tiempo 0 y las 72 horas (p <0.01) en recién nacidos con  $O_2$  a una concentración inicial del 45% y aumentó significativamente en los recién nacidos con  $O_2$  a una concentración inicial del 80%. Los posibles efectos deletéreos podría resultar cuando los bebés tratados con  $NO_i$  también están expuestos a altas concentraciones de  $O_2$  inspirado ya que el  $NO$  puede interactuar con  $O_2$  para formar el peroxinitrito altamente tóxico. Los resultados del estudio demuestran que el  $NO_i$  con baja concentración de  $O_2$  mejoró el IO con una reducción de los parámetros del ventilador en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en recién nacidos a término o casi a término para mejorar oxigenación a corto plazo sin efectos adversos a corto o largo plazo. <sup>(43)</sup>

Para el análisis del caso clínico presentado se recopilaron datos de los parámetros ventilatorios y gasométricos tanto al inicio del tratamiento con VAFO más  $NO_i$  (momento 0) como durante las primeras horas (1,3, 12 y 24 horas) y a su retirada con una metodología de control de parámetros similar a la de los ensayos clínicos presentados.

Sin embargo, la evolución del recién nacido a término presentado en este caso clínico apoya el potencial papel de la combinación de VAFO+ NOi en el tratamiento temprano de la falla respiratoria hipoxémica secundaria a la hipertensión pulmonar persistente. Se observó una mejoría del IO, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> y PSAP desde el inicio del tratamiento con VAFO + NOi hasta su retirada.

El IO antes de iniciar el tratamiento con VAFO fue de 19 siendo menor al valor presentado en el trabajo de *Gonzalez et al.* y *Golfar et al.* para iniciar la terapia. El NOi se aplicó de manera temprana dentro de las 24 horas de vida. A la hora del inicio de VAFO+ ONI, el IO fue de 20, a las 3 horas de 17 con elevadas concentraciones de FiO<sub>2</sub> sin posibilidad de reducción de la misma, en contraposición a la literatura presentada que se observó mejoría dentro de las primeras 6 horas de tratamiento. A las 12 horas hubo un descenso del IO a 14 que se mantuvo hasta las 24 horas, marcándose un descenso a un valor de 5 ante la retirada de NOi. No hubo cambios significativos en parámetros ventilatorios de VAFO durante este período. La PO<sub>2</sub> se incrementó en la primera hora de tratamiento con VAFO y NOi. No fue posible disminuir la FiO<sub>2</sub> por debajo de 0,6 durante primeras 12 horas de tratamiento a comparación con lo recomendado. El neonato permaneció con VAFO durante 7 días (168 horas) similar a lo reportado por *Erdeve et al.* La dosis de inicio de NOi a una concentración de 20 ppm coincide con la dosis inicial de los trabajos presentados, el descenso se realizó de manera escalonada de a 2 ppm hasta una dosis final de 2 ppm objetivándose una inmediata disminución de la PSAP sin que se produzca un efecto de rebote tras su retirada. La duración del tratamiento con NOi fue de 6 días (144 horas), mayor a la reportada por *Golfar et al.* No hubo desarrollo de complicaciones pulmonares a corto y mediano plazo.

Existen algunas limitaciones significativas en este trabajo en relación al proceso de búsqueda comenzando por la bibliografía disponible que presenta en su mayoría estudios con población heterogénea (desde recién nacidos pretérmino hasta 18 años de edad), diferentes criterios de ingreso a la terapia debido a la causa de falla respiratoria, tamaño muestral pequeño, diseños retrospectivos y observacionales, escasos ensayos clínicos multicéntricos controlados y aleatorizados que comparen el tratamiento de VAFO solo con VAFO asociado a Oni para determinar su efectividad y escasos estudios acerca de la asociación entre VAFO y NOi en la población de estudio. En cuanto a la atención kinésica del neonato del caso clínico presentado no se midió la Metahemoglobinemia por no encontrarse disponible en la Institución durante ese período el sensor de medición Massimo como así tampoco se estableció una relación entre saturación preductal y postductal. El Servicio de Kinesiología cuenta con 10 horas de guardia activa en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales por lo que no hubo

una participación activa y completa en la modificación del seteo ventilatorio quedando a cargo del médico Neonatólogo de guardia.

