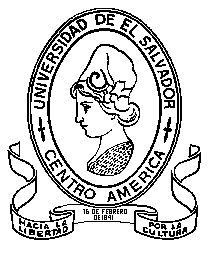
UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS

“BENJAMIN BLOOM”



SINDROME DE ASPIRACION DE MECONIO

Informe Final Presentado Por:

Dra. Fátima María Echeverría Cifuentes

Para optar al Titulo de Especialista en:

Medicina Pediátrica.

Asesor:

Dr. Heriberto Martínez

San Salvador, El Salvador, Noviembre 2010.

**INDICE**

CONTENIDO PÁGINAS

1. RESUMEN 1
2. INTRODUCCIÓN 4
3. OBJETIVO 9
4. MÉTODO Y METODOLOGÍA 10
5. Búsqueda Bibliográfica
6. Estrategia de búsqueda
7. CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE LOS 11

ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

1. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS 14
2. CONCLUSIONES 23
3. RECOMENDACIONES 25
4. BIBLIOGRAFÍA 26

ANEXOS

CUADROS RESUMEN DE LECTURA ANALIZADA 28

**RESUMEN**

**Antecedentes:**

El síndrome de aspiración de meconio (SAM) puede causar dificultad respiratoria grave en el recién nacido, lo que se asocia a una alta morbilidad y mortalidad. La hipertensión pulmonar persistente secundaria a SAM también se asocia con alta mortalidad. El tratamiento sustitutivo con surfactantes demostró ser beneficioso para la prevención y el tratamiento, los corticosteroides pueden ser beneficiosos para el tratamiento de esta enfermedad por efecto de sus propiedades antiinflamatorias, aproximadamente el 30% de los pacientes no responden al óxido nítrico inhalado siendo un regulador endógeno importante del tono vascular, las altas concentraciones de fosfodiesterasas en la vasculatura pulmonar ha promovido el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa como el sildenafil y la asistencia respiratoria oscilatoria de alta frecuencia puede ser más efectiva en estos recién nacidos, comparada con la ventilación mecánica convencional.

**Objetivo:**

Obtener información actualizada sobre las opciones terapéuticas en neonatos con diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente secundario a síndrome de aspiración de meconio.

**Estrategia de búsqueda:**

Se realizó la búsqueda de referencias bibliográficas en Pubmed y Lilacs, se consultó material bibliográfico completo disponible en las bases de datos de Cochrane Library, Scielo, Freemedical journals. Se utilizaron las palabras clave "Meconium Aspiration Síndrome” “complications" “diagnosis" "persistent pulmonary hipertensión” ”prevention and control" "High-frequency oscillatory ventilation” Se seleccionó el material de 2000 a 2010, considerando calidad de la evidencia y originalidad. También se citan trabajos previos que se constituyeron en referentes del tema.

**Criterios de selección:**

Se incluyeron en el análisis los ensayos clínicos controlados aleatorizados que evaluaron a neonatos nacidos a término con diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente secundario a síndrome de aspiración de meconio con múltiples opciones terapéuticas.

**Resultados principales:**

Se encontraron 7 estudios que cumplieron con los criterios de selección. Dos estudios evaluaron el efecto de la administración de surfactante en el tratamiento de neonatos con SAM, el primero de los estudios comparo el manejo de la hipertensión pulmonar persistente con ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) y surfactante con un grupo control que fueron manejados con ventilación de alta frecuencia con flujo interrumpido, el grupo VAFO y surfactante tuvo menor número de horas con ventilación. En el siguiente estudio el surfactante no tuvo efecto significativo sobre la mortalidad (RR típico 0,98 [IC del 95%: 0,41b a 2,39]; DR típico 0,00 [IC del 95%: -0,05 a 0,05]), el surfactante redujo de forma estadísticamente significativa la duración de la estancia hospitalaria (diferencia de medias 8 días [IC del 95%: -14 a -3]).

Un estudio determinó si el tratamiento con esteroides disminuye la tasa de mortalidad, el resultado fue que no hubo una reducción significativa de la mortalidad [RR típico 0,95 (0,20; 4,58)], pero si hubo un ligero, pero significativo, incremento de la duración del tratamiento con oxígeno con el uso de los esteroides [DPP 30,0 horas (8,4; 51,6)].

Otro estudio evaluó la eficacia y la seguridad del sildenafil en el tratamiento de la HPPRN, el resultado sería que tiene un efecto altamente protector contra la mortalidad (RR 0,17; IC del 95%: 0,03; 1,09).

El estudio que comparó la ventilación de alta frecuencia oscilatoria versus la ventilación convencional disminuye la mortalidad y morbilidad del recién nacido, siendo el resultado, la mortalidad a los 28 días ocurrió en 1 de los 39 pacientes del grupo de ventilación de alta frecuencia oscilatoria y 2 de los 40 del grupo de ventilación convencional [RR 0,51 (0,05 a 5,43)].

Dos estudios utilizaron la terapéutica inhalatoria con óxido nítrico para examinar la eficacia y seguridad, reducir la mortalidad y la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (OCME), en el primer estudio la aplicación del óxido nítrico reduce las necesidades de ECMO, (diferencia de riesgos –0,1559; [IC 95% de –0,243 a –0,0688]). En el segundo estudio el tratamiento con óxido nítrico inhalatorio redujo la incidencia de muerte o necesidad de OMEC (riesgo relativo típico 0,65, [IC del 95%: 0,55 a 0,76]; diferencia de riesgo -0,20, [IC del 95%: -0,27 a -0,13])

**INTRODUCCION**

El nacimiento en sí mismo es un proceso agotador y es posible que los acontecimientos bioquímicos fetales puedan provocar la expulsión de meconio durante trabajo de parto o después de nacimiento. La aspiración perinatal de meconio puede resultar o contribuir al síndrome de la aspiración del líquido amniótico meconial representando una de las principales causas de muerte neonatal.

