

11251



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"

ÍNDICES RESPIRATORIOS E HIPERTENSIÓN
ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES OPERADOS
DE CARDIOPATÍA CONGÉNITA TRATADOS CON
ÓXIDO NÍTRICO INHALADO EN EL
POST-QUIRÚRGICO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DR. BERNARDO OSCAR CLINE HABERKORN

ASESORES:

DR. JUAN CALDERÓN COLMENERO

DR. ALFONSO BUEDÍA HERNÁNDEZ



MÉXICO, D.F.

2005

0348318



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESORES



DR. JUAN CALDERÓN COLMENERO
Medico adjunto del servicio de Cardiología Pediátrica.
Instituto Nacional De Cardiología "Ignacio Chávez"



DR. ALFONSO BUENDÍA HERNÁNDEZ
Jefe de Servicio de Cardiología Pediátrica.
Instituto Nacional De Cardiología "Ignacio Chávez"

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO
Director del Departamento de Enseñanza.
Instituto Nacional De Cardiología "Ignacio Chávez"



AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, que con experiencia y conocimiento me han encaminado siempre hacia nuevas etapas de mi vida.

Al Dr. Juan Calderón, por guiarme en este proceso y por brindarme todo su apoyo durante estos años de trabajo.

Al Dr. Alfonso Buendía, por haberme enseñado más que medicina y por haberme ofrecido no solo su confianza, sino su amistad.

A mi esposa, a la cual amo por encima de todo, por darme su apoyo, comprensión, paciencia, compañía y amor, entre muchas otras cosas.

A D'os, por acompañarnos en todo momento, por otorgarme a mí y a los que me rodean salud, amor y vida.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: In D. RESPIRATORIOS E HIGIENIZANTES art. pulmonar en pacientes op. de cordón pat(a)

FECHA: 22/Sept 05

FIRMA: [Firma]

INDICE:

INTRODUCCIÓN	4
JUSTIFICACIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	6
POBLACIÓN	7
VARIABLES	8
ASPECTOS ÉTICOS.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
HIPÓTESIS.....	11
MARCO TEÓRICO.....	12
<u>HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.....</u>	12
<u>PATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR.....</u>	19
<u>PATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR.....</u>	22
Factores Hemodinámicos:.....	27
Diagnóstico:.....	28
Historia Clínica:.....	29
<u>Detección de la hipertensión pulmonar:.....</u>	30
Electrocardiograma.....	30
Radiografía de tórax.....	31
Ecocardiografía transtorácica.....	31
Hemodinámica.....	35
Biopsia pulmonar.....	35
Consideraciones terapéuticas.....	36
<u>ÓXIDO NÍTRICO.....</u>	38
<u>ÍNDICES RESPIRATORIOS.....</u>	46
RESULTADOS	53
DISCUSIÓN	70
CONCLUSIONES	74
BIBLIOGRAFÍA	76

INTRODUCCIÓN

En la unidad de terapia intensiva pediátrica se ha demostrado desde hace ya varios años, la utilidad del óxido nítrico (ON) en pacientes críticamente enfermos. Aun que todavía no se describe en su totalidad los efectos que éste gas produce en el cuerpo humano, existe una gran cantidad de literatura escrita recientemente, enfocada a su estudio. Se ha definido ampliamente la relación entre el ON y las resistencias vasculares pulmonares, la presión pulmonar, la utilidad en pacientes con bacteremias o infecciones localizadas pulmonares, etc. Además, se han estudiado ampliamente sus efectos adversos y su toxicidad.

En este estudio nos enfocamos hacia la mejoría de los índices de oxigenación durante y después del tratamiento con ON en los pacientes con cardiopatías congénitas, los cuales fueron sometidos a cirugía cardíaca correctiva, y su relación con las presiones pulmonares.

JUSTIFICACIÓN

En la literatura mundial se refiere la utilidad del óxido nítrico como adyuvante para la disminución de las resistencias vasculares pulmonares, actuando como vasodilatador pulmonar mediante la activación del GMP cíclico. No encontramos algún estudio significativo, en el cual se demuestre que además de la vasodilatación, se encuentra un componente de mejoría de los índices de oxigenación, probablemente relacionado con la disminución de los cortocircuitos intrapulmonares, así como la mejoría de la relación ventilación/perfusión, y que las presiones pulmonares no son afectadas directamente por dicho gas.

OBJETIVOS

Establecer la utilidad del óxido nítrico inhalado en pacientes con cardiopatía congénita que son sometidos a una intervención quirúrgica, y que en el post-operatorio presentan hipertensión arterial pulmonar, para la mejoría de los índices de oxigenación, y valorar las modificaciones que propicia sobre la presión arterial pulmonar.

POBLACIÓN

Se incluyeron todos los pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva cardiovascular post-quirúrgica pediátrica en los años comprendidos entre Enero del 2003 y Diciembre del 2004, con diagnóstico de Hipertensión arterial pulmonar, y que fueron tratados con óxido nítrico inhalado.

Se excluyeron los pacientes con cortocircuito residual demostrado con catéteres intracardiacos y/o por ecocardiograma, aquellos en la que la cirugía tuviera como objetivo crear un cortocircuito y aquellos que no contaban con al menos 3 días con óxido nítrico inhalado, o que no contaran con los datos completos.

VARIABLES

1. Edad: *en años*.
2. Peso: *en kilogramos*.
3. Talla: *en centímetros*.
4. Genero: *masculino o femenino*.
5. Diagnóstico.
6. Cirugía realizada.
7. Tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares post-quirúrgicos: *en días*.
8. Defunción.
9. Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) al inicio y al final del tratamiento con óxido nítrico: *en milímetros de mercurio (mmHg)*.
10. Presión media de la arteria pulmonar (PMAP) al inicio y al final del tratamiento con óxido nítrico: *en milímetros de mercurio (mmHg)*.
11. Tensión arterial sistémica sistólica (TAS) al inicio y al final del tratamiento con óxido nítrico: *en milímetros de mercurio (mmHg)*.
12. Tensión arterial sistémica media (TAM) al inicio y al final del tratamiento con óxido nítrico: *en milímetros de mercurio (mmHg)*.
13. Presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) al inicio y al final del tratamiento con óxido nítrico: *en milímetros de mercurio (mmHg)*.
14. Presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) al inicio y al final del tratamiento con óxido nítrico: *en milímetros de mercurio (mmHg)*.
15. Saturación arterial de oxígeno (SaO_2) al inicio y al final del tratamiento con óxido nítrico: *porcentajes*.
16. Fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) al inicio y al final del tratamiento con óxido nítrico: *porcentajes*.
17. Relación PSAP/TAS calculada al inicio y al final del tratamiento con óxido nítrico.
18. Relación PMAP/TAM calculada al inicio y al final del tratamiento con óxido nítrico.
19. Diferencia Alveolo-Arterial de Oxígeno ($\text{P}_{[\text{A-a}]} \text{O}_2$) calculada al inicio y al final del tratamiento con óxido nítrico.
20. Índice de Kirby ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) calculado al inicio y al final del tratamiento con óxido nítrico.

ASPECTOS ÉTICOS

Ya que se trata de un estudio descriptivo y retrolectivo basado en información registrada en los expedientes sin ningún tipo de intervención directa sobre el paciente, se considera un estudio sin riesgo (Tipo I).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrolectivo, en el cual se tomarán las mediciones de presión pulmonar sistólica y media, tensión arterial sistémica sistólica y media, presión parcial de oxígeno y dióxido de carbono, saturación arterial de oxígeno, fracción inspirada de oxígeno, registradas en 105 expedientes clínicos revisados.

Posterior al registro de datos se calculó el gradiente alveolo-arterial, el Kirby (PaO_2/FiO_2), la relación entre la presión arterial pulmonar y sistémica, sistólica y media, con lo que se valoró la diferencia entre las iniciales y finales.

Se utilizó el índice de Kirby ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) para medición de los grados de insuficiencia respiratoria, así como el gradiente alveolo-arterial de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{P}_{\text{A}}\text{O}_2$), pero ya que para éste último no existe una estadificación por niveles fuera de la normalidad, se asignaron los siguientes valores de gravedad: Menor de 60 como alteración ligera a normal, de 61 a 150 como alteración moderada, de 151 a 250 como alteración severa y mayor de 250 como daño avanzado.

Para la valoración de las presiones pulmonares, inicialmente se utilizó la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) y la presión media de la arteria pulmonar (PMAP), pero por la diferencia de edades entre los pacientes del grupo y para una adecuación mejor para sus percentilas de tensión arterial sistémica, se utilizaron las relaciones establecidas como Presión sistólica de la arteria pulmonar/Tensión Arterial Sistólica (PSAP/TAS), presión media de la arteria pulmonar/Tensión arterial media (PMAP/TAM), estadificando los grados de hipertensión en los siguientes valores: Menor de 0.3 como normal, de 0.3 a 0.5 ligera, de 0.5 a 0.7 moderada y mayor de 0.7 severa.

Posterior a la estratificación de las variables, se definió como mejoría el cambio de al menos un grado acercándose a la normalidad de cada una de ellas, lo cual se correlaciona al menos con un 30% de acercamiento a la normalidad.

El análisis estadístico, las gráficas y las tablas se realizaron con apoyo del programa SPSS 12 y Microsoft Excel 2003.

HIPÓTESIS

1. El óxido nítrico inhalado mejora los índices de oxigenación (Diferencia alveolo-arterial y Kirby) en pacientes con cardiopatía congénita en el post-quirúrgico inmediato y mediato.
2. El óxido nítrico disminuye la presión arterial pulmonar.

MARCO TEÓRICO

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

El término de Hipertensión Arterial Pulmonar denomina a un grupo de enfermedades que se caracterizan por el aumento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares que conduce al fallo del ventrículo derecho y a la muerte prematura¹. Se define como la presencia de una presión media de la arteria pulmonar mayor de 25mmHg en reposo o mayor de 30mmHg durante el ejercicio. La circulación pulmonar normal es un sistema de alta capacitancia y baja resistencia, por lo que el ventrículo derecho se encuentra habituado a una poscarga relativamente baja, aún durante el ejercicio. Cuando existe hipertensión pulmonar, la elevación persistente de la poscarga ventricular derecha conduce después de un tiempo a hipertrofia ventricular derecha, dilatación y finalmente a falla². En contraste la historia natural de la hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas tiene un rango amplio de supervivencia desde meses a décadas. Los pacientes adultos con cardiopatía congénita e hipertensión arterial pulmonar, suelen tener una evolución progresiva,

y los pacientes sintomáticos suelen fallecer entre el tercero y quinto decenio de vida⁷.