#### VIII. Conclusión

En recién nacidos a término con falla respiratoria hipóxica secundaria a la hipertensión pulmonar persistente , el tratamiento precoz combinado de la Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria asociado al Óxido Nítrico inhalado ante la falla de terapias convencionales provoca una mejoría sostenida en la oxigenación al disminuir el cortocircuito pulmonar y mejora el aporte del NOi a la circulación, genera una reducción de la presión sistólica de arteria pulmonar , mejoría del cuadro clínico y reduce el

progreso de la falla respiratoria en centros donde el tratamiento con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) no se encuentra disponible.

Para finalizar, cuando se decide la aplicación de la Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria con Óxido Nítrico inhalado en el tratamiento del paciente con insuficiencia respiratoria secundaria a hipertensión pulmonar persistente del recién nacido tanto la implementación como la vigilancia debe llevarse a cabo por un equipo multidisciplinario con experiencia para evaluar la evolución y respuesta del paciente a fin de evitar efectos indeseados y prolongación innecesaria de la misma, por eso es necesario el entrenamiento del equipo de trabajo en la implementación de la terapéutica. Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados disponibles son escasos debido a la población de estudio, la baja disponibilidad del material requerido y el menor número de Kinesiólogos especializados en el área crítica neonatal. Por ello, es necesaria la formación en dicha aérea, la presentación de casos clínicos que disparen interrogantes para nuevas formas de aplicación de terapias para mejorar el razonamiento y accionar kinésico.

#### IX. Referencias Bibliográficas

1. Golombek, S, et al. Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. NeoReviews. (2017)Vol. 18 No. 5.
2. Gasque GJ. Hipertensión pulmonar persistente en niños recién nacidos. Conceptos recientes. Rev Mex Pediatr (2014); 81(5); 183-193

3. M.-Y. Lai et al. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics and Neonatology* (2018) 59, 15-23
4. Dargaville P. Respiratory support in meconium aspiration syndrome: a practical guide. *Int J Pediatr*; 2012:965159
5. Lakshminrusimha S, et al. HRF and PPHN in term and late preterm neonates *Journal of Perinatology* (2016), S12 – S19 doi:10.1038/jp.2016
6. Lakshminrusimha S. The Pulmonary Circulation in Neonatal Respiratory Failure. *Clin Perinatol*. 2012; 39(3): 655–683. doi:10.1016/j.clp.2012.06.006
7. Sola A. Oxygen saturation in the newborn and the importance of avoiding hyperoxia-induced damage. *Neoreviews*. 2015;16:e393–e405.
8. Konduri and Kim. Advances in the Diagnosis and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatr Clin North Am*. 2013 June ; 56(3): 579–600 doi:10.1016/j.pcl.2009.04.004
9. Lakshminrusimha S, Keszler, M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn . *NeoReviews* 2015 Dec; 16 (12): e680–e692. doi:10.1542/neo.16-12-e680
10. Berti A, Janes A, Furlan R, Macagno F. High prevalence of minor neurologic deficits in a long-term neurodevelopmental follow-up of children with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn: a cohort study. *Italian J Pediatr*. 2010; 36(45): 1-5
11. Nelin and Potenziano .Inhaled nitric oxide for neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn in the CINRGI study: time to treatment response .*BMC Pediatrics* (2019) 19:17 <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1368-4>
12. Yin, et al. Dynamic changes of pulmonary arterial pressure in perinatal neonates with pulmonary and extrapulmonary acute lung injury/respiratory distress syndrome *Medicine (Baltimore)* (2019) 98:11
13. Rodríguez M, et al. Cuantificación de la circulación pulmonar y sistémica: Qp/Qs. Qué es, cómo se calcula y para qué sirve. Elsevier España 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2015.04.001>
14. Rami Dhillon. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* .Ed 2012;97:F223–F228. doi:10.1136/adc.2009.180091
15. Tan YW, Adamson L. Using serial oxygenation index as an objective predictor of survival for antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2012;47(11):1984–1989
16. Muraca M. C, et al. Nitric oxide in neonatal hypoxemic respiratory failure. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; 25(S(1)): 47–50 DOI: 10.3109/14767058.2012.665238