El término meconio, que denomina la materia fecal que se acumula en el colon fetal durante la gestación, deriva de la palabra griega *mekoni*, que significa jugo adormecedor u opio. La expulsión de meconio ocurre durante las primeras 24 a 48 horas posteriores al nacimiento. La expulsión de meconio fetal, que provoca la tinción del líquido amniótico, ocurre aproximadamente 14 % de los partos y está asociado a un aumento de trastornos respiratorios tales como: taquipnea, cianosis y reducción en la función pulmonar. Se observa una prevalencia mayor de síntomas asmáticos y reactividad bronquial anormal entre los sobrevivientes de este síndrome.

El pronóstico depende del grado de depresión respiratoria al nacimiento. El parto con meconio se asocia a una mayor mortalidad perinatal. El desarrollo neurológico es bueno en casos no complicados y sin enfermedades subyacentes, pero como los casos más severos se asocian a asfixia intrauterina y/o infección; el pronóstico neurológico depende de ello.

El síndrome de aspiración de meconio (SAM) se define como la presencia de dificultad respiratoria en un niño con líquido amniótico teñido de meconio sin otra causa que la justifique. Se ha propuesto una clasificación de severidad: 1) SAM leve cuando el neonato requiere FIO2 < 40% por menos de 48 horas; 2) SAM moderado si hay necesidad de FIO2 > 40% por mas de 48 horas sin patología de escape de aire; y 3) SAM grave cuando hay necesidad de ventilación asistida mas de 48 horas y se acompaña frecuentemente de hipertensión pulmonar persistente.

El síndrome de aspiración meconial es un trastorno respiratorio causado por la inhalación de meconio del líquido amniótico dentro del árbol bronquial**,** que puede ocurrir antes, durante o inmediatamente después del parto.

El síndrome de aspiración de meconio asociado a la aspiración de meconio en las vías aéreas fetales, ocurre en solo el 5 a 11 % de estos neonatos, siendo su presencia de mayor significancia en aquellas pacientes con patrones anormales de la frecuencia cardiaca fetal, asociado a un aumento de 4-5 veces el riesgo de que se presente meconio en el líquido amniótico. Este ocurre con mayor frecuencia en recién nacidos que son postmaduros y pequeños para la edad gestacional.

De los infantes que desarrollan síndrome de aspiración de meconio, el 4 % fallece, constituyendo el 2 % de todas las muertes perinatales. Los recién nacidos varones tienen una mayor predisposición a padecer síndrome de aspiración de meconio.

El 20 % a 23 % de los recién nacidos con líquido teñido de meconio presentan depresión respiratoria al nacer y son causados por procesos patológicos  intrauterinos como asfixia crónica e infección, esto conduce a la presencia de meconio en el líquido y a gasping en el recién nacido, produciendo hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, que es un síndrome de falla respiratoria aguda caracterizado por elevación sostenida de la resistencia vascular pulmonar después del nacimiento, que ocasiona cortocircuitos extra -pulmonares de derecha a izquierda de sangre no oxigenada a través del conducto arterioso (CA) y foramen oval (FO) con hipoxemia severa y acidosis secundarias.

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) o persistencia de la circulación fetal, fue descrita por primera vez por Gersony y colaboradores en 1969. Se desconoce la verdadera incidencia de esta patología, pero se reporta que ocurre en 0.5 a 1.5 casos por 1000 nacidos vivos en Estados Unidos de Norteamérica y Gran Bretaña, la mortalidad oscila de 10 a 50%, dependiendo de la fisiopatología de la causa desencadenante.

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido no debe ser considerada como una entidad nosológica única, ya que muchas enfermedades que tienen etiología diversa pueden causar por diferentes mecanismos elevación de la resistencia vascular pulmonar e hipertensión pulmonar (mala adaptación, muscularización excesiva, hipodesarrollo, obstrucción al flujo pulmonar). La hipertensión pulmonar puede ser idiopática o secundaria a SAM, neumonía, síndrome de distres respiratorio (SDR), sepsis. La identificación de la causa es importante para el tratamiento etiológico y ayuda a predecir el pronóstico.

Se puede considerar el uso de ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO) en pacientes que no responden a la ventilación convencional (VMC). A pesar de ello siguen existiendo complicaciones del uso de la ventilación mecánica, como los escapes aéreos y la displasia broncopulmonar y en algunas situaciones, ante patología respiratoria muy grave, puede hablarse de fracaso de la ventilación mecánica convencional (VMC) cuando no se consigue el adecuado recambio gaseoso o es necesario emplear presiones muy elevadas. Por este motivo, se siguen proponiendo métodos de ventilación alternativos, siendo uno de ellos la ventilación de alta frecuencia oscilatoria.

La ventilación de alta frecuencia oscilatoria es una modalidad ventilatoria que utiliza un volumen tidal (Vt) muy bajo, igual o inferior al espacio muerto (Vd) (<2.5 ml/Kg) y frecuencias muy superiores a las fisiológicas (>3 Hz/min) (1 Hz = 60 ciclos/min.) La repercusión hemodinámica del VAFO puede ser incluso inferior a la causada por la VMC (por los escasos cambios de volúmenes alveolares y menores presiones de pico y porque mejora la relación ventilación/perfusion al conseguir mantener abiertas mas unidades alveolares durante más tiempo) aun utilizando una presión media de la vía aérea (MAP) más alta que en VMC.

Es necesario no obstante la monitorización y vigilancia estricta del paciente en VAFO (frecuencia cardiaca normal, tensión arterial estable, buena oxigenación y ausencia de acidosis metabólica, relleno venocapilar adecuado) pues existe riesgo de disminución del retorno venoso y gasto cardíaco si se aplica una MAP excesiva y se produce sobredistensión alveolar.

