

Efecto del óxido nítrico, la postura en prono y la administración de surfactante en niños con enfermedad pulmonar hipoxémica

J. López-Herce Cid, E. García Sánchez, C. García Sanz, M. Rupérez Lucas, A. Alcaraz Romero y A. Carrillo Álvarez

Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Objetivo

Analizar la respuesta al tratamiento con la postura en prono, el óxido nítrico (NO) y la administración de surfactante en niños con enfermedad pulmonar hipoxémica.

Pacientes y métodos

Se realizó un análisis del efecto de la postura en prono, el NO y el surfactante en niños críticamente enfermos con enfermedad pulmonar e hipoxemia refractaria al tratamiento convencional. Se estudiaron la presión arterial de oxígeno (PaO₂), saturación de hemoglobina, relación PaO₂/FiO₂, índice de oxigenación (IO), y presión parcial arterial de anhídrido carbónico (PaCO₂), antes y tras la administración de cada uno de los tratamientos, así como la evolución clínica posterior. Se consideró una respuesta positiva cuando la relación PaO₂/FiO₂ aumentó más del 20%.

Resultados

Se estudiaron 90 tratamientos en 56 pacientes: 55 pacientes recibieron NO, 18 postura en prono y 17 surfactante. Los 3 tratamientos produjeron una mejoría significativa en la oxigenación. La relación PaO₂/FiO₂ experimentó un incremento medio del 35% con el NO, el 33% con el prono, y el 50% con el surfactante. El descenso medio del IO fue del 22% con el NO, el 24% con el prono, y el 17% con el surfactante. Se consideraron respondedores el 71% de los tratados con NO, el 61% de los tratados con prono y el 64% de los que recibieron surfactante. La PaCO₂ disminuyó ligeramente con los 3 tratamientos (disminución media, 2,5 mmHg con el NO; 4,7 mmHg con el prono, y 5,1 mmHg con el surfactante).

Conclusiones

La posición en prono, el NO y el surfactante mejoran la oxigenación en algunos niños con enfermedad pulmonar hipoxémica.

Palabras clave:

Óxido nítrico. Surfactante. Postura en prono. Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Cuidados intensivos. Niños críticamente enfermos.

EFFECTS OF PRONE POSITION, INHALED NITRIC OXIDE AND SURFACTANT IN CHILDREN WITH HYPOXEMIC PULMONARY DISEASE

Objective

To analyze the therapeutic response to prone position, inhaled nitric oxide (NO) and surfactant in children with hypoxemic pulmonary disease.

Patients and methods

We studied the effect of prone position, NO, and surfactant in critically ill children with acute hypoxemic pulmonary disease unresponsive to conventional therapy. We analyzed PaO₂, SatO₂, the PaO₂/FiO₂ ratio, oxygenation index and PaCO₂ before and after each treatment, as well as the subsequent clinical course. An increase of more than 20% in the PaO₂/FiO₂ ratio was considered a positive response.

Results

Ninety treatments were administered in 56 patients: 55 patients were treated with NO, 18 with prone position and 17 with surfactant. All three treatments substantially improved oxygenation. The mean increase in the PaO₂/FiO₂ ratio was 35% with nitric oxide, 33% with prone position and 50% with surfactant. The mean decrease in oxygenation index was 22% with nitric oxide, 24% with prone position and 17% with surfactant. Seventy-one percent of patients treated with NO, 61% of patients treated with prone position, and 64% of patients who received surfactant were responders. The three treatments produced a slight decrease in PaCO₂ (2.5 mmHg with nitric oxide, 4.7 mmHg with prone position and 5.1 mmHg with surfactant).

Correspondencia: Dr. J. López-Herce Cid.
Arzobispo Morcillo, 52, 9º C. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: pielvi@eresmas.net

Recibido en julio de 2002.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2002.

Conclusions

Inhaled NO, prone position and surfactant improve oxygenation in some children with hypoxic pulmonary disease.

Key words:

Prone position. Nitric oxide. Surfactant. Acute respiratory distress syndrome. Intensive care. Critically ill children.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar hipoxémica, por lesión pulmonar directa o secundaria a una enfermedad sistémica, es una enfermedad con una importante morbimortalidad^{1,2}. En los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias de ventilación mecánica, como la hipercapnia permisiva³, la ventilación con volúmenes bajos⁴, la ventilación con el pulmón abierto⁵, la ventilación de alta frecuencia⁶ y la ventilación líquida parcial⁷, y tratamientos complementarios como el NO, surfactante y posición en prono, que intentan mejorar la oxigenación del paciente, disminuir el daño asociado a la ventilación mecánica y permitir la recuperación del daño pulmonar.

En el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se produce una deficiencia cuantitativa y cualitativa del surfactante⁸, que se relaciona con la intensidad de la alteración pulmonar funcional y que mejora tras la administración de surfactante exógeno^{9,10}. En los pacientes con SDRA, la afectación pulmonar no es homogénea, y coexisten alvéolos bien ventilados con otros con edema o atelectasias. En estos pacientes, el NO inhalado sólo llega a los alvéolos bien ventilados produciendo una vasodilatación de las arterias que los irrigan y redistribuyendo el flujo sanguíneo pulmonar desde las áreas dañadas no ventiladas a las áreas sanas bien ventiladas. Esta redistribución del flujo sanguíneo disminuye el cortocircuito intrapulmonar y mejora la oxigenación^{11,12}. Por otra parte, en el SDRA las regiones posteriores y basales del pulmón están peor ventiladas debido fundamentalmente al efecto de la gravedad y al cambiar la postura del paciente de supino a prono se consigue mejorar la oxigenación^{13,14}.