En 1998, en Evian, Francia, durante la celebración del Segundo Congreso Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, se propuso una clasificación de la Hipertensión Pulmonar basada en datos clínicos, con el propósito de individualizar las diferentes categorías que compartían similitudes en los mecanismos fisiopatológicos, la presentación clínica y las opciones terapéuticas. Posteriormente en 2003, en Venecia, Italia, se valoró el impacto y la utilidad de dicha clasificación, proponiéndose algunas modificaciones. Entre ellas se propuso abandonar el término de Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria, sustituyéndose por Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática. Esta clasificación es apropiada para todos los grupos de edad, tanto pediátricos como adultos^{4,5}.

TABLA 1. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar. Venecia 2003

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

- 1.1. Idiopática (HAPI)
- 1.2. Familiar (HAPF)
- 1.3. Asociada a (HAPA):
 - 1.3.1. Enfermedad del tejido conectivo
 - 1.3.2. Cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos
 - 1.3.3. Hipertensión portal
 - 1.3.4. Infección por VIH
 - 1.3.5. Fármacos y toxinas
 - 1.3.6. Otros (enfermedades del tiroides, enfermedad de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedad mieloproliferativa, esplenectomía)
- 1.4. Asociada con afección venosa o capilar significativa
 - 1.4.1. Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)
 - 1.4.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)
- 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HAPPRN)

2. Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del corazón izquierdo

- 2.1. Enfermedad de la aurícula o ventrículo izquierdos
- 2.2. Enfermedad de las válvulas del corazón izquierdo

3. Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades respiratorias pulmonares y/o hipoxia

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2. Enfermedad del intersticio pulmonar
- 3.3. Apnea del sueño
- 3.4. Enfermedad de hipoventilación alveolar
- 3.5. Exposición crónica a altitudes elevadas
- 3.6. Anormalidades del desarrollo

4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombótica y/o embólica crónica

- 4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
- 4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales
- 4.3. Embolia pulmonar no trombótica (tumor, parásitos, material extraño)

5. Miscelánea

Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosa)

Debido a que nuestro estudio se enfoca únicamente a la Hipertensión arterial pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas, se hará referencia a la parte de la clasificación que nos atañe.

La clasificación propuesta para los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos toma en consideración tanto el tipo como las dimensiones del defecto, la presencia de anomalías extracardíacas asociadas y el grado de corrección. Todos estos factores son relevantes en el desarrollo de la HAP, en la fisiología del síndrome de Eisenmenger y en el pronóstico.

El síndrome de Eisenmenger puede tener su origen en defectos cardíacos congénitos simples o complejos (alrededor del 30% de los casos). Entre los defectos simples, la comunicación interventricular parece ser el más frecuente, seguida por la comunicación interauricular y el conducto arterioso persistente. Se calcula que el 10% de los pacientes > 2 años con comunicación interventricular de cualquier tipo pueden llegar a desarrollar el síndrome de Eisenmenger, en comparación con el 4-6% de los pacientes con comunicaciones interauriculares.

En los pacientes que presentan comunicaciones mayores, la mayor parte de ellos con tronco arterioso, el 50% de los casos con comunicación interventricular y el 10% de los que tienen comunicación interauricular desarrollarán HAP y enfermedad vascular pulmonar. Entre los pacientes con comunicación interauricular, los que presentan comunicación de tipo seno venoso tienen una incidencia más elevada de HAP (16%) que los pacientes con una comunicación de tipo *ostium secundum* (4%). El desarrollo de la HAP con enfermedad vascular pulmonar parece estar relacionado con el tamaño de la comunicación. De hecho, sólo el 3% de los pacientes con comunicación interventricular pequeña o moderada desarrolla HAP.

Por el contrario, el 50% de los pacientes con comunicaciones grandes ($> 1,5$ cm. de diámetro) estará afectado. En el caso de las comunicaciones pequeñas (comunicación interventricular < 1 cm. y comunicación interauricular < 2 cm. de diámetro efectivo valorado por ecocardiografía), el papel fisiopatológico exacto del defecto cardíaco en el desarrollo de la HAP se desconoce. En algunos pacientes se puede detectar HAP severa después de que el defecto cardíaco haya sido corregido con éxito. En muchos de estos casos no queda claro si

las lesiones vasculares pulmonares irreversibles estaban presentes antes de la intervención quirúrgica o si la enfermedad vascular pulmonar progresó a pesar de la corrección del defecto. Normalmente, una corrección temprana previene el desarrollo subsiguiente de la HAP.

Para fines de clasificación, podemos organizar las lesiones cardíacas como se presenta en la tabla 2.

TABLA 2. Clasificación de las lesiones cardiacas asociadas con Hipertensión Pulmonar⁴.

- Con Cortocircuito de Izquierda a Derecha
 - Comunicación interventricular
 - Canal atrioventricular
 - Conducto arterioso permeable
 - Comunicación interatrial
 - Ventana aortopulmonar
- Con presión pulmonar venosa aumentada
 - Miocardiopatía
 - Coartación de la aorta (disfunción diastólica del ventrículo izquierdo)
 - Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico
 - Complejo de Shone
 - Estenosis mitral
 - Anillo supra valvular mitral
 - Cor triatriatum
 - Estenosis de venas pulmonares/enfermedad veno-oclusiva
 - Drenaje anómalo total de venas pulmonares
- Cardiopatía congénita cianógena
 - Transposición de las grandes arterias
 - Tronco arterioso
 - Tetralogía de Fallot
 - Atresia pulmonar con comunicación interventricular
 - Corazón univentricular (alto flujo con o sin septum atrial restrictivo)
- Anomalías de las arterias o venas pulmonares
 - Origen de una arteria pulmonar de la aorta
 - Ausencia unilateral de una arteria pulmonar
 - Síndrome de Cimitarra
- Post-Quirúrgicos
 - Fístula de Waterston
 - Fístula de Potes
 - Fístula de Blalock-Taussig

PATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) incluye algunas entidades con diferentes etiologías pero con una presentación clínica similar y, en muchos casos, con una respuesta parecida al tratamiento médico.

Los cambios histopatológicos en varias formas de la HAP son cualitativamente similares, pero con diferencias cuantitativas en cuanto a la distribución y prevalencia de los cambios patológicos en los distintos componentes del lecho vascular pulmonar (arteriolas, capilares o venas). En el Tercer Simposio Internacional sobre la HAP celebrado en Venecia se propuso la siguiente clasificación patológica actualizada (tabla 3).

TABLA 3. Clasificación patológica de vasculopatías de la hipertensión pulmonar

1. Arteriopatía pulmonar (arterias preacinares e intraacinares)

Subgrupos

- Arteriopatía pulmonar con hipertrofia aislada de la media
- Arteriopatía pulmonar con hipertrofia de la media y engrosamiento de la íntima (celular, fibrótica)
 - Laminar concéntrica
 - Excéntrica, concéntrica no laminar
- Arteriopatía pulmonar con lesiones plexiformes y/o dilatación o arteritis
- Arteriopatía pulmonar con arteritis aislada

1a. Como arriba pero con cambios venosos y venulares coexistentes (engrosamiento celular y/o fibrótico de la íntima, muscularización)

2. Venopatía oclusiva pulmonar (venas de distinto tamaño y vénulas) con/sin arteriopatía coexistente

3. Microvasculopatía pulmonar con/sin arteriopatía y/o venopatía coexistente

4. Inclasificable

Características histopatológicas atípicas o muestreo inadecuado de vasos sanguíneos

Arteriopatía pulmonar

Las características histopatológicas de la arteriopatía pulmonar incluyen la hipertrofia de la media, el engrosamiento de la íntima y de la adventicia, y las lesiones complejas.

Venopatía oclusiva pulmonar (también denominada enfermedad venooclusiva pulmonar)

La venopatía oclusiva pulmonar representa un porcentaje relativamente pequeño de los casos de HAP; las principales características histopatológicas consisten en la oclusión extensa y difusa de vénulas y venas pulmonares de distinto tamaño. La oclusión de la luz del vaso puede ser sólida o excéntrica. Además, la media puede aparecer engrosada.

Microvasculopatía pulmonar (también denominada hemangiomatosis capilar pulmonar)

La microvasculopatía pulmonar es otra enfermedad rara caracterizada por la proliferación capilar localizada en el pulmón. Por último, también hay entidades inclasificables con características histopatológicas atípicas o con muestreo inadecuado de vasos sanguíneos.

PATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Los procesos que desencadenan los cambios patológicos observados en la HAP se conocen de forma imprecisa, aunque hoy día entendemos mejor sus mecanismos.

Sabemos que la HAP tiene una etiología multifactorial que incluye varios procesos bioquímicos y distintos tipos de células. El aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) está relacionada con distintos mecanismos, tales como la vasoconstricción, el remodelado obstructivo de la pared de los vasos pulmonares, la inflamación y la trombosis. Se cree que la vasoconstricción es uno de los primeros componentes del proceso de la hipertensión pulmonar. Se ha relacionado la vasoconstricción excesiva con la función o expresión anormal de los canales de potasio en las células de músculo liso y con la disfunción endotelial. En pacientes con HAP se han observado concentraciones plasmáticas reducidas de una sustancia vasodilatadora y antiproliferativa como el péptido intestinal vasoactivo. La disfunción endotelial conduce a la reducción crónica de la producción de vasodilatadores, como el óxido nítrico (NO) y la

prostaciclina, al tiempo que aumenta la expresión de vasoconstrictores, como el tromboxano A₂ (TxA₂) y la endotelina 1 (ET-1). Muchos de estos procesos anormales elevan el tono vascular y promueven el remodelado vascular.

El proceso de remodelado vascular pulmonar afecta a todas las capas de la pared del vaso y se caracteriza por cambios proliferativos y obstructivos en distintos tipos de células, incluidas las endoteliales, las musculares lisas y los fibroblastos. Además, en la adventicia aumenta la producción de matriz extracelular, incluidos el colágeno, la elastina, la fibronectina y la tenascina. La angiopoyetina 1, un factor angiogénico esencial para el desarrollo vascular pulmonar, parece hiperactivado en los casos de Hipertensión arterial pulmonar (HAP) y se correlaciona directamente con la severidad de la enfermedad. Las células inflamatorias y las plaquetas también parecen tener un papel significativo en la HAP. Las células inflamatorias son ubicuas en todos los cambios patológicos de la HAP y las citocinas proinflamatorias están elevadas en el plasma de los pacientes con HAP. En estos pacientes también se han detectado alteraciones en los

procesos metabólicos de la serotonina, una sustancia vasoconstrictora pulmonar que se almacena en las plaquetas.