La ventilación de alta frecuencia consigue una distribución mas uniforme del gas, depende más de la resistencia de las vías respiratorias principales y menos de la compliance alveolar. Si se utiliza una presión media (PM) en las vías aéreas excesivas y se produce una sobredistensión alveolar, o la situación previa del paciente es de hipotensión, existe el riesgo de disminución del retorno venoso y gasto cardiaco.

El óxido nítrico (ON) es un gas vasodilatador, selectivo al sistema pulmonar, por lo que mejora el proceso ventilación/perfusión. Es útil en los neonatos, en su primera semana de vida, que tienen insuficiencia respiratoria hipoxémica que precise de ventilación mecánica y con evidencia ecocardiográfica de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN); en estos niños se sugiere iniciar su manejo con ON a 20 ppm, si son neonatos de término o cerca de término, y a una dosis de 5 ppm en las siguientes 4 a 24 h. La duración del tratamiento usualmente es por cinco días. También se recomienda descontinuar el ON cuando el FIO2 sea < 60% y la PaO2 sea > 60 mmHg. Exposición prolongada a altas dosis de ON mayor de 40 ppm puede causar metahemoglobinemia y aumento del dióxido de nitrógeno. El reclutamiento pulmonar es vital para la eficacia del ON en presencia de HPP y severa enfermedad pulmonar, esto se logra usando la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO).

El propósito de este proceso de investigación documental es conocer el riesgo que tienen los recién nacidos con líquido amniótico meconial de desarrollar hipertensión pulmonar persistente secundario a síndrome de aspiración de meconio, determinando factores perinatales asociados a las complicaciones más frecuentes; asimismo la frecuencia por sexo y el índice de sobrevida relacionado con el desarrollo del Síndrome de Aspiración Meconial.

**OBJETIVO**

**Objetivo General:**

* Obtener información actualizada sobre las opciones terapéuticas en neonatos con diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente secundario a síndrome de aspiración de meconio.

**METODO Y METODOLOGIA**

a) Búsqueda bibliográfica:

* Pubmed
* Mesh
* Medline
* Journal
* The Cochrane
* Hinari
* Scielo

Palabras clave:

* Hipertensión pulmonar persistente
* Síndrome de aspiración de meconio
* Ventilación de alta frecuencia oscilatoria

b) Estrategia de búsqueda:

Se realizó la búsqueda de referencias bibliográficas en Pubmed y Lilacs, se consultó material bibliográfico completo disponible en las bases de datos de Cochrane Library, Scielo, Freemedical journals. Se utilizaron las palabras clave "Meconium Aspiration Síndrome” “complications" “diagnosis" "persistent pulmonary hipertensión” ”prevention and control" "High-frequency oscillatory ventilation” Se seleccionó el material de 2000 a 2010, considerando calidad de la evidencia y originalidad. También se citan trabajos previos que se constituyeron en referentes del tema.

**CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DEL ESTUDIO**

Se incluyeron en el análisis los ensayos clínicos controlados aleatorizados que evaluaron a neonatos nacidos a término con diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente secundario a síndrome de aspiración de meconio con múltiples opciones terapéuticas.

Evaluación de la calidad de documentos:

Utilizando el programa CASPe se evaluaron los 3 aspectos para determinar la calidad científica de los estudio.

1) Empleo de surfactante y ventilación de alta frecuencia oscilatoria en neonatos con síndrome de aspiración meconial e hipertensión pulmonar persistente. Isaías Rodríguez Balderrama, Marco A Castañeda V, Patricia Y Pérez M, Verónica Rodríguez R, Guillermo A Jiménez G, Rogelio Rodríguez Bonito. Revista Mexicana de Pediatría. Vol. 67, Num. 2 Mar.-Abr. 2000 pp 55-59. La muestra de estudio se integró con 7 neonatos a término (> 37 semanas) en los que se hizo el diagnóstico de SAM y HPP; estos niños fueron manejados con VAFO y surfactante. Como contraste se tomó un grupo control histórico que fueron manejados con ventilación de alta frecuencia con flujo interrumpido (VAFFI). Se compararon, entre estos dos grupos, las mediciones de gases y los índices de oxigenación.

2) Surfactante para el síndrome de aspiración de meconio en neonatos nacidos a término o cercanos al término. El Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus,* 2008, Número 2. Cuatro ensayos controlados aleatorios cumplieron con los criterios de inclusión. El metanálisis de cuatro ensayos con 326 neonatos incluidos no mostró efectos estadísticamente significativos en la mortalidad.

3) Esteroides para el síndrome de aspiración de meconio en recién nacidos. Se realizaron búsquedas en PREMEDLINE y en MEDLINE desde 1966 hasta abril 2003, en CINAHL desde 1982, Current Contents desde 1998, en el Registro Central de Ensayos Controlados de Cochrane (CENTRAL, The Cochrane Library, Número 1, 2003) y en la Oxford Database of Perinatal Trials. La búsqueda incluyó las referencias de revisiones previas y una revisión de resúmenes y de actas de conferencias y simposios publicados en Pediatric Research desde 1993 hasta 2003.

4) Sildenafilpara la hipertensión pulmonar en neonatos. Se hicieron búsquedas en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CINAHL, desde su inicio hasta marzo 2007; Se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL).