Existen bastantes trabajos que han analizado la eficacia y el efecto sobre la mortalidad de cada uno de estos tratamientos complementarios en pacientes adultos críticamente enfermos^{9,15-18}. Sin embargo, la experiencia en niños es menor¹⁹⁻²³ y no hay estudios que hayan comparado la eficacia de estas medidas. El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar el efecto de la administración de NO inhalado, la postura en prono y la administración de surfactante intratraqueal en niños críticamente enfermos con enfermedad pulmonar hipoxémica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Entre octubre de 1993 y julio de 2001 se recogieron los datos de forma prospectiva de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, que recibieron tratamiento con posición en prono, NO inhalado o

administración de surfactante. De ellos, se analizaron los que presentaban enfermedad pulmonar hipoxémica refractaria a tratamiento convencional, definida como la patología pulmonar unilateral o bilateral, de origen pulmonar o sistémico, con relación presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) menor de 200, que no mejoraba con modificación de la asistencia respiratoria durante al menos 6 h. Se descartaron los pacientes con hipoxemia secundaria a cardiopatía cianógena, hipertensión pulmonar y edema pulmonar de origen cardiogénico. Antes de aplicar estos tratamientos se intentó modificar la asistencia respiratoria mediante variaciones de la modalidad ventilatoria (volumen controlado, presión controlada, ventilación mandatoria intermitente sincronizada o volumen controlado regulado por presión), de la presión al final de la espiración (PEEP), y de la relación inspiración-espiración, teniendo como objetivo mantener una PaO_2 superior a 50-60 mmHg y una saturación de oxígeno (SatO_2) mayor de 90%, y permitiendo una hipercapnia progresiva hasta presión parcial arterial de anhídrico carbónico (PaCO_2) de 75 a 100 mmHg, siempre que el pH fuera superior a 7,15-7,20.

El NO se administró con bombonas de NO a concentraciones de 200 a 400 ppm (Argón) o (Vadinal, Airliquide) a través de un caudalímetro de alta precisión con capacidad para regulación entre 0,1 y 1,5 l/min, o mediante un aparato que sincroniza la administración de NO con el ciclado del respirador (OPTINO®, Airliquide). El NO se conectó al asa inspiratoria del circuito del respirador a unos 20-25 cm de la conexión al tubo endotraqueal con una válvula unidireccional. Se realizó medición continua de la concentración de NO y dióxido de nitrógeno (NO_2) en el circuito respiratorio en la conexión en "y" al tubo endotraqueal mediante aparato de electroquímica (NOxBOX ®, Airliquide)²². Se realizó la determinación de metahemoglobinemia en sangre arterial mediante cooximetría, inicialmente cada 6 h y posteriormente al menos cada 24 h mientras duró la administración de NO. La administración de NO se inició a una concentración entre 2 y 5 ppm, subiendo 5 ppm cada 15-30 min hasta comprobar con qué concentración se alcanzaba la mejor oxigenación.

La posición en prono se realizó girando al paciente, previa sedación, administración de oxígeno al 100% y comprobación de la fijación de los catéteres vasculares y del tubo endotraqueal. Se colocaron sistemas de protección en hombros, caderas y tobillos. Se volvió a cambiar a supino si el paciente empeoraba en prono, si aparecían efectos secundarios importantes, y de forma programada cada 12 a 24 h para valorar el efecto sobre la oxigenación. Si el paciente mantenía igual oxigenación en supino que en prono se dejaba en supino y, si empeoraba en supino, se volvía a dejar en prono otras 12 a 24 h.

Se administró surfactante de origen porcino (Curosurf®), a través de una sonda introducida por el tubo endotraqueal lo más distal posible. La dosis del surfactante

TABLA 1. Características generales de los pacientes

	Óxido nítrico	Surfactante	Prono
Número	55	17	18
Edad media (meses)	45 ± 54,8	39,2 ± 58,2	27,2 ± 44,4
Rango de edad (meses)	0,5-192 (mediana, 22)	1-192 (mediana, 6)	1-168 (mediana, 6)
Género (varones)	31 (56,3%)	8 (47%)	9 (50%)
Diagnóstico principal			
Bronquiolitis	8	5	6
Sepsis	12	3	3
Bronconeumonía	23	6	9
Politrauma	2	1	—
Poscirugía	2	1	—
Broncodisplasia	4	1	—
Enfermedad oncológica	4	—	—

TABLA 2. Respuesta global al tratamiento

	Previo	Tratamiento	p
PaO ₂ (mmHg)	64,5 ± 21,3	87,4 ± 43,3	< 0,001
PaO ₂ /FiO ₂	77,6 ± 28,5	109,3 ± 53,1	< 0,001
SatO ₂ (%)	88,7 ± 9,4	92,5 ± 8,6	< 0,001
PaCO ₂ (mmHg)	52,1 ± 15,2	48,6 ± 15,7	0,002
Índice de oxigenación	27,1 ± 13,8	21,4 ± 14	< 0,001

FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂: presión parcial arterial de anhídrido carbónico; SatO₂: saturación de oxígeno en sangre arterial.

se dividió en dos alícuotas iguales, administrándose una hacia el lado derecho y otra hacia el izquierdo²⁰, intentando mantener la ventilación mecánica durante la administración. Nueve pacientes recibieron dosis de 50 mg/kg y 8 pacientes dosis de 150 a 200 mg/kg. La dosis se repitió con un intervalo de 6 a 24 h según la respuesta clínica, administrándose entre 1 y 6 dosis.