En los pacientes con HAP se han demostrado anomalías protrombóticas y se ha encontrado trombos tanto en la microcirculación como en las arterias pulmonares elásticas. De hecho, las concentraciones de fibrinopéptido A, que reflejan la actividad de la trombina, y las de TxA2 están elevadas en los pacientes con HAP.

A pesar de la identificación de las mutaciones del BMPR2 (receptor 2 de la proteína morfogenética ósea) en la mayoría de los casos de HAP familiar, todavía no se han aclarado las relaciones biopatológicas entre esta anomalía genética y el desarrollo de la enfermedad de hipertensión vascular pulmonar. Por otra parte, su alta frecuencia en los casos «verdaderos» de HAPI esporádica y su penetrancia reducida en los casos de HAP familiar (sólo el 20% de los portadores de la mutación genética del BMPR2 manifiesta la enfermedad) nos hace pensar que son necesarios mecanismos adicionales para el desarrollo de esta condición. Estos mecanismos podrían ser las mutaciones somáticas secundarias dentro de un

proceso inestable de la vía BMPR2, polimorfismos de genes relacionados con la HAP (gen transportador de la serotonina [*5HTT*], el gen de la sintasa del óxido nítrico [*ec-NOS*], el gen de la carbamilfosfato sintasa [*CPS*]) o cualquier estímulo capaz de interrumpir el control del crecimiento de las células vasculares pulmonares. Además, puede haber otros genes, posiblemente relacionados con la vía BMP/TGF- β v, todavía por identificar. De hecho, en pacientes con HAP y antecedentes familiares o personales de telangiectasia hemorrágica hereditaria, por ejemplo, con enfermedad de Osler-Weber-Rendu, se han identificado mutaciones en los receptores TGF- β v, en la cinasa 1 análoga al receptor de la activina (ALK-1) y en la endoglin. Si bien se han identificado muchos mecanismos biopatológicos en las células y tejidos de los pacientes con HAP, todavía no se comprenden en profundidad las interacciones exactas entre estos mecanismos que dan inicio y hacen progresar los procesos patológicos. Entre las explicaciones teóricas posibles (fig. 1) se incluye la clásica interacción entre predisposición genética y factores de riesgo que puede inducir cambios en diferentes tipos de células (células musculares lisas, endoteliales, inflamatorias y plaquetas) y en la matriz extracelular de la microcirculación pulmonar.

El desequilibrio entre factores trombogénicos, mitogénicos, proinflamatorios y vasoconstrictores en contraposición con los mecanismos anticoagulantes, antimitóticos y vasodilatadores puede dar inicio y perpetuar procesos interactivos, como la vasoconstricción, la proliferación, la trombosis y la inflamación de la microcirculación pulmonar. Estos mecanismos son los causantes del inicio y la progresión de los cambios patológicos obstructivos típicos de la HAP. El consiguiente aumento de la RVP conduce a la sobrecarga del ventrículo derecho y, finalmente, a la insuficiencia de éste y a la muerte.

No se han identificado diferencias claras entre los mecanismos que intervienen en el desarrollo de la HAP pediátrica o en adultos. Sin embargo, la Hipertensión Arterial Pulmonar del Recién Nacido conlleva algunos mecanismos fisiopatológicos específicos causados por las características de la vasculatura pulmonar fetal y del foramen oval permeable.

Factores Hemodinámicos:

La característica hemodinámica de la hipertensión arterial pulmonar severa es la combinación de la elevación de la presión de la arteria pulmonar y la disminución del gasto cardiaco. Durante la evolución de la enfermedad el gasto cardiaco disminuye progresivamente y no puede ser elevado significativamente durante el ejercicio, por lo que la sintomatología que lleva al paciente a solicitar atención médica incluye el síncope, disnea durante el ejercicio y fatiga³. La presión pulmonar en cuña generalmente es normal en el caso de que la patología de base sea causante de remodelación arterial precapilar; en el caso de las causantes de remodelación postcapilar, se asocian con disfunción ventricular derecha y elevación de la presión pulmonar en cuña.

Basándose en el concepto de vasoconstricción precapilar, que eventualmente resulta en cambios morfológicos de los vasos, los investigadores creían que las etapas iniciales de la hipertensión arterial pulmonar severa se podían caracterizar por la medición de reactividad vascular. En los años sesenta, Paul Wood entre otros, utilizaron la

infusión de acetilcolina para probar la vasoreactividad pulmonar. La interpretación actual de estos datos históricos es que la caída de la presión pulmonar inducida por acetilcolina es causada por la liberación del óxido nítrico de las células endoteliales, y la falta de respuesta es explicada ahora como la manifestación de la disfunción de las células endoteliales pulmonares. Por lo anterior, la distinción entre pacientes con respuesta y los que carecen de ella aún es una tarea diagnóstica importante. Una segunda distinción, que también es significativa, es la reserva contráctil del ventrículo derecho. Con la misma elevación de la poscarga, algunos pacientes desarrollan signos tempranos de falla ventricular derecha, mientras que otros permanecen relativamente funcionales y compensados por algún tiempo. Algunos autores sugieren que estas variaciones en los mecanismos de compensación del ventrículo derecho pueden estar determinadas genéticamente.

Diagnóstico:

La estrategia terapéutica más exitosa para la hipertensión arterial pulmonar, es el tratamiento de la causa subyacente. Para ello el

estudio de la hipertensión involucra la realización de la historia clínica completa, incluyendo la exploración minuciosamente enfocada a la etiología. Entre los síntomas de la HAP se encuentran la dificultad al respirar, el cansancio, la debilidad, ortopnea, la angina o dolor torácico atípico, la distensión abdominal y el síncope. Sólo en casos muy avanzados se ha comunicado la presencia de estos síntomas en reposo^{1,4}.

Historia Clínica:

La mayoría de los pacientes con hipertensión pulmonar experimentan disnea, aunque la intolerancia al ejercicio puede estar manifestada por debilidad o fatiga⁶. En el caso de los pacientes pediátricos, las manifestaciones son similares. Encontramos la presencia de fatiga, disminución de la actividad física, y en algunos casos se puede presentar síncope debido a arritmias atriales o ventriculares y vasodilatación sistémica produciendo hipotensión por la incapacidad para incrementar el gasto cardiaco.

Detección de la hipertensión pulmonar:

En la fase de detección de la enfermedad es preciso realizar estudios que confirmen el diagnóstico de HAP. Los estudios incluyen el electrocardiograma (ECG), radiografía torácica y ecocardiografía transtorácica con Doppler (ETT).

- **Electrocardiograma**

El ECG puede sugerir o proporcionar evidencia de HAP si se observa hipertrofia con sobrecarga del ventrículo derecho y dilatación de la aurícula derecha. Sin embargo, el ECG tiene una sensibilidad y especificidad inadecuadas (del 55 y el 70%, respectivamente) y no puede ser considerado como la herramienta óptima de control para la detección de HAP significativa. Un ECG normal no excluye la presencia de HAP severa.

- **Radiografía de tórax**

En el 90% de los pacientes con HAP Idiopática, la radiografía torácica es anormal en el momento del diagnóstico. Los hallazgos incluyen dilatación arterial pulmonar central que contrasta con la «amputación» de los vasos sanguíneos periféricos. Se puede observar el aumento auricular y ventricular derechos, que en los casos más avanzados es progresivo.

- **Ecocardiografía transtorácica**

La ETT es una prueba no invasiva excelente para los pacientes en los que se sospecha HAP. Mediante ETT se estima la presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) y se puede obtener información adicional sobre la causa y las consecuencias de la HAP. La PSAP es equivalente a la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) en ausencia de obstrucción del tracto de salida pulmonar. Los componentes esenciales del ecocardiograma para el diagnóstico incluyen la valoración semicuantitativa del tamaño del atrio derecho, velocidad de regurgitación tricuspídea, función sistólica y diastólica

del ventrículo izquierdo, morfología de las válvulas, y búsqueda de cortocircuitos intracardiacos o intrapulmonares con contraste⁶.

La PSVD se puede calcular midiendo la velocidad del flujo regurgitante sistólico tricuspídeo (v) y una estimación de la presión auricular derecha (PAD), aplicadas en la fórmula:

$$PSVD = 4v^2 + PAD$$

La presión de la aurícula derecha (PAD) puede tener un valor estándar o un valor estimado según las características de la vena cava inferior o a la distensión venosa yugular. El flujo regurgitante tricuspídeo puede ser visualizado en la mayoría (74%) de los pacientes con HAP. En la mayor parte de los estudios se ha observado una elevada correlación entre las mediciones de la PSAP realizadas mediante ETT y con cateterismo cardíaco derecho. Sin embargo, con el objeto de minimizar falsos positivos es importante identificar valores específicos para la definición de HAP valorada por ETT. El rango de PSVD en sujetos sanos ha sido bien caracterizado. En una amplia población de ambos sexos, de 1-89 años de edad, se calculó una PSVD de 28 ± 5 mmHg (rango, 15-57 mmHg). La PSVD se

incrementa con la edad y con el índice de masa corporal. De acuerdo con estos datos, la HAP leve se puede definir como una PSAP de aproximadamente 36-50 mmHg o una velocidad de la regurgitación tricúspide en reposo de 2,8-3,4 m/s (asumiendo una PAD normal de 5 mmHg). Cabe destacar que incluso con esta definición se pueden anticipar una serie de diagnósticos falsos positivos, especialmente en personas de edad avanzada, y es precisa la confirmación mediante cateterismo cardíaco derecho en pacientes sintomáticos (insuficiencia cardíaca de clase II-III de la NYHA). En sujetos asintomáticos (clase I de la NYHA) hay que excluir una enfermedad del tejido conectivo concomitante y se debe repetir la ecocardiografía a los 6 meses. Es preciso señalar también que al definir el nivel de una PSVD elevada, no se define el punto en el que el incremento de la PSVD es clínicamente importante, es un predictor de futuras consecuencias y/o requiere tratamiento específico. Además, ante la posibilidad de un falso negativo en la ecocardiografía Doppler se debe considerar la posibilidad de HAP si la sospecha clínica es importante.