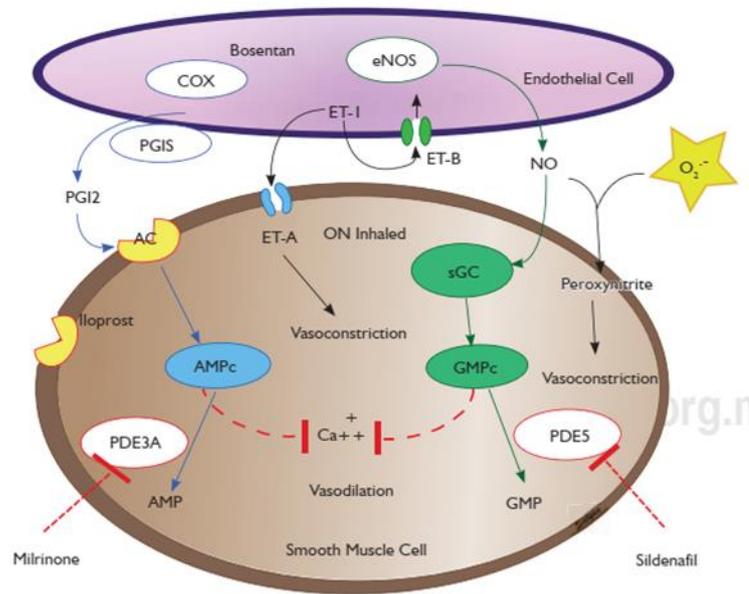
17. Teng RJ, Wu TJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Formos Med Assoc.* 2013; 112: 177-184.
18. Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol.* 2014; 38: 78-91
19. Guidry CA, et al. Permissive hypercapnia in the management of congenital diaphragmatic hernia: our institutional experience. *J Am Coll Surg.* 2012;214(4):640–645, 647.e1: 646–647
20. Rimensberger. Ventilatory Support in Children With Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Proceedings From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2015 Volume 16 Number 5 (Suppl.)
21. F. Martín Torres, M.J. de Castro Lopez, V. Modesto, P. Nuñez, A. Villalba. Ventilación de Alta Frecuencia. *Manual de Ventilación Mecánica Pediátrica y Neonatal.* Grupo de Trabajo de Respiratorio. SECIP. Ergon 2015. Madrid Capitulo 20, pag 247
22. González-Pacheco. Use of very low tidal volumes during high-frequency ventilation reduces ventilator lung injury. *Journal of Perinatology,* 2018. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0338-5>
23. M. Sánchez-Luna, et al. New Ventilator Strategies: High-Frequency Oscillatory Ventilation Combined with Volume Guarantee. *Am J Perinatol* 2018;35:545–548 DOI <https://doi.org/10.1055/s-0038-1637763>
24. Van den Hout L, et al. CDH-EURO Consortium. The VICI-trial: high frequency oscillation versus conventional mechanical ventilation in newborns with congenital diaphragmatic hernia: an international multicentre randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2011;11:98
25. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, et al. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD000399. DOI: 10.1002/14651858.CD000399.pub3
26. Golombek SG, Sola A. El uso de óxido nítrico inhalado en medicina neonatal. *Cuidados neonatales.* 1st ed. Buenos Aires, Argentina: EDIMED-Ediciones Médicas SRL; 2011:1055–1063
27. Pedersen et al. Current and Future Treatments for Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn Jonas. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology,* 2018, 123, 392–406 Doi: 10.1111/bcpt.13051
28. 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;337:434