Recibieron sólo NO 26 pacientes, uno sólo surfactante, 13 NO y posición prono, 9 NO y surfactante, y 7 los 3 tratamientos. La indicación de usar uno de los 3 tratamientos y el orden de administración dependió del criterio clínico del médico responsable del paciente, aunque en la mayoría de los casos el orden de administración fue: en primer lugar administración NO, a continuación posición en prono y, en tercer lugar, administración de surfactante. Ningún paciente recibió ventilación de alta frecuencia por no estar disponible durante la realización del estudio en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

Todos los pacientes tenían monitorizada de forma continua la presión arterial mediante catéter intraarterial, la presión venosa central, y la saturación transcutánea de la hemoglobina mediante pulsioximetría. En cada paciente se recogieron datos epidemiológicos (edad, sexo, peso, diagnóstico), clínicos y analíticos (frecuencia cardíaca, presión arterial, presión venosa central, gasometría arterial, asistencia respiratoria, concentraciones de NO y NO₂, niveles de metahemoglobinemia), antes de la administración de cada uno de los tratamientos, a los 30 min, 1, 2, 4 y 6 h

de su inicio y posteriormente al menos cada 24 h mientras duró el tratamiento. Se intentó no modificar la asistencia respiratoria durante las primeras 2 h de administración de cada uno de los tratamientos, salvo que la situación clínica lo requiriera, para comprobar más claramente el efecto de éstos. Para valorar la respuesta al tratamiento se calcularon la relación PaO₂/FiO₂ y el índice de oxigenación (IO) (presión media en la vía aérea × FiO₂/PaO₂), considerándose una mejoría significativa en la oxigenación si la relación PaO₂/FiO₂ aumentaba más del 20% con respecto a la basal. También se recogieron los datos de la duración del tratamiento, el motivo de suspensión de éste, la evolución clínica, la mortalidad y la causa de la muerte, y los efectos secundarios del tratamiento (hipoxemia, hipotensión, bradicardia, arritmias, obstrucción del tubo endotraqueal, extubación accidental, edema facial, úlceras de decúbito, metahemoglobinemia).

El análisis estadístico de los resultados se realizó con el programa SPSS 9.0[®]. Se aplicó la prueba de la chi cuadrado (χ^2) para comparar las variables cualitativas y el análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas para estudiar los cambios de las diferentes variables respecto al tiempo. Se consideró como significativa una $p < 0,05$. Los resultados se expresan en porcentaje, medias y desviación estándar (DE), excepto cuando se especifica la mediana o el rango.

RESULTADOS

Se estudiaron 90 tratamientos (55 tratamientos con NO, 18 con postura en prono y 17 con surfactante) en 56 pacientes, 31 niños y 25 niñas de 45 ± 54,8 meses de edad, con enfermedad pulmonar hipoxémica. La tabla 1 recoge las características generales de los 56 pacientes y los principales diagnósticos divididos por grupos terapéuticos. Todos los niños presentaban una hipoxemia grave previa a la administración de cada uno de los tratamientos (relación PaO₂/FiO₂ de 79,9 ± 27,4 (límites, 24 a 195)²⁴. Cuando se analizaron todos los tratamientos de forma global se observó una mejoría significativa en los parámetros de oxigenación (PaO₂, relación PaO₂/FiO₂, e IO), y una ligera mejoría de la ventilación (PaCO₂). La tabla 2 recoge los

TABLA 3. Comparación de la respuesta al tratamiento en los niños con bronquiolitis, sepsis y bronconeumonía

	Bronquiolitis	Sepsis	Bronconeumonía
Número de pacientes	19	18	38
Aumento de PaO ₂ (mmHg)	8,5 ± 15,4	19,7 ± 19,3	37,3 ± 48
Aumento de PaO ₂ /FiO ₂	22,2 ± 25	22,9 ± 21,9	42,1 ± 46
Porcentaje de aumento de PaO ₂ /FiO ₂	25,9 ± 34,9	27,4 ± 23,9	50,5 ± 49,9
Disminución del índice de oxigenación	0,3 ± 11,5	5,6 ± 5	6,1 ± 6,7
Aumento de SatO ₂ (%)	1,2 ± 2,2	2,5 ± 3,3	4,5 ± 6,4
Disminución de PaCO ₂ (mmHg)	4,3 ± 13,2	1 ± 11,3	4,5 ± 10
Efectividad (%)	55,6%	66,7%	73,7%

Aumento de PaO₂: bronconeumonía superior a sepsis (p = 0,01), y a bronquiolitis (p = 0,01); aumento de PaO₂/FiO₂: bronconeumonía superior a sepsis (p = 0,05); porcentaje de aumento de PaO₂/FiO₂: bronconeumonía superior a sepsis (p = 0,03); aumento de saturación de O₂: sepsis superior a bronquiolitis (p = 0,04); disminución de índice de oxigenación: bronconeumonía superior a bronquiolitis; (p = 0,02); sepsis superior a bronquiolitis; porcentaje de pacientes con respuesta positiva: bronconeumonía superior a bronquiolitis (p = 0,04). FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂: presión parcial arterial de anhídrico carbónico; SatO₂: saturación de oxígeno en sangre arterial.

parámetros globales de oxigenación y ventilación de los 90 casos antes y después del tratamiento. El porcentaje medio de mejoría de la relación PaO₂/FiO₂ fue de 38,7 ± 40,4% y el del IO del 21,6 ± 25,8%, lográndose en el 68% de los tratamientos un aumento de la relación PaO₂/FiO₂ mayor del 20% (respuesta positiva). Los niños con bronconeumonía presentaron una mejor respuesta al tratamiento que los diagnosticados de bronquiolitis o sepsis (tabla 3). Fallecieron 20 pacientes, lo que supone una mortalidad del 35,7%.