Para la confirmación del diagnóstico y la valoración de la severidad de la HAP son importantes los parámetros ecocardiográficos y Doppler, incluidos la dimensión y función del ventrículo derecho e izquierdo, la presencia de anomalías en las válvulas tricúspide, pulmonar y mitral, la eyección del ventrículo derecho y las características de llenado del ventrículo izquierdo, las dimensiones de la vena cava inferior y el tamaño de un derrame pericárdico. Aparte de la identificación de la HAP, la ETT permite establecer un diagnóstico diferencial al determinar posibles causas. La ETT permite identificar enfermedades de las válvulas del corazón izquierdo y enfermedades miocárdicas, causantes de la hipertensión venosa pulmonar, y enfermedades cardíacas congénitas con cortocircuito sistémico-pulmonar. La inyección intravenosa de solución salina agitada, utilizado como medio de contraste, puede ayudar a identificar un foramen oval permeable o una comunicación interauricular tipo seno venoso pequeña que pudiesen escapar a su detección mediante ETT convencional. Rara vez se requiere Ecocardiograma transesofágico (ETE), que normalmente se utiliza para confirmar la presencia y valorar el tamaño exacto de pequeños defectos del septo auricular.

- **Hemodinámica**

El cateterismo cardíaco derecho (CCD) debe realizarse para confirmar el diagnóstico de HAP, para valorar la severidad del impacto hemodinámico y para medir la vasoreactividad de la circulación pulmonar. Deberían siempre valorarse los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca, PAD, presión arterial pulmonar (PAP) (sistólica, diastólica y media), presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCP), gasto cardíaco (por termodilución o por el método de Fick en casos de cortocircuitos sistémico-pulmonares), presión arterial, resistencia vascular pulmonar (RVP) y sistémica (RVS), saturación arterial y venosa mixta (y saturación en vena cava superior en caso de cortocircuitos sistémico-pulmonares). La HAP se define como una PAP media > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg durante el ejercicio, por una PCP ≤ 15 mmHg y por una RVP > 3 mmHg/l/min (unidades Wood).

- **Biopsia pulmonar**

La biopsia pulmonar abierta con toracoscopia entraña riesgos sustanciales de morbilidad y mortalidad. Sobre la base de las escasas

posibilidades de modificación del diagnóstico o el tratamiento, se desaconseja la realización sistemática de biopsias.

Consideraciones terapéuticas

La mayoría de los pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar ligera a moderada no requieren manejo alguno mas que el tratamiento de la patología subyacente. En los pacientes con cardiopatía congénita, la planeación de la intervención quirúrgica depende de varios factores, en los que se incluye la edad, tipo de lesión, vasoreactividad durante el cateterismo cardíaco, hallazgos en la biopsia pulmonar y la angiografía pulmonar en cuña⁴.

A pesar de la corrección quirúrgica apropiada, la hipertensión arterial pulmonar y la enfermedad vascular pulmonar pueden progresar. Debido a que la vasoconstricción es un componente importante de la hipertrofia de la media, los vasodilatadores han sido utilizados frecuentemente para disminuir la presión de la arteria pulmonar, mejorar el gasto cardíaco y potencialmente revertir algunos

de los cambios del pulmón. Existen algoritmos ya establecidos en los cuales se recomiendan diversos agentes que dependiendo a la respuesta inicial a óxido nítrico o epoprostenol, pueden ser utilizados como son los bloqueadores de canales de calcio (nifedipino o diltiazem), así como otros agentes como son el Bosentan, Treprostinil, Epoprostenol, Iloprost, y otros medicamentos aún en fase de estudio como el Sildenafil.

El tratamiento agudo con óxido nítrico inhalado mejora el intercambio gaseoso y selectivamente disminuye las resistencias vasculares pulmonares. Se reporta que el óxido nítrico atraviesa el endotelio dañado, difundiéndose al músculo liso adyacente, en donde activa la guanilato ciclasa soluble, lo que resulta en un aumento de cGMP y produce vasodilatación. La fosfodiesterasa tipo 5 (PDE 5) degrada el cGMP dentro del músculo liso vascular y puede limitar la vasodilatación. El sildenafil bloquea la PDE 5, causando vasodilatación.

ÓXIDO NÍTRICO

En 1980, Furchgott y Zawadzki demostraron que la relajación de la aorta de los conejos en respuesta a la acetilcolina era dependiente de la integridad de las células endoteliales. Demostraron que la relajación vascular dependiente de acetilcolina estaba controlado por la liberación de un factor humoral¹⁵.

El óxido nítrico fue identificado en 1987 como un factor relajante derivado del endotelio (ON) ha recibido atención especial como un tratamiento potencial para la hipertensión arterial pulmonar. Las características físicas del ON, su papel en la evolución de los sistemas orgánicos, su distribución universal y participación fundamental en las funciones biológicas son significativas para que la comunidad científica intentara mejorar su entendimiento sobre la bioquímica, fisiología, neurociencia e inmunología del gas. Este fue el interés generado por los primeros estudios, por lo que se le otorgó, al óxido nítrico, el título de “molécula del año” en 1992¹⁶.

El ON intrínseco se forma en la célula endotelial a partir de L-arginina, por vía de la enzima sintetasa endotelial de óxido nítrico(Tipo III). El ON es un mensajero local transcelular ideal por su bajo peso molecular, su naturaleza lipofílica y su corto tiempo de acción. Tiene efectos parácrinos sobre diferentes tejidos, regulando un número de funciones como son el tono vasomotor, neurotransmisión, respuesta inmune y adhesión de células inflamatorias a la pared vascular.

Sus acciones son mediadas por el sistema soluble de la guanilato ciclasa, deteniendo el cGMP, lo que lleva a niveles de calcio intracelular disminuidos lo que a su vez provoca una relajación del músculo liso de las arteriolas precapilares. Además, el ON puede suprimir la proliferación del músculo liso e inhibir la agregación plaquetaria.

La vida media del ON endógeno es de 0.1 a 5 segundos. Sin embargo, el ON exógeno tiene una vida media efectiva de 15 a 30 segundos.

La mayor parte del ON se inactiva al unirse ávidamente a la hemoglobina, formando nitrosilmetemoglobina. Debido a su rápida inactivación en la vasculatura pulmonar, el ON no tiene efectos a nivel sistémico, actuando selectivamente en el circuito pulmonar. No así, los liberadores de ON administrados sistémicamente como el nitroprusiato o la nitroglicerina, los cuales tienen efectos hemodinámicos sistémicos muy pronunciados.

El tratamiento con ON inhalado es en la actualidad utilizado ampliamente en el tratamiento de la hipoxemia severa e hipertensión arterial pulmonar con daño pulmonar agudo, aún que no ha demostrado cambios en la supervivencia^{12, 19}. El daño pulmonar agudo es un proceso inflamatorio que ocurre en respuesta a una lesión ya sea directa o indirecta. Se caracteriza por la llegada de células inflamatorias, incluyendo neutrófilos y macrófagos hacia el parénquima pulmonar y los espacios alveolares, en respuesta a la interleucina IL-8, leucotrienos y otros mediadores químicos. Las células inflamatorias a su vez liberan otras citocinas, proteasas, superóxidos y óxido nítrico, lo cual amplifica la respuesta inflamatoria

y todo ello resulta en mayor daño tisular^{20, 21}. El óxido nítrico endógeno regula las respuestas inmunes e inflamatorias así como su propia producción.

El efecto del ON exógeno sobre el endógeno no es claro. La administración del ON exógeno ha demostrado reducir la lesión microvascular y mucosa a través de la inhibición de la adhesión de los leucocitos a la pared endotelial en animales, sugiriendo que el ON podría tener propiedades anti-inflamatorias, aún que también podría causar daño pulmonar por su interacción con el superóxido para la formación de peroxinitrito^{22, 23, 24}.

Otros de los efectos del ON inhalado se pueden sintetizar en dos tipos. El primero es la respuesta de dilatación de la vasculatura pulmonar previamente constreñida sin causar los efectos vasoactivos sistémicos. La segunda es la característica que tiene de disminuir algunos de los cortocircuitos intrapulmonares, lo cual se atribuye a la deposición del ON en las regiones bien ventiladas del pulmón, lo que resulta en una mejoría en la relación ventilación-perfusión.

Teóricamente no debe de existir toxicidad directa sobre el tejido alveolar o vascular pulmonar ya sea por los efectos directos del NO y sus derivados (principalmente dióxido de nitrógeno, aniones hidroxilo y peroxinitrito)⁹ o por la metahemoglobinemia. A pesar de ello, el desarrollo de metahemoglobinemia durante el uso prolongado de ON inhalado es inusual si se utiliza en el rango de dosis recomendado. La taquifilaxis no se ha observado aún cuando el tratamiento se ha extendido hasta 53 días en adultos¹². Ocasionalmente, la discontinuación súbita del ON puede producir una vasoconstricción pulmonar importante y probablemente broncoconstricción¹³. La razón de lo anterior no es clara. Posiblemente el uso de ON exógeno disminuye la actividad de la cintaza de ON o incrementa la actividad de la fosfodiesterasa de cGMP¹⁴.

El ON inhalado ofrece algunas ventajas importantes sobre otros agentes en el contexto de vasodilatador. Su efecto es selectivo para el circuito pulmonar, por lo que carece de los efectos hemodinámicos sistémicos. Un ejemplo es un estudio realizado en 35 pacientes con hipertensión pulmonar primaria en el cual se encontró un 37% de

pacientes con respuesta vasodilatadora significativa a epoprostenol(vasodilatador sistémico) y ON, correlacionándose entre ambos y en similar magnitud. Sin embargo, contrario al ON, el epoprostenol se asoció con reducción de las resistencias vasculares sistémicas y de la presión arterial, aumento de la frecuencia y el índice cardíaco e hipoxemia debido a la alteración de la ventilación-perfusión⁸.

El uso del ON en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria ha demostrado su utilidad sobre todo en pacientes pediátricos, post-operados, y otras situaciones agudas especiales, entre ellas:

- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, en la cual el ON disminuye el cortocircuito de derecha a izquierda a través del conducto arterioso y del foramen oval permeable, reduciendo la necesidad de tratamientos invasivos como la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).
- Hipertensión arterial pulmonar secundaria a cirugía de defectos cardíacos congénitos.

- Hipertensión arterial pulmonar en el postoperatorio inmediato de trasplante de pulmón.
- Hipertensión arterial pulmonar después del reemplazo valvular pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar crónica.