29. Davidson D, et al. 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;101:325–334.15.
30. Sokol, et al. Inhaled Nitric Oxide Therapy for Pulmonary Disorders of the Term and Preterm Infant .*Semin Perinatol*. 2016 October; 40(6): 356–369. doi:10.1053/j.semperi.2016.05.007
31. Van Berkel S, et al. Adapted ECMO criteria for newborns with persistent pulmonary hypertension after inhaled nitric oxide and/or high-frequency oscillatory ventilation. *Intensive Care Med* 2013.39(6):1113-20 ,doi 10.1007/s00134-013-2907-y
32. Golombek, et al. Efficacy of Inhaled Nitric Oxide for Hypoxic Respiratory Failure in Term and Late Preterm Infants by Baseline Severity of Illness: A Pooled Analysis of Three Clinical Trials. *Clinical Therapeutics*. 2010. Volume 32, Number 5. doi:10.1016/j.clinthera.2010.04.023
33. Kinsella JP, 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(1 Pt 1):55–62
34. Gonzalez A, et al. Randomized controlled trial of early compared with delayed use of inhaled nitric oxide in newborns with a moderate respiratory failure and pulmonary hypertension. *Journal of Perinatology*. 2010;30(6):420-4
35. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics* .2000;106:344e5
36. WU H, et al. Effect of nitric oxide inhalation for the treatment of neonatal pulmonary hypertension European. *Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016; 20: 4607-4611
37. Erdeve O, et al. An observational, prospective, multicenter study on rescue high-frequency oscillatory ventilation in neonates failing with conventional ventilation. *PLoS ONE*.2019 14(6): e0217768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217768>
38. Golfar A, et al. Outcome of Preterm Neonates with a Birth Weight <1,500 g with Severe Hypoxemic Respiratory Failure Rescued by Inhaled Nitric Oxide Therapy and High-Frequency Oscillatory Ventilation. *Neonatology*. 2017;112:274–280 DOI: 10.1159/000477470
39. Iscan B, et al. Impact of Volume Guarantee on High-Frequency Oscillatory Ventilation in Preterm Infants: A Randomized Crossover Clinical Trial .*Neonatology* .2015;108:277–282DOI: 10.1159/000437204es
40. Belteki G, Morley CJ. High-frequency oscillatory ventilation with volumen guarantee: a single-centre experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. Ed 2018;0: F1–F6. doi:10.1136/archdischild-2018-315490

41. Cools F, et al. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD000104. DOI: 10.1002/14651858.CD000104.pub4
42. Sun H, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants with severe respiratory distress syndrome. Respiratory Care 2014;59(2):159–69.
43. Gitto E, Pellegrino S, et al Oxidative stress and persistent pulmonary hypertension of the newborn treated with inhaled nitric oxide and different oxygen concentrations. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2012; 25(9): 1723–1726 DOI: 10.3109/14767058.2012.663020