Cuando se analizaron los 3 tratamientos por separado se observó que la situación previa al tratamiento era similar en los 3 grupos, excepto en el IO, que era significativamente mayor en los pacientes que recibieron surfactante, y la PaCO₂ (tabla 4). Con los 3 tratamientos se consiguió una mejoría significativa de todos los parámetros de oxigenación (PaO₂, relación PaO₂/FiO₂, saturación de hemoglobina e IO) (tabla 4) (figs. 1 a 4). En el 70,3% de los pacientes tratados con NO, el 64,7% de los tratados con surfactante y el 61,1% de los tratados con prono la PaO₂/FiO₂ aumentó más del 20% (respuesta positiva). En otro 12,7% de los pacientes tratados con NO, el 23% de los que recibieron con surfactante y el 16,6% de los colocados en prono se objetivó una mejoría parcial (aumento de la relación PaO₂/FiO₂ entre el 10 y el 20%). La ventilación mejoró ligeramente con los 3 tratamientos, aunque con el NO la disminución de PaCO₂ no alcanzó significación estadística (fig. 5). Cuando se compararon los 3 tratamientos no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros de oxigenación y ventilación estudiados, excepto en el descenso absoluto del IO que fue mayor con el surfactante que con el NO (tabla 4). Cuando se estudiaron de forma separada los pacientes que recibieron prono y NO, surfactante y NO, o los 3 tratamientos tampoco encontramos diferencias significativas en la respuesta a cada uno de ellos. De los 7 pacientes que recibieron los 3 tratamientos, 3 respondieron a la posición en prono, 4 a surfactante y 6 a NO. Dos niños

TABLA 4. Comparación de la efectividad de los tres tratamientos

	Óxido nítrico	Surfactante	Prono
Número de pacientes	55	17	18
Aumento de PaO ₂	21,6 ± 16	32,8 ± 44,1	31,4 ± 53,8
Aumento de PaO ₂ /FiO ₂	29,2 ± 29,6	36,5 ± 52,3	32,2 ± 37,6
Porcentaje de aumento de PaO ₂ /FiO ₂	35,8 ± 32,2	50 ± 66,9	33,2 ± 27,3
Disminución del índice de oxigenación	5,1 ± 7,2	7,3 ± 11,7	4,8 ± 5,4
Porcentaje de disminución del índice de oxigenación	22,2 ± 22,9	17,1 ± 36,3	24,7 ± 21,9
Aumento de SatO ₂	3,9 ± 7,8	4,1 ± 3,7	2,4 ± 5,1
Disminución de PaCO ₂	2,5 ± 11,2	5,1 ± 10	4,7 ± 7,8

PaCO₂ previa: surfactante mayor que óxido nítrico (p = 0,04). Índice de oxigenación previo: surfactante mayor que óxido nítrico (p = 0,01); surfactante mayor que prono (p = 0,03). Índice de oxigenación tras el tratamiento: surfactante mayor que óxido nítrico (p = 0,04). FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂: presión parcial arterial de anhídrico carbónico; SatO₂: saturación de oxígeno en sangre arterial.

respondieron a los 3 tratamientos, 2 a surfactante y NO, uno a prono y NO, otro sólo a NO, y el último a ninguno de los tres. No encontramos ningún factor que pudiera predecir la respuesta a ninguno de los tratamientos.

La respuesta terapéutica fue rápida, y alcanzó su máxima a la hora de su inicio con los 3 tratamientos, sin diferencias entre ellos. La concentración media de NO fue de 10,1 ± 5,6 ppm (mediana 8), con una concentración máxima de 15 ± 5,9 ppm (mediana, 15). La concentración media de NO₂ fue de 0,3 ± 0,3 ppm, sin superar en ningún paciente las 0,8 ppm. El tratamiento con NO se mantuvo durante 7,9 ± 10,6 días (mediana, 5 días). En una niña que recibía tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol y NO, se produjo una metahemoglobinemia de 11,2% que disminuyó lentamente al suspender el NO²⁵. En el 2,6% de los pacientes al retirar el NO se produjo una hipoxemia de rebote, que requirió la reintroducción del mismo y posteriormente una retirada más lenta. Los

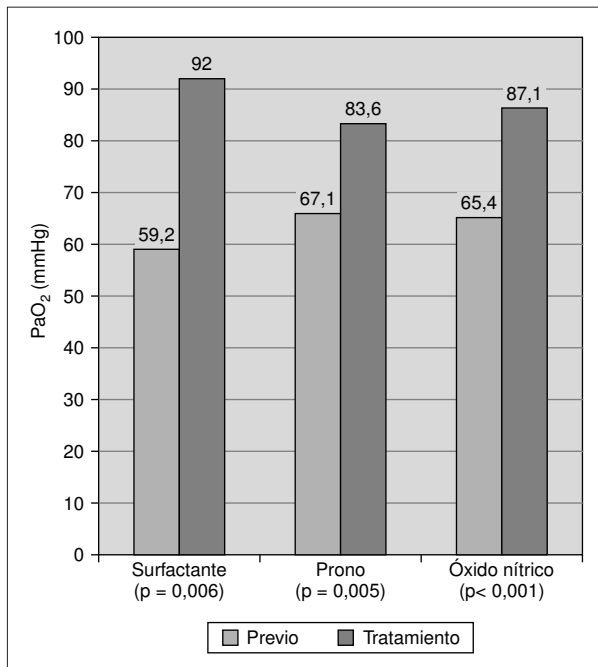


Figura 1. Evolución de la presión arterial de oxígeno (PaO_2) tras el tratamiento con surfactante, óxido nítrico y posición en prono.