5) Ventilación oscilatoria de alta frecuencia de rescate versus ventilación convencional para recién nacidos a término o cerca del término, con disfunción pulmonar grave. Se utilizaron los métodos estándar del Grupo Cochrane de Revisión de Neonatología (Cochrane Neonatal Review Group). Se realizaron búsquedas en la Oxford Database of Perinatal Trials, MEDLINE, EMBASE, en revisiones previas incluidas las referencias cruzadas, en resúmenes, actas de congresos y simposios, informantes expertos, y en la búsqueda manual en revistas de la Colaboración Cochrane

6) La terapéutica inhalatoria con óxido nítrico: eficacia y seguridad en la hipertensión pulmonar del recién nacido y el síndrome del distres respiratorio agudo. Las fuentes de información para la realización de este informe provienen de un examen de la literatura científica, que incluye la base de datos *MEDLINE y HealthStar* durante el período comprendido entre 1994 y el primer trimestre de 1999. También se ha examinado la biblioteca *Cochrane* (Finner y Barrington, 1999) en lo tocante a revisiones sistemáticas propias y su base de datos de otras revisiones y ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

7) Óxido nítrico para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término. Búsqueda electrónica y manual de bibliografía pediátrica y neonatal, y archivos de datos personales.

**DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS**

Son pocos los estudios realizados correctamente y con suficiente autoridad para evaluar el índice de sobrevida en neonatos con diagnostico de hipertensión pulmonar secundario a síndrome de aspiración de meconio con el uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria comparada con otros abordajes de tratamiento.

Estudios incluidos en esta investigación documental:

**Empleo de surfactante y ventilación de alta frecuencia oscilatoria en neonatos con síndrome de aspiración meconial e hipertensión pulmonar persistente.**

**Objetivo**

El propósito de la investigación fue probar el manejo de la hipertensión pulmonar persistente (HPP) secundaria a la aspiración de meconio en neonatos (SAM) con el uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria y surfactante.

**Población**

La muestra de estudio se integró con 7 neonatos a término (> 37 semanas) en los que se hizo el diagnóstico de SAM y HPP; estos niños fueron manejados con VAFO y surfactante. Como contraste se tomó un grupo control histórico que fueron manejados con ventilación de alta frecuencia con flujo interrumpido

(VAFFI). Se compararon, entre estos dos grupos, las mediciones de gases y los índices de oxigenación.

**Resultados**

Se encontró que el grupo con VAFO y surfactante tuvo un PaCO2 significativamente más alto (p < 0.05), menor bicarbonato (p < 0.01), y menor índice de oxigenación (p < 0.001); el pico de presión inspiratoria y la presión media de las vías aéreas mostraron también diferencias significativas (p < 0.01). Todos sobrevivieron y ninguno padeció de displasia broncopulmonar. El grupo VAFO y surfactante tuvo menor número de horas con ventilación.

**Surfactante para el síndrome de aspiración de meconio en neonatos nacidos a término o cercanos al término**

**Objetivo**

Evaluar el efecto de la administración de surfactantes en el tratamiento de neonatos nacidos a término o cercanos al término con SAM.

**Población**

Se incluyeron en el análisis los ensayos controlados aleatorios que evaluaron el efecto de la administración de surfactantes en neonatos nacidos a término con síndrome de aspiración de meconio.

**Intervención**

Los datos sobre las medidas de resultado clínicas incluida la mortalidad, el tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC), el neumotórax, la duración de la asistencia respiratoria, la duración del oxígeno suplementario, la hemorragia intraventricular (HIV de cualquier grado y gravedad), y la enfermedad pulmonar crónica, fueron extraídos de los informes de las ensayos clínicos por los revisores. El análisis de los datos se realizó de acuerdo con las normas del Grupo Cochrane de Neonatología (Cochrane Neonatal Review Group).

**Resultados**

Cuatro ensayos controlados aleatorios cumplieron con los criterios de inclusión. El metanálisis de cuatro ensayos con 326 neonatos incluidos no mostró efectos estadísticamente significativos en la mortalidad, riesgo relativo típico 0,98 (IC del 95%: 0,41 a 2,39), diferencia de riesgos típica 0,00 (IC del 95%: -0,05 a 0,05). El riesgo de requerir oxigenación por membrana extracorpórea se redujo significativamente en un metanálisis de dos ensayos (n = 208); (riesgo relativo típico 0,64; IC del 95%: 0,46 a 0,91; diferencia de riesgos típica -0,17; IC del 95%: -0,30 a -0,04); el número necesario a tratar para beneficiar a seis (IC del 95%: 3a 25). Un ensayo (n = 40) informó una reducción estadísticamente significativa de la duración de la estancia hospitalaria (diferencia de medias - ocho días [IC del 95%: -14 a -3 días]). No hubo reducciones estadísticamente significativas en otras medidas de resultado estudiadas (duración de la asistencia respiratoria, duración del suplemento de oxígeno, neumotórax, enfisema intersticial pulmonar, fugas de aire, enfermedad pulmonar crónica, necesidad de oxígeno en el momento del alta o hemorragia intraventricular).

**Esteroides para el síndrome de aspiración de meconio en recién nacidos.**

**Objetivo**

El objetivo de esta revisión fue determinar si el tratamiento con esteroides del síndrome de aspiración de meconio disminuye la tasa de morbilidad y de mortalidad asociada a esta enfermedad, sin efectos adversos.

**Población**

En esta revisión se consideraron los ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios que compararon el tratamiento con esteroides y el tratamiento sin esteroides de los recién nacidos con síndrome de aspiración de meconio.

**Intervención**

La calidad metodológica de cada ensayo fue evaluada de manera independiente por cada autor. Cada autor, de manera independiente obtuvo y analizó los datos y revisó los resultados. Se realizó el metanálisis con el programa RevMan 4.2 usando un modelo de efectos fijos. Los datos de las variables continuas fueron informados como diferencias de promedios (DP) y diferencias de promedios ponderados (DPP) con intervalos de confianza del 95%, colocados entre paréntesis, y en la variables categóricas, se informó el riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza del 95% .