## x. ANEXOS

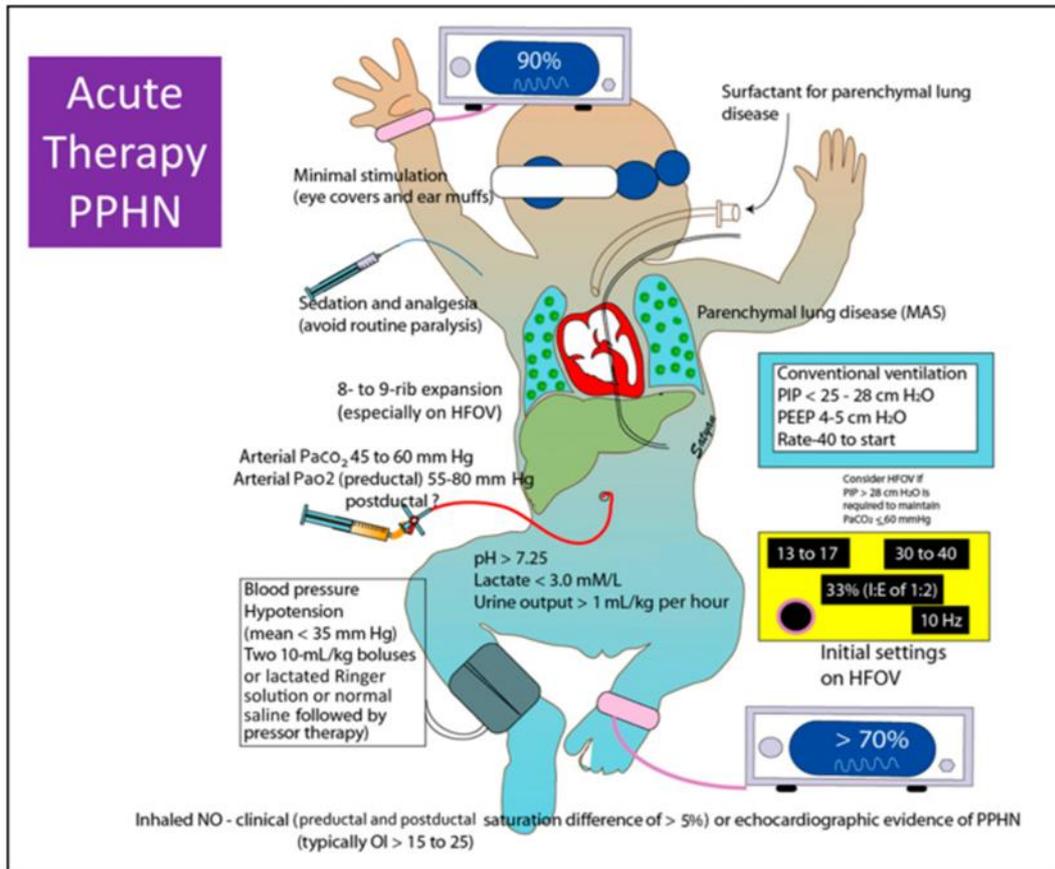
Figura 1. Ilustración de la Vía del Óxido Nítrico y de la Prostaciclina para la formación de GMPc (guanosin monofosfato cíclico) y AMPc (adenosin monofosfato cíclico) respectivamente.



La ON sintetasa endotelial (eNOS) produce óxido nítrico (NO), el cual difunde al endotelio del músculo liso y estimula la enzima guanilciclase soluble (sGC) que produce (GMPc). Las enzimas ciclooxigenasa (COX) y la prostaglandina sintetasa (PGIS) participan en la producción de prostaciclina (PGI2), la cual actúa como receptor en la célula del músculo liso y estimula la adenilciclase (AC) para producir (AMPc) inhibido por la enzima PDE3A. El GMPc es inactivado por la enzima PDE5. El AMPc y GMPc disminuyen las concentraciones de calcio iónico citosólico e induce la relajación de las células del músculo liso causando vasodilatación de la arteria pulmonar.

Tomada de HRF and PPHN in term and late preterm neonates S Lakshminrusimha et al. Journal of Perinatology (2016), S12 – S19 doi:10.1038/jp.2016

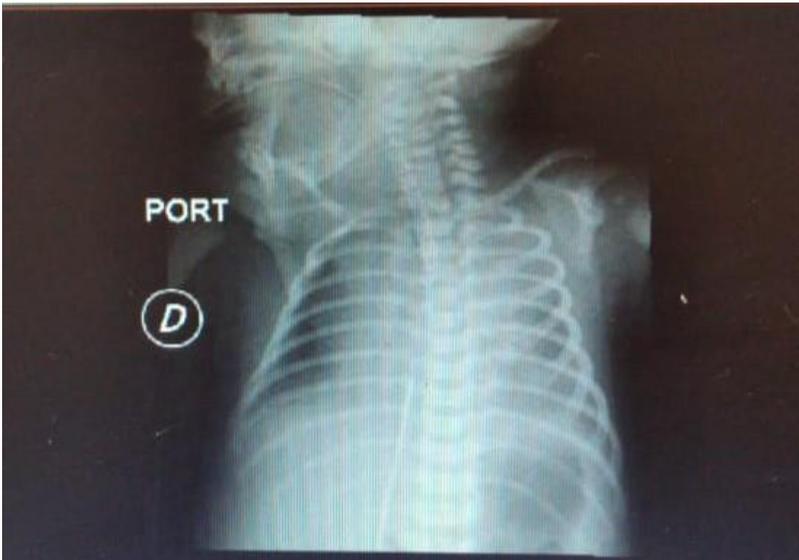
Figura 2. Manejo de la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido



Mínima estimulación visual, táctil y auditiva; sedo-analgésia, saturación de oxígeno preductal alrededor de 90%, saturación postductal >70%, adecuado reclutamiento pulmonar, gases arteriales cercanos a valores normales .