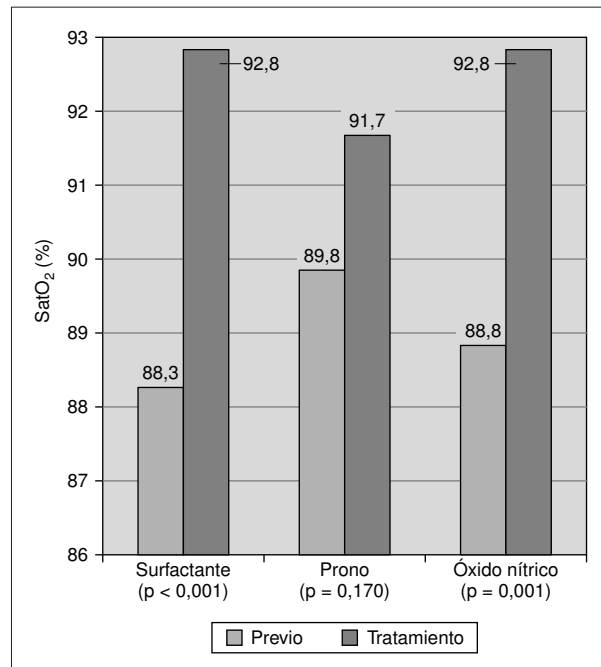


Figura 3. Evolución de la saturación de hemoglobina tras el tratamiento con surfactante, óxido nítrico y posición en prono.

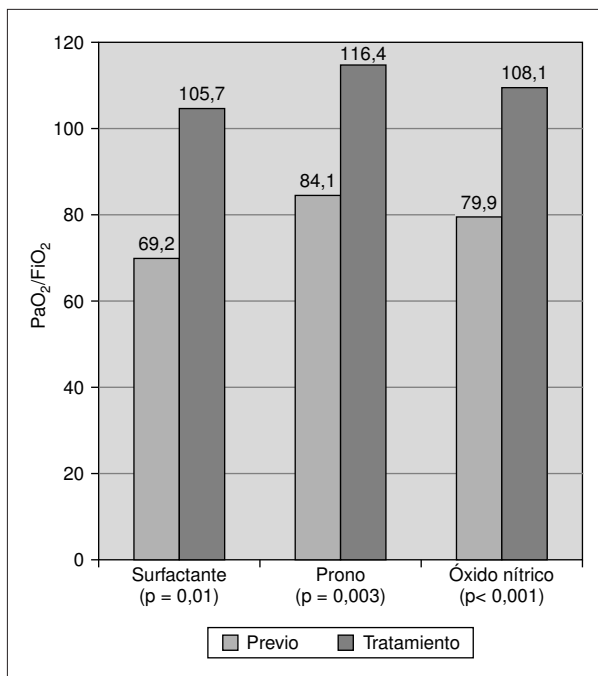


Figura 2. Evolución de la PaO_2/FiO_2 tras el tratamiento con surfactante, óxido nítrico y posición en prono.

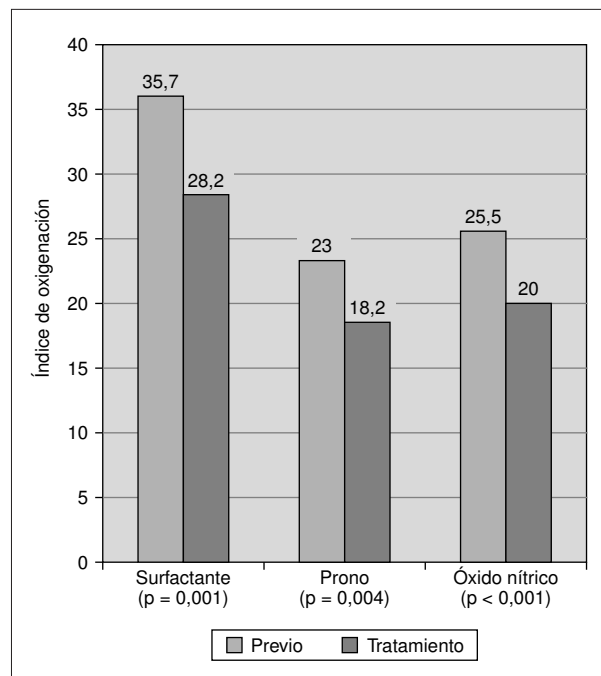


Figura 4. Evolución del índice de oxigenación tras el tratamiento con surfactante, óxido nítrico y posición en prono.

efectos secundarios producidos por surfactante fueron: hipoxemia transitoria en 5 pacientes, bradicardia en dos y neumotórax en uno. La postura en prono se mantuvo $4,7 \pm 5$ días, mediana, 3,5 días. Dos pacientes presentaron

hipoxemia tras el cambio de postura a prono, uno bradicardia y otro neumotórax. En un paciente de cada grupo terapéutico se tuvo que suspender el tratamiento por los efectos secundarios producidos.

Fallecieron 20 pacientes, el 36,3% de los que recibieron NO, el 35,2% de los tratados con surfactante y el 22,2% de los colocados en posición en prono. Las causas de fallecimiento en cada grupo terapéutico se reflejan en la tabla 5. Cuando se analizó la supervivencia con respecto a la respuesta a cada uno de los tratamientos, los pacientes supervivientes tuvieron una mejor respuesta que los que fallecieron, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística (tabla 6).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos que los tres tratamientos, NO, surfactante y posición en prono produjeron una mejoría moderada en la oxigenación en el 60-70% de los niños tratados. Este porcentaje de respuesta coincide con los referidos previamente, tanto en estudios en adultos^{12,14-18}, como en niños^{16,19-23}. Aunque los 3 tratamientos también mejoraron ligeramente la ventilación, este cambio no fue clínicamente significativo.