**Resultados**

Se identificaron tres ensayos controlados aleatorios. En la revisión se incluyeron dos ensayos, realizados por Wu 1999 (50 participantes) y por Yeh 1977 (35 participantes). El resultado del metanálisis fue que no hubo una reducción significativa de la mortalidad [RR típico 0,95 (0,20; 4,58)]. Se observó un ligero, pero significativo, incremento de la duración del tratamiento con oxígeno con el uso de los esteroides [DPP 30,0 horas (8,4; 51,6)]. No hubo diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria en el estudio de Wu 1999 [DP 0,00 días (-3,09; 3,09)]. La duración de la asistencia respiratoria mecánica fue informada por Wu 1999. No se observó diferencia significativa [DP-1,10 días (-2,79; 0,59)]. La incidencia de pérdida de aire fue informada por Yeh 1977. No se detectó diferencia significativa [RR 0,64 (0,18; 2,26)]. Ninguno de los ensayos informó resultados a largo plazo.

**Sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos**

**Objetivo**

Evaluar la eficacia y la seguridad del sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos.

**Población**

Se incluyeron en la revisión los ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios del sildenafil comparado con placebo o con otros vasodilatadores pulmonares, independientemente de la dosis, la vía y la duración de la administración en recién nacidos con HPPRN, si el ensayo informó alguna de las medidas de resultado predefinidas.

**Intervención**

Se evaluó la calidad metodológica de los ensayos para determinar como se redujo al mínimo el sesgo a la entrada de los estudios, durante la intervención y en la medición de los resultados. Se extrajeron los datos de las medidas de resultado pertinentes y el tamaño del efecto se estimó e informó como el riesgo relativo (RR), la diferencia de riesgo (DR) y la diferencia de medias ponderadas (DMP) según fue apropiado. Se aplicó la prueba chi-cuadrado (I²) de heterogeneidad.

**Resultados**

Se identificaron dos pequeños ensayos elegibles (un artículo completo y un resumen). La calidad metodológica del ensayo presentado como artículo completo fue buena. La información proporcionada en el resumen era limitada. El número total de pacientes incluidos en los dos estudios fue de 37. Ambos estudios se realizaron en contextos con recursos limitados donde no se cuenta con óxido nítrico inhalado (ONi) y asistencia respiratoria de alta frecuencia. Ambos estudios informaron mejoría estadísticamente significativa de la oxigenación (disminución del índice de oxigenación) en el grupo con sildenafil. Un estudio informó lo que sería, si es reproducible, un efecto altamente protector contra la mortalidad (RR 0,17; IC del 95%: 0,03; 1,09) a favor del grupo con sildenafil. Sin embargo, este resultado es necesario que sea reproducido en ensayos mayores. No se informaron efectos secundarios de importancia clínica.

**Ventilación oscilatoria de alta frecuencia de rescate versus ventilación convencional para recién nacidos a término o cerca del término, con disfunción pulmonar grave.**

**Objetivo**

El objetivo de esta revisión es determinar si la asistencia respiratoria oscilatoria de alta frecuencia (AROAF), comparada con la asistencia respiratoria convencional (ARC), disminuye la mortalidad y la morbilidad en recién nacidos a término, o cerca del término, con enfermedad pulmonar intratable, sin un aumento de los efectos adversos.

**Población**

Se incluyeron en esta revisión los ensayos aleatorios o cuasialeatorios que compararon la AROAF con la ARC en recién nacidos a término o cerca del término, con insuficiencia respiratoria intratable.

**Intervención**

Se utilizaron los métodos estándar del Grupo de Revisión Cochrane de Neonatología (Cochrane Neonatal Review Group). Los investigadores, por separado, extrajeron, evaluaron y codificaron todos los datos de cada estudio. Cualquier desacuerdo se resolvió por discusión. Los efectos del tratamiento se expresaron con el uso del riesgo relativo (RR) y la diferencia de riesgo (DR).

**Resultados**

Sólo un ensayo cumplió los criterios de inclusión. Este ensayo de rescate, de 81 recién nacidos, no demostró pruebas de disminución de la mortalidad a los 28 días [RR 0,51 (0,05 a 5,43)] o del fracaso del tratamiento asignado que requirió pasar al método alternativo [RR 0,73 (0,47 a 1,13)]. No hubo diferencias significativas del número de pacientes que requirieron oxigenación con membrana extracorpórea [RR 2,05 (0,85 a 4,92)], ni en los días en un respirador, los días con oxigenación o los días en el hospital.

**La terapéutica inhalatoria con óxido nítrico: eficacia y seguridad en la hipertensión pulmonar del recién nacido y el síndrome del distres respiratorio agudo.**

**Objetivo**

El objetivo de este estudio es examinar la eficacia y seguridad clínica de la terapéutica inhalatoria con óxido nítrico (NO) en dos condiciones clínicas específicas: la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido y el síndrome del distrés respiratorio agudo.

**Población**

Se han incluido los ensayos clínicos controlados y aleatorizados que refieren la aplicación de la terapéutica inhalatoria con óxido nítrico en las patologías objeto de este informe: hipertensión pulmonar persistente del recién nacido y síndrome del distrés respiratorio agudo.

**Intervención**

Para las medidas de efecto se ha utilizado el riesgo relativo, con su correspondiente intervalo de confianza del 95%, así como la diferencia de riesgos y el NNT (*number needed to treat*). Cuando se presenta una síntesis cuantitativa de varios ensayos clínicos, se asume un modelo de efectos aleatorios.

**Resultados**

En el global de estos 4 estudios (496 pacientes, 283 en grupo experimental y 213 en grupo control), resulta significativa la reducción de las necesidades de ECMO (RR 0,68; IC 95% de 0,55 a 0,84), modificándose ligeramente estos valores cuando se examina el resultado combinado muerte/necesidad de ECMO (RR 0,71; IC 95% 0,59 a 0,86). En términos de diferencia de riesgos, riesgos absolutos (experimental menos control), la aplicación del óxido nítrico reduce las necesidades de ECMO, en el global de los estudios, un 16% (diferencia de riesgos –0,1559; IC 95% de –0,243 a –0,0688).