La efectividad del ON en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar secundaria es dependiente de la patología subyacente, y los beneficios no siempre se aprecian.

En la práctica se han utilizado diversas concentraciones del ON en pacientes adultos y pediátricos con falla respiratoria hipoxémica aguda para medir los efectos terapéuticos así como los niveles de toxicidad¹⁰. En un estudio se compararon dosis de 11 partes por millón y de 60 partes por millón, concluyendo que ambas dosis mejoraban de manera muy similar las resistencias vasculares pulmonares y la oxigenación sistémica en niños con patología pulmonar severa¹¹.

La patogénesis de la disfunción orgánica que se presenta posterior a la circulación extracorpórea involucra la cascada inflamatoria y a los componentes celulares de la respuesta inmune. La hipertensión pulmonar es característica del periodo post-quirúrgico de la cirugía de corrección de malformaciones congénitas en los niños. Cuando ocurre, la hipertensión arterial pulmonar se presenta característicamente en el post-operatorio inmediato, presentándose como crisis hipertensivas pulmonares con incremento agudo de las resistencias vasculares pulmonares, lo cual inicia un ciclo de falla ventricular derecha y bajo gasto cardiaco, el cual, si no es tratado, puede llevar a la muerte, y a pesar de los tratamientos convencionales, la morbilidad y mortalidad se mantienen elevadas.

Hay estudios en los cuales se demuestra la eficacia del ON posterior a las cirugías cardíacas correctivas, para reducir el riesgo de crisis hipertensivas pulmonares y acortan el periodo post-operatorio, sin la presencia de efectos tóxicos^{17, 18}.

ÍNDICES RESPIRATORIOS

Difusión: Representa el intercambio de gases localizados en el pulmón hacia la circulación sistémica. Los gases deben difundirse a través de la membrana alvelo-capilar, el plasma y la membrana del eritrocito y esta regida por la ley de Fick de difusión:

$$V_{\text{gas}} = (DA / T) (\Delta P)$$

Donde:

V_{gas} : Volumen de gas por unidad de tiempo que se desplaza a través del tejido.

D: Coeficiente de difusión.

A: Área del tejido.

T: Grosor del tejido.

ΔP : Gradiente de presión parcial del gas²⁵.

Se ha estimado que la velocidad del paso de la sangre a través de los capilares del pulmón es de 0.75 segundos. La difusión del CO₂ y el O₂ en condiciones normales ocurre en una tercera parte de este tiempo, hasta llegar a un punto de equilibrio.

A pesar de existir una mayor presión intrínseca del CO₂ menor que la del O₂ (40torr de PCO₂ contra 100torr de O₂), se logra un intercambio adecuado de ambos gases puesto que la velocidad de solubilidad del CO₂ es 20 veces más rápida que la del O₂. Con lo

anterior, la difusión a través de la membrana alveolo capilar (MAC) también depende de la estructura interna, como primer paso²⁶ y posteriormente depende también de la solubilidad a través de la membrana eritrocitaria. Si la solubilidad de la MAC es menor que la del eritrocito, se prolonga el tiempo para alcanzar el equilibrio del gas.

En circunstancias anormales cuando se altera la difusión del oxígeno por engrosamiento de la membrana alveolo-capilar, la presión parcial arterial de oxígeno (P_{aO_2}) sanguínea no se iguala a la P_{aO_2} alveolar existiendo una alteración en la difusión²⁷.

Para la medición de los procesos descritos, actualmente se cuenta con diferentes índices, basados en la gasometría arterial, los cuales han provocado una serie de controversias. Durante los últimos 60 años se han utilizado cálculos basados en la tensión de oxígeno, en un intento de cuantificar la oxigenación independientemente de la fracción inspirada de oxígeno (F_{iO_2}), y minimizar las relaciones no lineares entre la tensión de oxígeno y el contenido, demostradas por la curva de disociación de la oxihemoglobina. Cada uno de estos índices, entre ellos la diferencia alveolo-arterial ($P_{[A-a]O_2}$), la relación

alveolo/arterial ($\text{PaO}_2/\text{P}_A\text{O}_2$), la relación de Kirby ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) y el índice respiratorio ($\text{P}_{[\text{A-a}]} \text{O}_2/\text{P}_A\text{O}_2$), tuvieron sus defensores y sus cuestionadores entre la comunidad científica.

Hay diversos estudios que validan o descartan la utilidad de los índices respiratorios, entre ellos, la literatura publicada por Thomas A. Raffin MD, en el cual se refiere que el índice de Kirby ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), que aun que no es totalmente confiable, es un índice no invasivo para la medición de un intercambio de gases anormales²⁹.

El índice respiratorio de Kirby ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) establece una relación entre la presión arterial de oxígeno expresada en milímetros de mercurio, sobre la fracción inspiratoria de oxígeno expresada en fracción. Un valor de 300 se considera dentro de rangos fisiológicos normales y corresponde a una puntuación de cero (0). De este punto en adelante se establece una tabla de valores que corresponde con su respectivo puntaje de 1 a 4 puntos, siendo el puntaje 4 el valor más extremo y relacionado con insuficiencia respiratoria severa²⁷.

Índice	Grado de Insuficiencia Respiratoria
> 300	Sin Insuficiencia respiratoria
225 - 299	Leve
175 - 224	Moderada
100 - 174	Severa
< 100	Avanzada

Cuadro 1. Grados de insuficiencia respiratoria según el índice de Kirby ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).

La diferencia alveolo-arterial de oxígeno ($\text{P}_{[\text{A-a}]} \text{O}_2$) ha sido en especial controversial ya que los estudios iniciales refieren como valor normal igual o menor de 20. En algunos trabajos posteriores se manejan valores menores de 15 y en otros se refiere que se debe de hacer un ajuste por edad. También se hacen diferencias en los valores normales, tomando en cuenta la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2). Se refiere que los pacientes con respiración del aire ambiente tienen un valor normal de hasta 20, y que aquellos pacientes ventilados con FiO_2 al 100%, fueron asignados un nivel de 60. Lo anterior ha sido estudiado en adultos, pero en pacientes pediátricos no hay un consenso aún.

La diferencia o gradiente alveolo-arterial de oxígeno ($P_{[A-a]O_2}$) es una medida de la eficiencia del intercambio gaseoso y puede ser especialmente útil en situaciones de cuidados del paciente críticamente enfermo, con el fin de monitorizar los cambios en la severidad de la patología. En sí, es la diferencia entre la presión parcial de oxígeno a nivel de los alveolos y la tensión de oxígeno medida en sangre arterial (PaO_2). Se calcula con la siguiente fórmula:

$$P_{[A-a]O_2} = FiO_2 (PB - 47^*) - (PaCO_2/RQ) - PaO_2$$

Donde:

FiO_2 = Fracción Inspirada de Oxígeno.

PB = Presión Barométrica.

$PaCO_2$ = Presión parcial arterial de dióxido de carbono.

RQ = Cociente respiratorio (generalmente 0.8).

PaO_2 = Presión parcial arterial de oxígeno.

* = La constante de 47 se utiliza ya que es la presión de saturación del vapor de agua a una temperatura de 37°C.

Las causas por las cuales puede disminuir la PaO_2 y en consecuencia aumentar la diferencia alveolo-arterial de oxígeno se pueden clasificar como se presenta a continuación:

- Cortocircuito de derecha a izquierda: intracardiacos, conexiones arteriovenosas anormales; cortocircuitos intrapulmonares los cuales son el resultado de la perfusión de alveolos sin aire (por ejemplo, neumonía o atelectasia), frecuentemente referido como disociación entre la ventilación y la perfusión.
- Distribución anormal de la ventilación: como en el asma, bronquiolitis, atelectasias.
- Difusión alterada: mecanismo no frecuente, como en el síndrome de distres respiratorio, en etapas tempranas del edema pulmonar o en la neumonía intersticial.
- Disminución del contenido de oxígeno a nivel venoso central: secundario a alteraciones de la circulación (como en el choque) o aumento de las demandas de oxígeno (por ejemplo, en la sepsis).

Además de los factores hemodinámicos, y ventilatorios en los pacientes post-quirúrgicos cardiovasculares, debemos tomar en cuenta los efectos de la circulación extracorpórea en la vasculatura pulmonar.

El volumen aplicado al pulmón se disminuye para favorecer el acceso al campo quirúrgico, predisponiendo a la formación de atelectasias generalizadas, acumulación de secreciones y la falta de flujo pulmonar aumentan la resistencia vascular pulmonar favoreciendo el edema intersticial al momento de salir de la circulación extracorpórea. Estos efectos se aumentan cuando el tiempo de CEC se prolonga y sobretodo cuando se asocia a otros factores que aumentan las resistencias vasculares pulmonares, como la hipoxemia, la acidosis, el bajo gasto cardiaco o el calentamiento insuficiente²⁸. El mecanismo más importante intraoperatorio que provocará complicaciones respiratorias va a ser la lesión endotelial causada por las sustancias vasoactivas que producen alteraciones trombóticas, inflamación y trastornos hidroelectrolíticos.

RESULTADOS

Se estudiaron 44 pacientes en la unidad de terapia intensiva post-quirúrgica cardiovascular pediátrica, a los cuales se les aplicó óxido nítrico inhalado en el periodo post-quirúrgico. De éstos 37 pacientes sobrevivieron y 7 fallecieron. La distribución por edad fue la siguiente: Neonatos 7 (15.9%), Lactantes 28 (63.6%), Pre-escolares 6 (13.6%), Escolares 1 (2.3%) y Adolescentes 2 (4.5%). La media de edad fue de 2.1 años con rango desde 0.4 años (4.8 meses) hasta 16 años. El peso de la población con rango desde 2.2kg hasta 42kg con media de 8.5kg. La talla varió desde 45cms hasta 146cms con media de 74.1cms. La distribución de los parámetros mencionados comparando los pacientes que sobrevivieron contra los que fallecieron se caracterizan en la tabla 1.

Defunción		EDAD	PESO	TALLA
No	Media	1.4046	7.0081	69.973
	Mínimo	0.04	2.2	45
	Máximo	10	29.6	145
Si	Media	5.94	16.4714	96.1429
	Mínimo	0.08	3.7	53
	Máximo	16	42	146

TABLA 1. Distribución de edad, peso y talla en los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron.

En cuanto a sexo, el 63% de los pacientes fueron masculinos y 37% femeninos con la distribución indicada en la tabla 2.