El NO es el vasodilatador endógeno más importante¹¹, y desde su introducción terapéutica hace más de 10 años ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la hipertensión pulmonar²⁶. En 1993, Rossaint et al²⁷ publicaron que la administración de NO mejoraba la oxigenación en los pacientes SDRA, y varios estudios posteriores en adultos^{12,16,17} y niños^{16,21,22} han confirmado estos datos. Una de las ventajas del NO es que la mejoría en la oxigenación aparece rápidamente, por lo general en pocos minutos, es reproducible y no presenta taquifilaxia a lo largo de toda la evolución. En nuestro estudio la dosis que consiguió una mejor oxigenación fue de 10 ppm, datos que coinciden con lo referido en la literatura^{14,15,20-22,25}. También se ha observado que el NO tiene un efecto aditivo cuando se une a otros tratamientos como la postura en prono, la ventilación de alta frecuencia y la almitrina^{28,29}. El NO es sencillo de administrar y produce escasos efectos secundarios. En nuestro estudio sólo se produjo metahemoglobinemia en un caso²⁵, y la hipoxemia de rebote que ocurrió en algunos pacientes al retirar el NO, desapareció al reiniciar el NO, pudiéndose retirarlo posteriormente con un descenso más lento³⁰. Sin embargo, estudios controlados en adultos con SDRA no han encontrado que el NO disminuya la mortalidad, ni la duración de la ventilación mecánica^{12,16,17}. La razón más probable de este hecho es que el NO no ayuda a curar la enfermedad pulmonar y difícilmente una medida terapéutica que sólo actúa sobre la oxigenación puede mejorar el pronóstico de una enfermedad frecuentemente multisistémica como el SDRA, ya que la mayor parte de los pacientes con SDRA no fallecen por la insuficiencia respiratoria. Sin embargo, este hecho no quiere decir que el NO no sea efectivo, ya que permite mejorar la oxigenación tisular y disminuir la necesidad de oxigenoterapia, y puede contribuir junto a otras medidas a la mejoría del pronóstico^{12,31}.

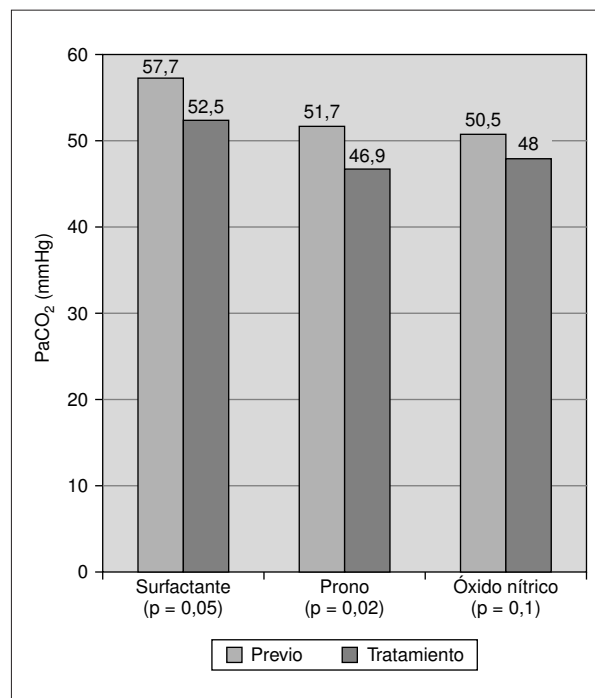


Figura 5. Evolución de la PaCO₂ tras el tratamiento con surfactante, óxido nítrico y posición en prono.

TABLA 5. Mortalidad y causa de fallecimiento

Mortalidad	Óxido nítrico	Surfactante	Prono
Número de muertes	20/55 (36,3%)	6/17 (35,2%)	4/18 (22,2%)
Causa de muerte			
Irreversibilidad de la enfermedad de base	7	3	2
Insuficiencia respiratoria refractaria	4	3	2
Fallo multiorgánico	4	–	–
Hemorragia pulmonar	2	–	–
Shock refractario	2	–	–
Muerte cerebral	1	–	–

TABLA 6. Respuesta al tratamiento de los pacientes supervivientes y fallecidos

	Supervivientes	Fallecidos	p
Aumento de PaO ₂ (mmHg)	27,2 ± 40,8	22,7 ± 26,4	0,8
Aumento de PaO ₂ /FiO ₂	33,9 ± 36,5	25,8 ± 35,6	0,1
Porcentaje de aumento de PaO ₂ /FiO ₂	43,2 ± 43,8	31,3 ± 36,3	0,1
Disminución del índice de oxigenación	6,3 ± 6,8	4 ± 9,9	0,9
Porcentaje de disminución del índice de oxigenación	14,5 ± 28,8	25,2 ± 23,6	0,09
Aumento de SatO ₂ (%)	4 ± 5,6	3 ± 8,6	0,9
Disminución de PaCO ₂ (mmHg)	3,9 ± 11,5	2,5 ± 7,7	0,6
Efectividad (%)	71,1	60	0,2

FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂: presión parcial arterial de anhídrido carbónico; SatO₂: saturación de oxígeno en sangre arterial.