**Óxido nítrico para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término**

**Objetivo**

Determinar si el tratamiento con óxido nítrico inhalado (ONi) en recién nacidos a término o casi a término con hipoxemia mejora la oxigenación, reduce las tasas de muerte y la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC), o afecta los resultados del desarrollo neurológico a largo plazo

**Población**

Estudios aleatorios y cuasialeatorios de óxido nítrico inhalado en recién nacidos a término y casi a término, con insuficiencia respiratoria hipóxica. Medidas de resultado clínicamente relevantes, incluida la muerte, la necesidad de OMEC y la oxigenación.

**Intervención**

Se analizó la calidad metodológica de los informes de los ensayos con los criterios del Grupo Cochrane de Neonatología (Cochrane Neonatal Review Group). Se calcularon las estimaciones típicas para el riesgo relativo y la diferencia de riesgo. Para las variables continuas, se calcularon las estimaciones típicas para la diferencia de medias ponderada (DMP). se usaron intervalos de confianza del 95%.

**Resultados**

Se encontraron 14 estudios controlados aleatorios elegibles en recién nacidos a término y casi a término con hipoxia. Siete de los ensayos compararon ONi con un control (placebo o atención estándar sin ONi) en recién nacidos con puntuaciones de enfermedad moderada o grave.  
Cuatro de los ensayos compararon ONi con un control, pero permitieron iniciar el tratamiento con ONi si los recién nacidos mantenían los mismos criterios de gravedad de la enfermedad después de un período de tiempo definido.  
Dos ensayos reclutaron a recién nacidos con una puntuación de enfermedad moderada (IO o AaDO2) y los asignaron al azar al tratamiento con ONi inmediato o al tratamiento con ONi sólo sí su estado se deterioraba hasta un estado de enfermedad más grave. El óxido nítrico inhalado parece mejorar los resultados de los recién nacidos a término y casi a término hipoxémicos, al disminuir la incidencia del resultado combinado muerte o necesidad de administrar OMEC al final del tratamiento. El resultado parece ser debido completamente a la disminución de la necesidad de OMEC; la mortalidad no se redujo. La oxigenación mejora en aproximadamente un 50% de los recién nacidos que reciben óxido nítrico. El Índice de Oxigenación disminuye en una media (ponderada) de 15,1 en el transcurso de 30 a 60 minutos después de comenzar el tratamiento y la PaO2 aumenta en una media de 53 mmHg. El resultado parece que no ser afectado porque los recién nacidos tengan pruebas o no ecocardiográficas claras de hipertensión pulmonar persistente (HPP).

**CONCLUSIONES**

* Se demostró a pesar del tamaño de la muestra del estudio fue pequeña, que el empleo de ventilación de alta frecuencia oscilatoria es eficaz en el manejo de HPP secundaria a SAM y con el uso de surfactante es aún mejor.
* En los neonatos con SAM, la administración de surfactantes podría reducir la gravedad de la enfermedad respiratoria y disminuir el número de neonatos con insuficiencia respiratoria progresiva que requieran apoyo con OMEC. Queda por investigar la eficacia relativa de la terapia con surfactantes comparada con, o junto a, otros abordajes del tratamiento con inclusión del óxido nítrico inhalado, la ventilación líquida, el lavado con surfactantes y la ventilación de alta frecuencia.
* En este momento, no hay pruebas suficientes para evaluar el efecto del uso de esteroides en el tratamiento del síndrome de aspiración de meconio. Para poder determinar su papel sería necesario realizar un gran estudio controlado y aleatorio que evalúe los beneficios y daños potenciales.
* No se ha establecido aún la seguridad y la efectividad del sildenafil en el tratamiento de la HPPRN y su uso debe restringirse al contexto de los ensayos controlados aleatorios. Es necesario realizar ensayos controlados aleatorios adicionales con poder adecuado para comparar el sildenafil con otros vasodilatadores pulmonares en recién nacidos moderadamente enfermos con HPPRN.
* No hay datos derivados de ensayos controlados aleatorios que apoyen el uso sistemático de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria de rescate en recién nacidos a término o cerca del término, con disfunción pulmonar grave. Este tema es complicado por la diversidad de enfermedades presentes en estos recién nacidos y porque este tratamiento coincide con otras intervenciones (agente tensioactivo, inhalación de óxido nítrico, fármacos inotrópicos).
* La terapéutica inhalatoria con óxido nítrico ha mostrado reducir las necesidades de ECMO en la hipertensión pulmonar persistente/insuficiencia respiratoria hipóxica del recién nacido a término o casi a término.
* En ninguno de los estudios realizados se demostró una diferencia significativa en cuanto a la frecuencia por sexo de neonatos que desarrollaron hipertensión pulmonar persistente secundario a síndrome de aspiración de meconio.