Defunción	Sexo	Frecuencia	Porcentaje
No	Masculino	24	54.54%
	Femenino	13	29.54%
Si	Masculino	4	9.09%
	Femenino	3	6.81%

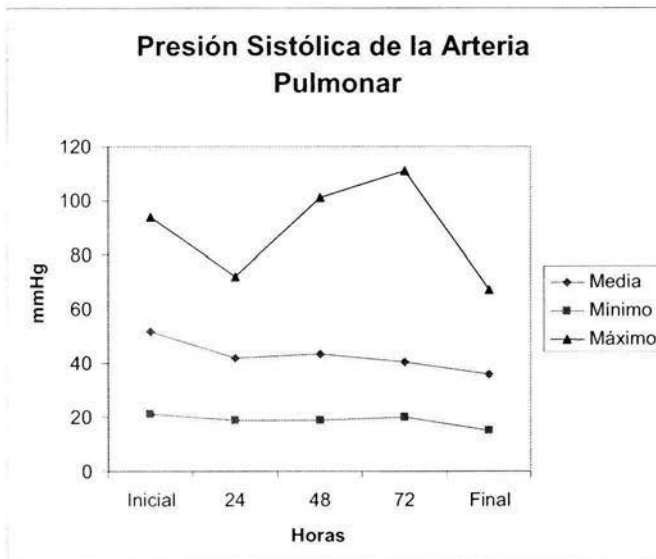
TABLA 2. Distribución por sexo según supervivencia.

De la muestra de pacientes, 13 presentaron hipertensión arterial pulmonar transquirúrgica, y de ellos 3 presentaron crisis hipertensivas pulmonares en el transquirúrgico. El 82% de los pacientes presentaron alguna complicación transquirúrgica, entre las cuales se encuentran algún tipo de arritmia en el 43.2% y 2 pacientes (4.5%) presentaron paro cardio-respiratorio en el transquirúrgico, de los cuales uno falleció posteriormente en la terapia intensiva postquirúrgica. El tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva cardiovascular post-quirúrgica fue desde 4 hasta 29 días con una media de 11.1 días.

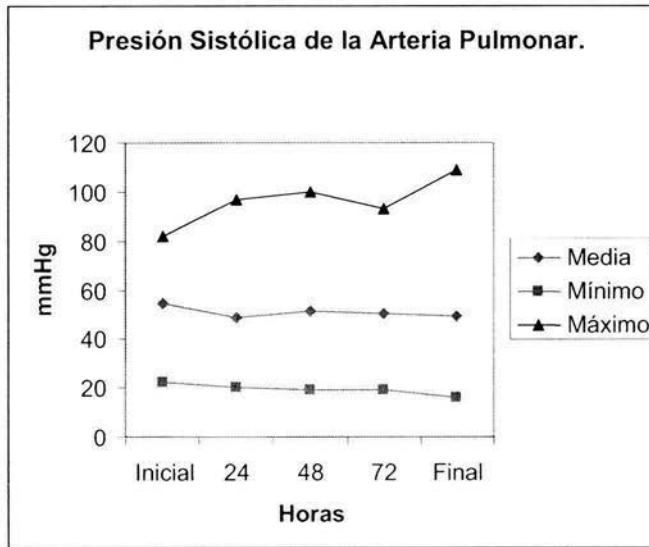
Durante la cirugía se encontró una media de tiempo de circulación extracorpórea de 116 minutos y de pinzamiento aórtico de 67 minutos.

Las patologías que presentaron los pacientes estudiados comprendieron cardiopatías congénitas diversas, incluyendo transposición de grandes arterias, conexión anómala total de venas pulmonares, cor triatriatum, canal A-V, comunicación interventricular, coartación aórtica, conducto arterioso permeable, ventana aortopulmonar y lesiones valvulares mitrales. Los procedimientos de cirugía a los cuales fueron sometidos los pacientes fueron del tipo correctivo, entre ellos cirugía de Jatene, corrección de conexión anómala total de venas pulmonares, cirugía de Rastelli, coartectomía, cierre de defectos septales tanto atriales como ventriculares o ambos, plastía o cambio valvular mitral, plastía de válvula pulmonar, resección de obstrucciones subvalvulares pulmonares y aórticas, plastía de ramas pulmonares y cierre de ventana aortopulmonar.

Las mediciones de presión pulmonar sistólica comparando al grupo de sobrevivientes con el de los fallecidos se muestran en las gráficas 1 y 2.

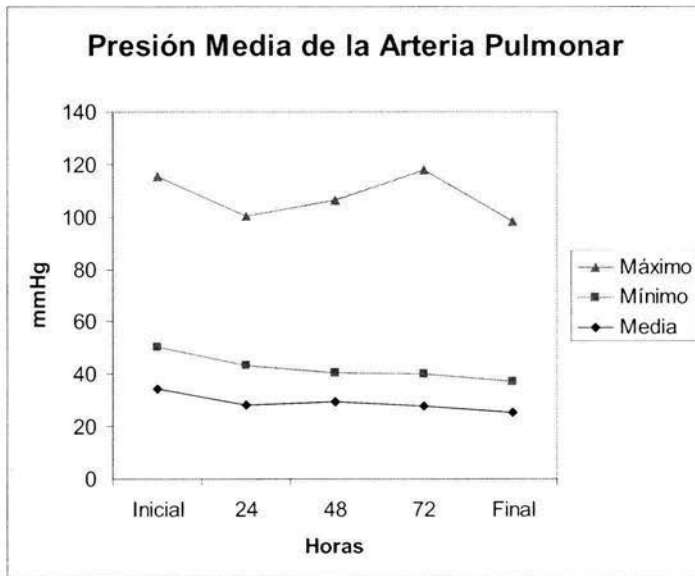


GRAFICA 1. Distribución de la medición de presión sistólica de la arteria pulmonar en los pacientes sobrevivientes.

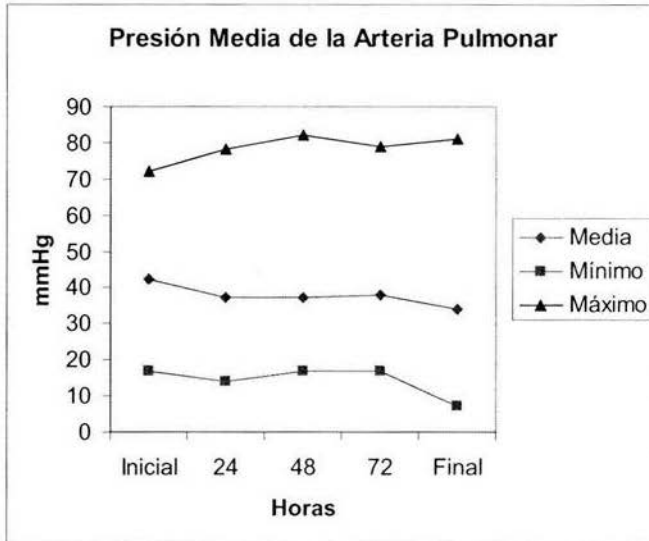


GRAFICA 2. Distribución de la medición de presión sistólica de la arteria pulmonar en los pacientes fallecidos.

Las mediciones de presión pulmonar media comparando al grupo de sobrevivientes con el de los fallecidos se muestra en las gráficas 3 y 4.



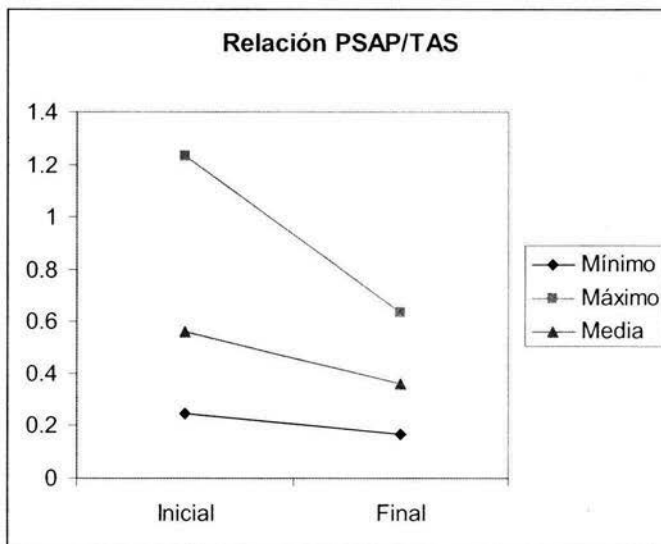
GRAFICA 3. Distribución de la medición de presión media de la arteria pulmonar en los pacientes sobrevivientes.



GRAFICA 4. Distribución de la medición de presión media de la arteria pulmonar en los pacientes fallecidos.

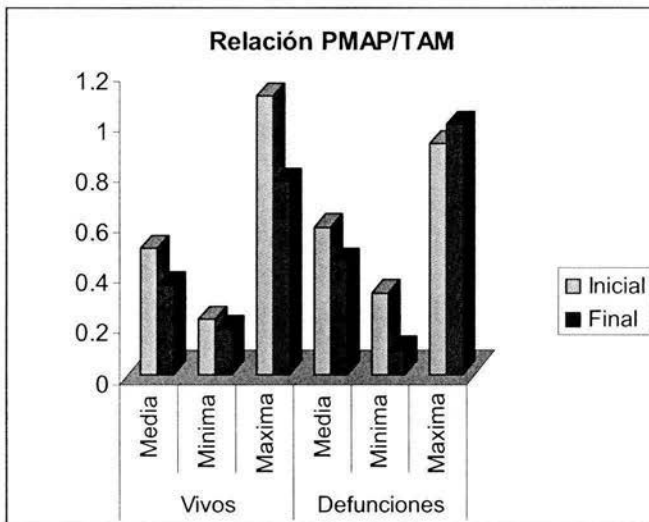
Ya que la distribución de la edad de los pacientes representa una variación significativa en las percentilas de tensión arterial sistémica, se decidió utilizar una relación entre las presiones sistémicas y las pulmonares para una mejor representación estadísticamente comparativa entre la muestra de pacientes, y con ello encontramos los datos que a continuación se presentan.

En la gráfica 5 se muestra la variación de las relaciones entre la presión sistólica de la arteria pulmonar con la tensión arterial sistólica en los pacientes que sobrevivieron, al inicio y al final del tratamiento con óxido nítrico sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa, contando con una media inicial de 0.56 y una media final de 0.36. En los pacientes que fallecieron la media inicial fue de 0.56 y la final de 0.49, igualmente sin asociación.