El surfactante ha demostrado claramente su utilidad en el tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina en el recién nacido prematuro en el que existe una disminución de la síntesis³², siendo el surfactante natural más eficaz que el sintético³³. En el SDRA se produce una alteración del surfactante debido a su inactivación por proteínas plasmáticas que pasan al alvéolo, a inhibición o lesión de las proteínas y fosfolípidos del surfactante por mediadores de inflamación, a incorporación del surfactante en las membranas hialinas, a alteración de la síntesis, almacenamiento y liberación del surfactante por daño de los neumocitos tipo II, y a pérdida del surfactante debido a la ventilación mecánica^{8,9}. Esta alteración del surfactante interviene en la fisiopatología de la insuficiencia respiratoria en el SDRA, produciendo una disminución de la distensibilidad pulmonar, una reducción de la capacidad funcional residual y favoreciendo la formación de atelectasias y de edema pulmonar^{8,9}. A pesar de ello, los resultados de los estudios clínicos con administración de surfactante en el SDRA son contradictorios. Existen 2 estudios controlados en adultos^{10,15}; en uno de ellos no se observó mejoría de la función respiratoria ni de la mortalidad con administración de surfactante sintético en aerosol¹⁵, mientras que en el segundo, en el que se administró surfactante bovino mediante instilación directa, los pacientes tratados precisaron menos FiO_2 y su mortalidad (19%), fue menor que la de los pacientes del grupo control (43%), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,07$)¹⁰. En niños con SDRA, algunos trabajos no controlados han encontrado que la administración de surfactante en dosis que varían entre 50 y 200 mg/kg produce una mejoría en la oxigenación^{19,20}, y que los pacientes con SDRA secundario a enfermedad pulmonar responden mejor que los que sufren un SDRA de origen sistémico¹⁹. Las ventajas del surfactante son que su efecto es rápido, que actúa sobre uno de las alteraciones fisiopatológicas del SDRA, y que sus efectos secundarios son escasos y transitorios. Los más frecuentes son la aparición de hipoxemia y bradicardia transitoria tras la administración del surfactante, tal como ocurrió en alguno de nuestros pacientes. Sin embargo, el mayor inconveniente para el uso del surfactante en la enfermedad pulmonar hipoxémica es su elevado precio, que puede hacer prohibitivo su uso en niños mayores. En nuestra experiencia, el surfactante es un fármaco que tiene un porcentaje de respuesta variable en niños con enfermedad pulmonar hipoxémica, con un efecto no predecible y en muchos casos moderado y transitorio, aunque algunos pacientes que responden lo hacen de forma espectacular. Esto hace que, en la práctica, sólo se utilice de forma tardía en pacientes que no responden a otros tratamientos.

Aunque ya en 1976 se refirió que la postura en prono mejoraba la oxigenación de los pacientes con enfermedad pulmonar³⁴, sólo en la última década se ha dedicado una atención adecuada a esta medida terapéutica³⁵. Varios es-

tudios en adultos han encontrado que la postura en prono consigue una mejoría de la oxigenación en el 60 a 70% de los pacientes^{36,37}, porcentaje similar al observado en nuestro estudio, y al referido en los pocos estudios existentes en niños^{23,38}. Recientemente, se ha publicado un estudio controlado multicéntrico en pacientes adultos con SDRA, en el que se encontró que la posición en prono producía una mejoría de la oxigenación, pero sin modificación de la mortalidad¹⁸. El mecanismo por el que actúa la posición en prono no está claro, habiéndose sugerido una mejoría de la relación ventilación-perfusión, un aumento en el volumen pulmonar espiratorio final, una disminución de la compresión del corazón sobre los pulmones y una mejoría de la distensibilidad pulmonar³⁵. Además, algún estudio experimental ha demostrado un efecto protector contra el daño inducido por la ventilación mecánica³⁹. Las principales complicaciones de la posición en prono son la pérdida de catéteres arteriales y venosos, tubos endotraqueales y sondas de alimentación. Otros efectos secundarios son alteraciones hemodinámicas, lesiones cutáneas y oculares, e hipoxemia transitoria y aumento de neumotórax, como ocurrió en uno de nuestros pacientes³⁵.

En nuestro estudio, al igual que lo referido en la bibliografía, no hemos encontrado ningún factor que ayude a predecir la respuesta a ninguno de los tratamientos³⁵, aunque los niños con bronconeumonía presentaron una mejor respuesta al tratamiento que los que tenían bronquiolitis o sepsis. También los pacientes que sobrevivieron presentaron una mejor respuesta al tratamiento que los que fallecieron, aunque las diferencias no fueron significativas, coincidiendo con lo encontrado en estudios previos^{20,40}.

Cuando comparamos la respuesta a cada uno de los tratamientos, encontramos que los tres consiguieron una mejoría parecida en la oxigenación, aunque este dato debe ser valorado con prudencia, ya que la indicación y el momento de administrar uno u otro tratamiento dependió del criterio del médico que atendía al paciente. Por lo tanto, es posible que aunque nuestros resultados muestran que la mejoría conseguida en la oxigenación sea similar, este hecho pueda estar influido, por ejemplo, porque la administración del surfactante se hizo, en general, en una fase más tardía de la enfermedad. Tampoco hemos podido valorar con fiabilidad si el efecto combinado de 2 tratamientos es superior al de cada uno por separado, a pesar de que una gran parte de pacientes en que se utilizaron 2 o 3 tratamientos respondieron de forma positiva a cada uno de ellos. Estos datos coinciden con lo referido en otros estudios en adultos^{28,29}.

La mortalidad en nuestro estudio es similar a la referida en otros estudios en adultos y niños con SDRA^{1,2,4}, sobre todo teniendo en cuenta que nuestros pacientes son una muestra seleccionada de los pacientes que no mejoraban con ventilación mecánica convencional. De nuestro estudio no podemos sacar conclusiones sobre el efecto de estos tratamientos sobre la mortalidad, ya que no hemos incluido

un grupo control; sin embargo, pensamos que éste no debe ser el único objetivo para valorar la eficacia del tratamiento, sino la mejoría de la oxigenación, ya que pocos pacientes fallecen de insuficiencia respiratoria refractaria.