**RECOMENDACIONES**

* El empleo oportuno y correcto de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria constituye una alternativa de ventilación segura y muy efectiva cuando se indica correctamente teniendo una gran repercusión en la evolución favorable del paciente.
* Se recomienda la administración de surfactantes porque disminuirá el numero de neonatos tratados con OMEC en los recién nacidos con SAM que deriva en insuficiencia respiratoria moderada a grave, especialmente en los ámbitos de pocos recursos donde el OMEC no está disponible.
* Es necesario realizar más investigaciones para mostrar si los corticosteroides pueden reducir las complicaciones y la mortalidad de los recién nacidos con el síndrome de aspiración de meconio
* Es necesario realizar estudios futuros para evaluar la seguridad y eficacia del sildenafil en el tratamiento de la HPPRN. Los estudios deben realizarse en contextos con recursos limitados y en los que cuentan con abundantes recursos para poder dar respuesta a diferentes preguntas como la efectividad como un tratamiento independiente y como un tratamiento complementario.
* Es necesario realizar ensayos controlados aleatorios para establecer la función de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria de rescate en recién nacidos a término o cerca del término, con disfunción pulmonar, antes del uso generalizado de esta modalidad de asistencia respiratoria en estos recién nacidos.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Isaías Rodríguez Balderrama, Marco A Castañeda V, Patricia Y Pérez M, Verónica Rodríguez R, Guillermo A Jiménez G, Rogelio Rodríguez Bonito. Empleo de surfactante y ventilación de alta frecuencia oscilatoria en neonatos con síndrome de aspiración meconial e hipertensión pulmonar persistente. Revista Mexicana de Pediatría 2006. Vol. 67. [25 de junio 2010]
2. El Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF. Surfactante para el síndrome de aspiración de meconio en neonatos nacidos a término o cercanos al término. Revisión Cochrane traducida. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008. Número 2 [15 de julio 2010]. http://www.update-software.com
3. Ward M, Sinn J. Esteroides para el síndrome de aspiración de meconio en recién nacidos. Revisión Cochrane traducida. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. [15 de julio 2010] <http://www.update-software.com>
4. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos. Revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus,* 2008, Número 2. [22 de julio 2010] <http://www.update-software.com>
5. Bhuta T, Clark RH, Henderson-Smart DJ. Ventilación oscilatoria de alta frecuencia de rescate versus ventilación convencional para recién nacidos a término o cerca del término, con disfunción pulmonar grave. Revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus,* 2008, Número 2. [25 de julio 2010]<http://www.update-software.com>
6. Joan M.V. Pons.  La terapéutica inhalatoria con óxido nítrico: eficacia y seguridad en la hipertensión pulmonar del recién nacido y el síndrome del distrés respiratorio agudo.  Revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus,* 2008, Número 2. [24 de octubre 2010] <http://www.update-software.com>
7. Barrington KJ, Finer NN. Óxido nítrico para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término. Revisión Cochrane traducida. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008. [24 de octubre 2010] Número http://www.update-software.com.

**CUADRO RESUMEN DE LECTURA Y ANALISIS CRÍTICO DE LITERATURA**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Referencia Autor(es)  Tipo de publicación | Problema de salud investigado | Diseño y sujetos grupo de estudio | IC 95% | Significancia estadística  (p < 0.05) | Observación conclusión puntual |
| Isaías Rodríguez Balderrama, Marco A Castañeda V, Patricia Y Pérez M, Verónica Rodríguez R, Guillermo A Jiménez G, Rogelio Rodríguez Bonito | Manejo de la hipertensión pulmonar persistente (HPP)  secundaria a la aspiración de meconio en neonatos  (SAM) con el uso de ventilación de alta frecuencia  oscilatoria y surfactante | Estudio con 7 neonatos a término (> 37 semanas) en los que se  hizo el diagnóstico de SAM y HPP manejados con VAFO y surfactante |  | VAFO y  surfactante tuvo un PaCO2 significativamente más alto  (p < 0.05), menor bicarbonato (p < 0.01), y menor índice  de oxigenación (p < 0.001); el pico de presión inspiratoria  y la presión media de las vías aéreas mostraron también  diferencias significativas (p < 0.01) | Todos sobrevivieron y  ninguno padeció de displasia broncopulmonar. El grupo  VAFO y surfactante tuvo menor número de horas con  ventilación. |

**CUADRO RESUMEN DE LECTURA Y ANALISIS CRÍTICO DE LITERATURA**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Referencia Autor(es)  Tipo de publicación | Problema de salud investigado | Factor de exposición o factor de interés | Diseño y sujetos grupo de estudio | Frecuencia (%) del factor ó magnitud de la asociación (RR, OR) | IC 95% | Observación conclusión puntual |
| El Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF. | Surfactante para el síndrome de aspiración de meconio en neonatos nacidos a término o cercanos al término | Efecto de la administración de surfactantes en el tratamiento de neonatos nacidos a término o cercanos al término con  SAM. | Ensayos controlados aleatorios que evaluaron el efecto de la administración de surfactantes en  neonatos nacidos a término con síndrome de aspiración de meconio | Mortalidad, riesgo relativo típico 0,98  Riesgo de requerir oxigenación por membrana extracorpórea riesgo relativo típico 0,64  Duración de la estancia hospitalaria (diferencia  de medias - ocho días) | IC del 95%:  0,41 a 2,39  IC del 95%:  0,46 a 0,91  IC del 95%:  14 a -3 días | No hubo reducciones estadísticamente significativas en otras medidas de  resultado estudiadas (duración de la asistencia respiratoria, duración del suplemento de oxígeno, neumotórax, enfisema intersticial  pulmonar, fugas de aire, enfermedad pulmonar crónica, necesidad de oxígeno en el momento del alta o hemorragia intraventricular). |

**CUADRO RESUMEN DE LECTURA Y ANALISIS CRÍTICO DE LITERATURA**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Referencia Autor(es)  Tipo de publicación | Problema de salud investigado | Factor de exposición o factor de interés | Diseño y sujetos grupo de estudio | Frecuencia (%) del factor ó magnitud de la asociación (RR, OR) | IC 95% | Observación conclusión puntual |
| Ward M, Sinn J. | Esteroides para el síndrome de aspiración de meconio en recién nacidos | Tratamiento con esteroides del síndrome de aspiración de meconio disminuye la  tasa de morbilidad y de mortalidad asociada a esta enfermedad, sin efectos adversos. | Ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios que compararon el tratamiento con esteroides  y el tratamiento sin esteroides de los recién nacidos con síndrome de aspiración de meconio. | Reducción significativa de la mortalidad [RR típico 0,95 (0,20; 4,58)].  Incremento de la duración del tratamiento con oxígeno con el uso de los esteroides [DPP 30,0 horas (8,4; 51,6)]. |  | Ninguno de los ensayos informó resultados a largo plazo. |