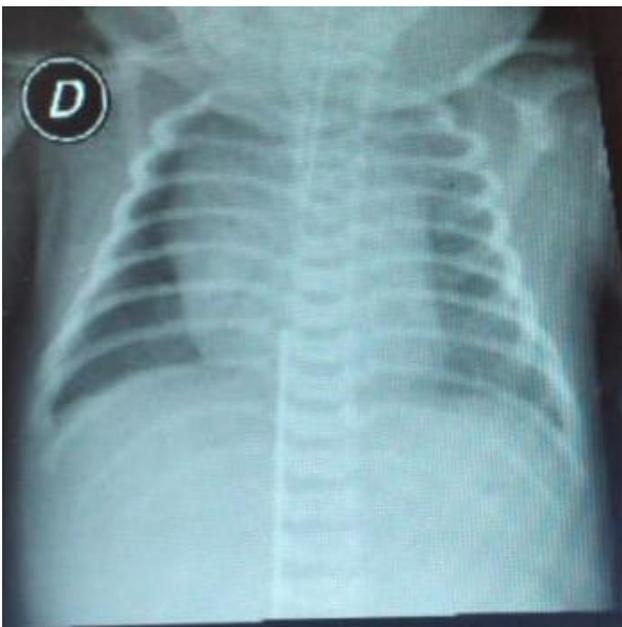
Tomado de Lakshminrusimha S, Keszler, M: Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. NeoReviews 2015; 16 (12): e680(40)

Radiografía de tórax del 18/ 4 post intubación.



Pulmón insuflado. Adecuado posicionamiento del tubo orotraqueal y presencia de densidad heterogénea en campo pulmonar derecho.

Radiografía de tórax del 19/4 10 am pre-VAFO



Presencia de densidad heterogénea en ambos campos pulmonares.

Radiografía de tórax del 19/4 a las 9 pm



Control posterior a inicio de VAFO y NOi. Se identifican 8 espacios intercostales. Presencia de radiopacidad en ambos vértices pulmonares.

Gráfico 1

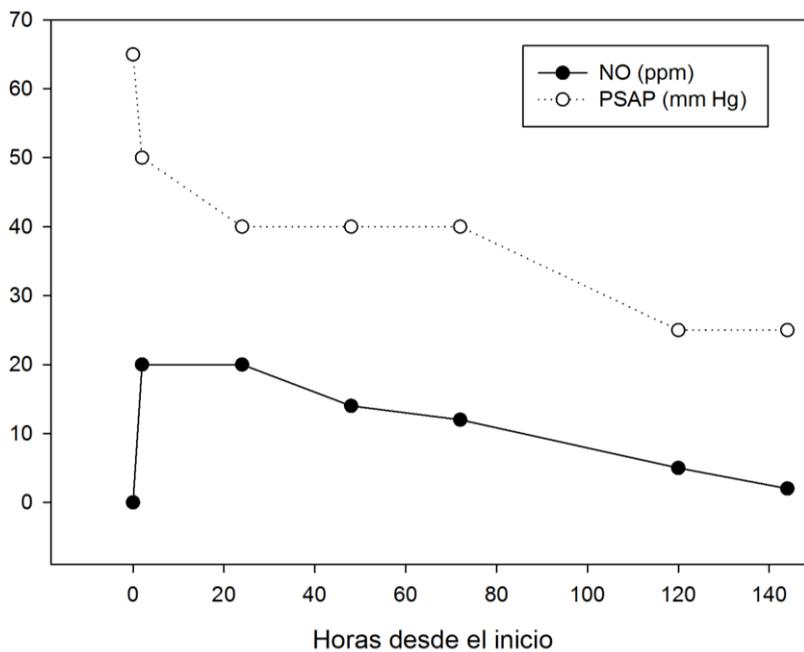


Gráfico 2