GRAFICA 5. Relación de la presión sistólica de la arteria pulmonar con la tensión arterial sistólica inicial y final.

En cuanto a la relación de la presión media de la arteria pulmonar con la tensión arterial media encontramos que los pacientes sobrevivientes mostraron una relación media inicial de 0.49 (rango de 0.217-1.1) y una final de 0.35 (rango de 0.17-.76) y en los que fallecieron la media inicial fue de 0.58 (rango de 0.32-0.91) y final de 0.44 (rango de 0.09-0.98), lo cual se representa en la gráfica 6.



GRAFICA 6. Relación de la presión media de la arteria pulmonar con la tensión arterial media inicial y final, dividido por supervivencia.

En cuanto a los índices respiratorios, encontramos los siguientes datos:

La diferencia alveolo-arterial mostró al inicio una distribución como se explica en la tabla 3.

$(P_{[A-a]}O_2)$		Inicial		Final	
DEFUNCION	Insuficiencia Respiratoria	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
NO	Normal	0	0	23	62.16
	Leve	3	8.11	10	27.03
	Moderada	5	13.51	2	5.41
	Severa	20	54.05	1	2.70
	Avanzada	9	24.32	1	2.70
	Total	37	100.00	37	100.00
SI	Normal	0	0.00	1	14.29
	Leve	2	28.57	2	28.57
	Moderada	3	42.86	1	14.29
	Severa	0	0.00	0	0.00
	Avanzada	2	28.57	3	42.86
	Total	7	100.00	7	100.00

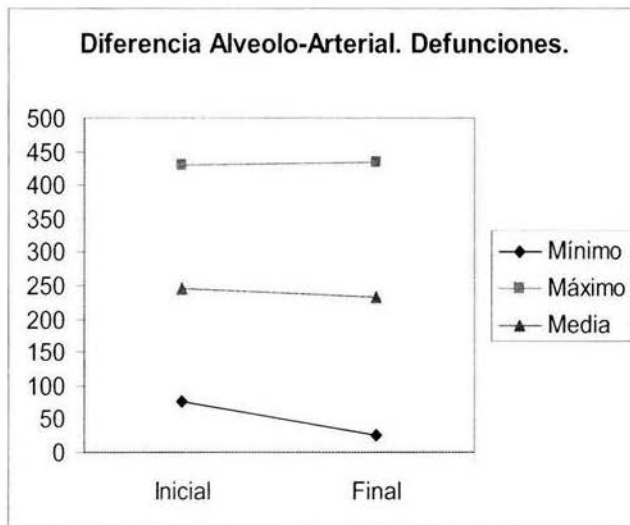
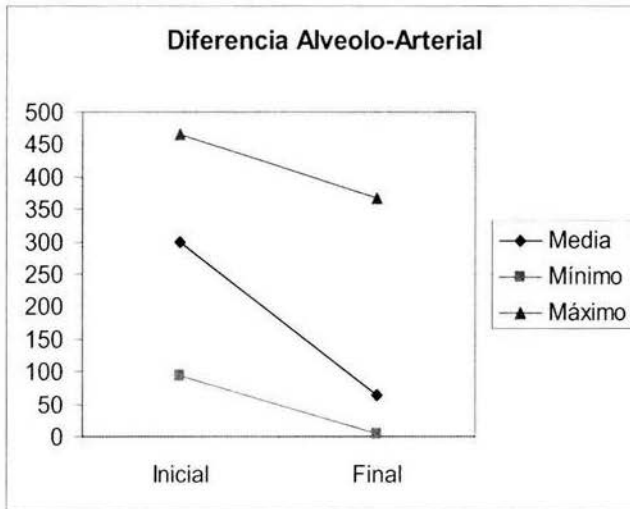
TABLA 3. Diferencia Alveolo-Arterial ($P_{[A-a]}O_2$) inicial y al final del tratamiento con óxido nítrico, dividido por supervivencia.

Para analizar detenidamente los cambios en la diferencia alveolo-arterial se utilizó la tabla 4, en donde se caracteriza la evolución de los pacientes en cuanto a las variaciones en dicho parámetro comparando las mediciones iniciales con las finales. Por lo tanto, se observó que de 9 pacientes que inicialmente se categorizaron con insuficiencia respiratoria avanzada, 6 pasaron a un estado normal, 1 a un estado leve, 1 a moderado y 1 se mantuvo en grado avanzado. Esto no sucedió en los pacientes que fallecieron.

P _{[A-a]O₂}	FINAL					
	Normal	Leve	Moderada	Severa	Avanzada	Total
Leve	2	0	0	1	0	3
Moderada	3	2	0	0	0	5
Severa	12	7	1	0	0	20
Avanzada	6	1	1	0	1	9
Total	23	10	2	1	1	37

TABLA 4. Evolución de los pacientes sobrevivientes tratados con óxido nítrico caracterizado por la Diferencia Alveolo-Arterial de oxígeno, en cuando a la insuficiencia respiratoria dividida en grados de severidad.

Así mismo, en la gráfica 7, los valores obtenidos para la diferencia alveolo-arterial de oxígeno inicial y final tanto en el grupo sobreviviente como en el de defunciones, demuestran la mejoría registrada en el primero.

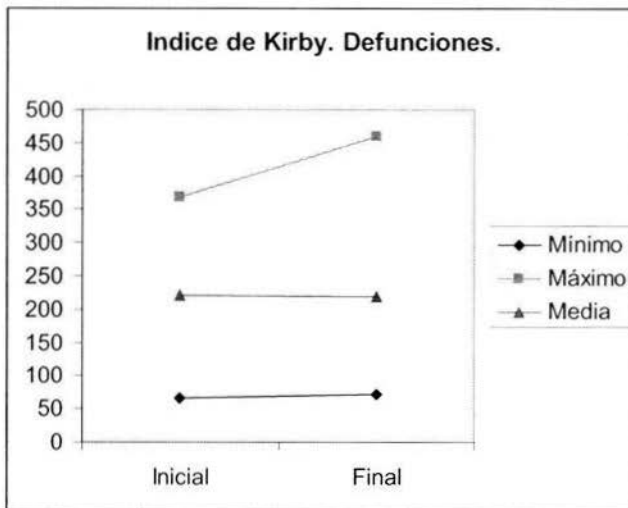
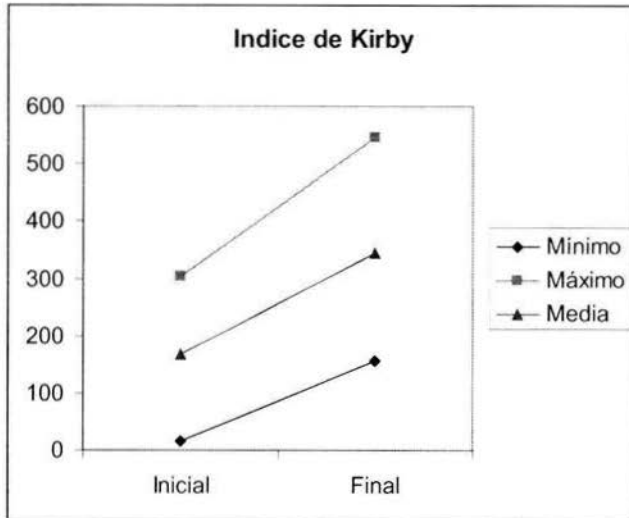


GRAFICA 7. Comparación de la diferencia alveolo-arterial inicial y final en los pacientes sobrevivientes y defunciones.

En cuanto al índice de Kirby, se encontraron datos muy similares. De los sobrevivientes, 7 pacientes que presentaban insuficiencia respiratoria avanzada, 5 se normalizaron, 1 paso a grado leve y uno a grado moderado. Así mismo, de los 15 pacientes que presentaron insuficiencia respiratoria severa, 11 llegaron a la normalidad, dos pasaron a la categoría de leve, uno a moderada y uno a severa como se presenta en la tabla 4. Las gráficas 8 y 9 muestran el cambio hacia la mejoría del índice de Kirby ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) en los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron.

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	FINAL					TOTAL
	INICIAL	Normal	Leve	Moderada	Severa	
Normal		0	1	0	0	1
Leve		4	1	1	1	7
Moderada		4	1	1	1	7
Severa		11	2	1	1	15
Avanzada		5	1	1	0	7
TOTAL		24	6	4	3	37

TABLA 4. Evolución de los pacientes sobrevivientes tratados con óxido nítrico caracterizado por el índice de Kirby ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), en cuando a la insuficiencia respiratoria dividida en grados de severidad.



GRAFICAS 8 y 9. Comparación del índice de Kirby($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) inicial y final en los pacientes sobrevivientes y defunciones.

Adicionalmente se encontraron algunas asociaciones, las cuales se describen a continuación.

Utilizando el coeficiente de Lambda, se encontró una asociación entre la relación de PSAP/TAS inicial con la Diferencia Alveolo-Arterial inicial en los pacientes que fallecieron ($p= 0.022$), y en los pacientes que sobrevivieron se encontró una asociación lineal con Chi-Cuadrada ($p= 0.46$), con lo que podemos decir que los pacientes que contaban con una relación elevada, presentaban insuficiencia respiratoria de grado importante; lo mismo sucedió entre la relación PMAP/TAM inicial y el Kirby inicial ($p= 0.38$) en el mismo grupo de pacientes.

En cuanto a la presión media de la arteria pulmonar, se encontró una diferencia significativa entre el inicio y el fin del tratamiento con ON en los pacientes que sobrevivieron, con intervalo de confianza de 4.022-14.357 ($p= 0.001$), por lo que podemos decir que el tratamiento con ON disminuye la presión media de la arteria pulmonar.

Se demostró además una diferencia de la relación PSAP/TAS final entre los sobrevivientes y los fallecidos, con un análisis de ANOVA con prueba de Fisher ($p= 0.016$), al igual que el índice de Kirby ($p= 0.003$).

La presión media de la arteria pulmonar tuvo un comportamiento con el tratamiento con óxido nítrico hacia la disminución, encontrando una diferencia de intervalos con una correlación de Spearman de 0.480 ($p= 0.001$) y R de Pearson de .0406 ($p= 0.006$).

En cuanto a la relación PMAP/TAM se calculó una diferencia entre las mediciones iniciales y finales, que entre los sobrevivientes presentó una correlación de Spearman con valor de 0.378 ($p= 0.21$) y con la tau-b de Kendall 0.330 ($p=0.011$). En el grupo de defunciones se encontró la misma situación con una correlación de Spearman de 0.700 ($p= 0.49$).