**CUADRO RESUMEN DE LECTURA Y ANALISIS CRÍTICO DE LITERATURA**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Referencia Autor(es)  Tipo de publicación | Problema de salud investigado | Factor de exposición o factor de interés | Diseño y sujetos grupo de estudio | Frecuencia (%) del factor ó magnitud de la asociación (RR, OR) | IC 95% | Observación conclusión puntual |
| Shah PS, Ohlsson A. | Sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos. | Eficacia y la seguridad del sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos. | Ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios del sildenafil comparado con placebo o con otros  vasodilatadores pulmonares, independientemente de la dosis, la vía y la duración de la administración en recién nacidos con  HPPRN | Efecto altamente protector contra la mortalidad RR 0,17; a favor del grupo con sildenafil | IC del 95%: 0,03; 1,09 | Este resultado es necesario que sea reproducido en ensayos mayores. No se informaron efectos secundarios de  importancia clínica. |

**CUADRO RESUMEN DE LECTURA Y ANALISIS CRÍTICO DE LITERATURA**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Referencia Autor(es)  Tipo de publicación | Problema de salud investigado | Factor de exposición o factor de interés | Diseño y sujetos grupo de estudio | Frecuencia (%) del factor ó magnitud de la asociación (RR, OR) | IC 95% | Observación conclusión puntual |
| Bhuta T, Clark RH, Henderson-Smart DJ. | Ventilación oscilatoria de alta frecuencia de rescate versus ventilación convencional para recién nacidos a término o cerca del término, con disfunción pulmonar grave | Determinar si la VAFO, comparada con la asistencia respiratoria convencional, disminuye la  mortalidad y la morbilidad en recién nacidos a término, o cerca del término, con enfermedad pulmonar intratable, sin un aumento  de los efectos adversos. | Ensayos aleatorios o cuasialeatorios que compararon la VAFO con la VC en recién nacidos  a término o cerca del término, con insuficiencia respiratoria intratable | Disminución  de la mortalidad a los 28 días [RR 0,51 (0,05 a 5,43)]  Fracaso del tratamiento asignado que requirió pasar al método alternativo  [RR 0,73 (0,47 a 1,13)]  Número de pacientes que requirieron oxigenación con membrana  extracorpórea [RR 2,05 (0,85 a 4,92)] |  | No hay datos derivados de ensayos controlados aleatorios que apoyen el uso sistemático de la VAFO de rescate en recién nacidos  a término o cerca del término, con disfunción pulmonar grave |

**CUADRO RESUMEN DE LECTURA Y ANALISIS CRÍTICO DE LITERATURA**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Referencia Autor(es)  Tipo de publicación | Problema de salud investigado | Factor de exposición o factor de interés | Diseño y sujetos grupo de estudio | Frecuencia (%) del factor ó magnitud de la asociación (RR, OR) | IC 95% | Observación conclusión puntual |
| Joan M.V. Pons. | La terapéutica inhalatoria con óxido nítrico: eficacia y seguridad en la hipertensión pulmonar del recién nacido y el síndrome del distrés respiratorio agudo | Examinar la eficacia y seguridad clínica de la terapéutica  inhalatoria con NO en dos condiciones clínicas específicas: la hipertensión pulmonar persistente  del recién nacido y el síndrome del distrés respiratorio agudo | Ensayos clínicos controlados y aleatorizados que refieren la aplicación  de la terapéutica inhalatoria con NO en las patologías objeto de este informe | Reducción de las necesidades de  ECMO (RR 0,68)  El resultado combinado muerte/necesidad de ECMO (RR 0,71)  La aplicación del NO reduce las necesidades de ECMO, un 16% (diferencia de riesgos –0,1559)  Número de pacientes que necesitarían ser tratados con NO para prevenir que un recién  nacido requiriera ECMO es de 6 | IC 95%  0,55 a 0,84  IC 95%  0,59 a  0,86  IC 95%  243 a 0,0688  IC 95%  4 a 15 | Se remarcaba que faltaban estudios que  examinasen a más largo plazo el desarrollo neurológico de los pacientes así como los  efectos pulmonares |

**CUADRO RESUMEN DE LECTURA Y ANALISIS CRÍTICO DE LITERATURA**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Referencia Autor(es)  Tipo de publicación | Problema de salud investigado | Factor de exposición o factor de interés | Diseño y sujetos grupo de estudio | Frecuencia (%) del factor ó magnitud de la asociación (RR, OR) | IC 95% | Observación conclusión puntual |
| Barrington KJ, Finer NN. | Óxido nítrico para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término | Tratamiento con óxido nítrico inhalado (ONi) en recién nacidos a término o casi a término con hipoxemia mejora la oxigenación, reduce las tasas de muerte y la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC), o afecta los resultados del desarrollo neurológico a largo plazo | Estudios aleatorios y cuasialeatorios de óxido nítrico inhalado en recién nacidos a término y casi a término, con insuficiencia respiratoria hipóxica. Medidas de resultado clínicamente relevantes, incluida la muerte, la necesidad de OMEC y la oxigenación. | La oxigenación mejora en aproximadamente un 50% de los recién nacidos que reciben óxido nítrico.  El Índice de Oxigenación disminuye en una media (ponderada) de 15,1 |  | Los ensayos han mostrado que el óxido nítrico inhalado puede aumentar los niveles de oxígeno en la sangre de los recién nacidos y reducir la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC), un tratamiento sumamente técnico e invasivo |