Concluimos que el NO, la posición en prono y el surfactante producen un aumento moderado de la oxigenación, en los niños con enfermedad pulmonar hipoxémica y una ligera mejoría de la ventilación. Son necesarios estudios prospectivos que analicen si la utilización concomitante y precoz de las tres medidas puede ser más eficaz que la de cada una de las anteriores por separado.

Agradecimientos

A las enfermeras y médicos de la Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos por su colaboración en la realización del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
- Martino Alba R, Pfenninger J, Bachmann DC, Minder C, Wagner B. Cambios en la epidemiología del síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños. *An Esp Pediatr* 1999;50:566-70.
- Bigatello LM, Patroniti N, Sangalli F. Permissive hypercapnia. *Curr Opin Crit Care Med* 2001;7:34-40.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
- Rimensberger PC, Cox PN, Frndova H, Bryan AC. The open lung small tidal volume ventilation: Concept recruitment and "optimal" positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 2001;27:1946-52.
- Arnold JH. High frequency ventilation in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1:93-9.
- Hirschl RB, Croce M, Gore D, Wiedemann H, Davis K, Zwischenberg R, et al. Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:781-7.
- Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:218-33.
- Creuwels LA, Van Golde LM, Haagsman HP. The pulmonary surfactant system: Biochemical and clinical aspects. *Lung* 1997;175:1-39.
- Gregory TJ, Steinberg KP, Spragg RG, Gadek JE, Hyers TM, Longmore WJ, et al. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1309-15.
- López-Herce J, Carrillo A, Alcaraz A. Óxido nítrico: alteraciones en patología humana y utilidad terapéutica en el tratamiento de la enfermedad pulmonar en la infancia. *An Esp Pediatr* 1994;41:293-308.
- Klinger JR. Inhaled nitric oxide in ARDS. *Crit Care Clin* 2002;18:45-68.
- Gattinoni L, Presenti A, Torresin A. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. *J Thorac Imaging* 1986;1:25-30.
- Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:1977-85.
- Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wiedeman HP, Artigas A, et al. For the Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1417-21.
- Sockol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002787.
- Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenquist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: Results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med* 1999;25:911-9.
- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568-73.
- Willson DF, Zaritsky A, Bauman LA, Dockery K, James RL, Conrad D, et al. Instillation of calf's lung surfactant extract (Infasurf) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 1999;27:188-95.
- Lopez-Herce J, De Lucas N, Carrillo A, Bustinza A, Moral R. Surfactant treatment for acute respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1999;80:248-52.
- Day RW, Guarin M, Lynch JM, Vernon DD, Dean JM. Inhaled nitric oxide in children with severe lung disease: Results of acute and prolonged therapy with two concentrations. *Crit Care Med* 1996;24:215-21.
- López-Herce J, Cueto E, Carrillo A, Vázquez P, Bustinza A, Moral R. Respuesta aguda a la administración de óxido nítrico en niños. *An Esp Pediatr* 1997;46:581-6.
- Curley MA, Thompson JE, Arnold JH. The effects of early and repeated prone positioning in pediatric patients with acute lung injury. *Chest* 2000;118:156-63.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The Consensus Committee. Report of the American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994;20:225-32.
- Lopez A, Bernardo B, Lopez-Herce J, Cristina AI, Carrillo A. Methaemoglobinaemia secondary to treatment with trimethoprim and sulphamethoxazole associated with inhaled nitric oxide. *Acta Paediatr* 1999;88:915-8.
- Clark RH, Kueser ThJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000;342:469-74.
- Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.
- Gillart T, Bazin JE, Cosserant B, Guelon D, Aigouy L, Mansoor O, et al. Combined nitric oxide inhalation, prone positioning and almitrine infusion improve oxygenation in severe ARDS. *Can J Anaesth* 1998;45:402-9.
- Varkul MD, Stewart TE, Lapinsky SE, Ferguson ND, Mehta S. Successful use of combined high-frequency oscillatory ventilation, inhaled nitric oxide, and prone positioning in the acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2001;95:797-9.
- Cueto E, Lopez-Herce J, Sanchez A, Carrillo A. Life-Threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in children. *Acta Paediatr* 1997;86:1337-9.
- Zapol WM. Nitric oxide inhalation in acute respiratory distress syndrome: It works, but can we prove it? *Crit Care Med* 1998;26:2-3.
- Collaborative European Multicenter Study Group Surfactant Replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: An international randomized clinical trial. *Pediatrics* 1988;82:683-91.

33. Horbar JD, Wright LL, Soll RF, Wright EC, Fanaroff AA, Korones SB, et al. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993;123:757-66.
34. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1976;4:13-4.
35. Ward NS. Effects of prone position ventilation in ARDS: An evidence-based review of the literature. *Crit Care Clin* 2002;18:35-44.
36. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:387-93.
37. Pappert D, Rossaint R, Slama K, Grunning T, Falke KJ. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994;106:1511-6.
38. Murdoch IA, Storman MO. Improved arterial oxygenation in children with adult respiratory distress syndrome: The prone position. *Acta Paediatr* 1994;83:1043-6.
39. Broccard A, Shapiro RS, Schmitz LL, Adams AB, Nahum A, Marini JJ. Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med* 2000;28:295-303.
40. López-Herce J, Sánchez A, Carrillo A, Sancho L, Serriñá C, Cuesta P. Tratamiento con óxido nítrico en niños: evolución clínica, toxicidad y factores que influyen en la respuesta. *An Esp Pediatr* 1997;46:542-8.