Se encontró una asociación estadística muy importante al estratificar ambos índices respiratorios, Kirby ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) contra diferencia alveolo-arterial de oxígeno ($\text{P}_{[\text{A-a}]} \text{O}_2$), medido mediante el coeficiente de Phi con valor de -0.667 ($p=0.003$) y con tau-b y tau-c de Kendall de -0.571 y -0.521 respectivamente ($p=0.000$).

DISCUSIÓN

El tratamiento con óxido nítrico inhalado en los pacientes que son sometidos a una intervención quirúrgica correctiva de una cardiopatía congénita tiene indicaciones específicas, según las características de cada paciente.

El estudio presentado demostró una disminución importante en las presiones pulmonares, lo cual, como se ha descrito en otros estudios^{8,12,19}. Tanto las presiones medias como las sistólicas mostraron una disminución, aún en los pacientes que fallecieron. Selectivamente en ON se absorbe en las zonas donde existe una buena perfusión pulmonar y tiene una acción local a nivel pulmonar, disminuyendo los cortocircuitos.

El utilizar las relaciones entre las presiones pulmonares y las sistémicas fue una estrategia implementada para el ajuste para la edad del paciente pediátrico, y lo anterior demostró ser útil para cumplir los

objetivos. Probablemente se debiera considerar el uso de estas relaciones en las unidades de terapia intensiva como un parámetro fundamental, ya que la variabilidad de los pacientes pediátricos se manifiesta por la edad, peso, talla y estado nutricional, entre otros factores.

En cuanto a los índices respiratorios, como se mencionó previamente, no existe alguno que sea totalmente aceptado, pero el índice de Kirby ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), es uno de los más utilizados y que se ha admitido con mayor disposición. Se utilizó en este caso dicho parámetro con el fin de valorar la función ventilatoria lo más fidedignamente y lo comparamos con otro índice, la diferencia alveolo-arterial de oxígeno ($\text{P}[\text{A-a}]\text{O}_2$), encontrando una similitud en los resultados de ambas encontrando una importante significancia, utilizando los rangos para el último, que, conjuntamente con la experiencia clínica y lo establecido en la literatura, se establecieron con este fin.

La investigación realizada demuestra además, la mejoría que presentaron los pacientes en cuanto a los índices respiratorios, con la utilización del óxido nítrico inhalado, por lo que se podría establecer como indicación el uso del gas mencionado en pacientes que tengan otro tipo de patologías en las cuales se involucre algún tipo de daño pulmonar, y en los cuales los índices respiratorios se encuentren alterados.

Entre las razones por las cuales se excluyeron los pacientes en los cuales se encontrara un cortocircuito residual o en los que la finalidad del procedimiento quirúrgico fuera el crear un cortocircuito, se encuentra, en esas condiciones, la ineficacia de los índices respiratorios para medir la función de transporte de oxígeno. Además, en los pacientes con derivación cavo-pulmonar bidireccional o en los pacientes que se les realizó cirugía de Fontan, como se describe en el trabajo publicado por Khambadkone³⁰, la fisiología de la circulación pulmonar tiene características únicas debido a la ausencia de una “bomba hidráulica” como impulso, y la ausencia de un flujo pulmonar

pulsado, el cual contribuye a la formación de óxido nítrico intrínseco así como de otros factores vasoactivos pulmonares.

La gran complejidad de un estudio como el que se realizó reside en la presencia de los múltiples factores relevantes, que deben ser tomados en cuenta. Como ejemplos se pueden mencionar la hipertensión arterial pulmonar o daño pulmonar pre-quirúrgico, el daño pulmonar transitorio causado por la circulación extracorpórea, infecciones post-quirúrgicas, manipulación de los parámetros ventilatorios y hemodinámicos, entre los más importantes, los cuales son variables que no son predecibles por las características individuales de cada paciente y de su evolución.

CONCLUSIONES

Los avances en la comprensión de la vasculatura pulmonar han encaminado hacia un aumento de la supervivencia de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

En cuanto a la medición de la presión pulmonar en los pacientes pediátricos, presenta una gran ventaja el ajuste de dichas presiones a la edad y peso del paciente, por lo que el cálculo de las relaciones entre la presión arterial pulmonar y la sistémica podría establecerse como un parámetro de medición rutinario.

El uso de óxido nítrico en los pacientes operados de corazón ha demostrado tener una utilidad para la disminución de la presión arterial pulmonar, y se piensa que sea un factor importante en la mejoría de los índices respiratorios en estos pacientes.

Por otro lado, los pacientes cardiopatas que son tratados con óxido nítrico inhalado en el post-quirúrgico inmediato, muestran una mejoría en la función respiratoria.

El progreso reciente en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar que, con anterioridad se presentaba como un factor de riesgo importante para la mortalidad y/o morbilidad en el periodo posterior al tipo de cirugía que se manejó, en la actualidad representa un beneficio trascendental para el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, se necesita mayor esfuerzo en el futuro para la comprensión de esta entidad y del papel de los nuevos tratamientos en los pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar en diferentes situaciones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Europea de Cardiología. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar. Rev Esp Cardiol 2005;58(5)523-66.
2. Kim NHS. Diagnosis and Evaluation of the Patient with Pulmonary Hypertension. Cardiol Clin 2004;22, 367-373.
3. Voelkel NF, Cool C. Pathology of Pulmonary Hypertension. Cardiol Clin 2004;22, 343-351.
4. Rashid A, Ivy D. Severe Paediatric Pulmonary Hypertension: new management strategies. Arch Dis Child 2005;90, 92-98.
5. Fishman AP. Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. Clin Chest Med 2001; 22(3), 385-91.
6. McGoon MD. The assessment of Pulmonary Hypertension. Clin Chest Med 2001; 22(3), 493-508.
7. Bouzas B, Gatzoulis MA. Hipertensión Arterial Pulmonar en Adultos con Cardiopatía Congénita. Rev Esp Cardiol 2005; 58(5), 465-9.

8. Sitbon O, Brenot F, et al. Inhaled Nitric Oxide as a Screening Vasodilator Agent in Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 384.
9. Skimming JW, Blanch PB, Banner MJ. Behavior of Nitric Oxide Infused at Constant Flow Rates Directly Into a Breathing Circuit During Controlled Mechanical Ventilation. *Crit Care Med* 1997; 25(8): 1410-1413.
10. Gerlach H, Rossaint R, Pappert D. Time-Course and Dose-response of Nitric Oxide Inhalation for systemic oxygenation and Pulmonary Hypertension in Patients With Adult Respiratory Distress Syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 499-502.
11. Day RW, Guarin M, Luch JM, et al. Inhaled Nitric Oxide in Children with Severe Lung Disease: Results of Acute and Prolonged Therapy with Two Concentrations. *Crit Care Med* 1996. 24(2): 214-220.
12. Rossaint R, Falke KJ, et al. Inhaled Nitric Oxide for the Adult Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405.
13. Bigatello LM, Hurford WE, et al. The Hemodynamic and Respiratory Response of ARDS Patients to Prolonged Nitric Oxide Inhalation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: A720.

14. Rengasmy A, Johns RA. Regulation of Nitric Oxide Synthase by Nitric Oxide. *Mol Pharmacol* 1993; 44:124-128.
15. Furchgott RF, Zawadzki JV. The Obligatory Role of Endothelial Cells in the Relaxation of Arterial Smooth Muscle by Acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-6.
16. Troncy E, Francoeur M, Blaise G. Inhaled Nitric Oxide : Clinical Applications, Indications, and Toxicology. *Can J Anaesth* 1997; 44: 973-88.
17. Miller OI, Tang SF, et al. Inhaled Nitric Oxide and Prevention of Pulmonary Hypertension After Congenital Heart Surgery: a Randomized Double Blind Study. *Lancet* 2000; 356: 1464-9.
18. Fioretto JR. Inhaled Nitric Oxide in Pediatric. *Jornal de Pediatria*. 2003; 79(2): S177-S186.
19. Cuthberston BH, Galley HF, Webster NR. Effect of Inhaled Nitric Oxide on Key Mediators of the Inflammatory Response in Patients With Acute Lung Injury. *Crit Care Med* 2000. 28(6): 1736-1741.
20. Weiland JE, Davis WB, Holter JF, et al. Lung Neutrophils in the Adult Respiratory Distress Syndrome.: Clinical and Pathophysiological significance. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 218-225.

21. Lengas A, Poletti V, Pacifico L, et al. Acute Lung Inflammation: Neutrophil Elastase Versus Neutrophils in the Bronchoalveolar Lavage-Neutrophil Elastase Reflects Better Inflammatory Intensity. *Intensive Care Med* 1994; 20: 354-359.
22. Kurose I, Wolf R, Grisham M, et al. Modulation of Ischemia/Reperfusion-Induced Microvascular Dysfunction by Nitric Oxide. *Circ Res* 1994; 74: 374-382.
23. Gaboury H, Woodman RC, Granger DN, et al. Nitric Oxide Prevents Leucocyte Adherence: Role of Superoxide. *Am J Physiol* 1993; 265: H862-H867.
24. Garat C, Jayr VC, Eddahibi S, et al. Effects of Inhaled Nitric Oxide or Inhibition of Endogenous Nitric Formation on Hyperoxic Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1957-1964.
25. Nunn JF, Nunn's applied respiratory physiology. 4th Ed. Cambridge: Butterworth-Heinemann, 1993.
26. Roughton FJ. Average time spent by blood in human lung capillary and its relation to the rates of CO uptake and elimination in man. *Am J Physiol* 1985; 143:621.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

27. West J. Difusión. Cap 3 En: Fisiología Respiratoria. 3ª Ed. Panamericana. 1990.
28. Rovira I, Gomar C. Alteraciones pulmonares y sus complicaciones En Fisiopatología y técnicas de circulación extracorporea. 2ª Ed, Asociación Española de perfusionistas. 1998.
29. Raffin TA. Indices of Hypoxemia in Patients with Acute Respiratory Distress Síndrome: Reliability, validity, and clinical usefulness. Crit Care Med Jan 1997; 25 (1).
30. Khambadkone S, Cullen S. Basal Pulmonary Vascular Resistance and Nitric Oxide Responsiveness Late After Fontan-Type Operation. Circulation 2003; 107 (25):3204-8