



**ARTÍCULO ORIGINAL**

**Morbimortalidad del recién nacido con síndrome de aspiración de meconio e hipertensión pulmonar severa tratados con ventilación de alta frecuencia oscilatoria, surfactante y sildenafil con y sin óxido nítrico inhalado**

Isaías Rodríguez-Balderrama,<sup>1</sup> Gabriel Rodríguez-Camelo,<sup>1</sup> Karina Lizette Martínez-Salazar,<sup>1</sup> Jacinto Cepeda-Monreal,<sup>1</sup> Hernán Garza-Rocha.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Servicio de Neonatología

<sup>2</sup> Departamento de Pediatría

Hospital Universitario José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León

Recibido: Junio 2010. Aceptado: Diciembre 2010

**PALABRAS CLAVE**

Síndrome de aspiración de meconio, morbimortalidad, hipertensión pulmonar persistente, óxido nítrico, México.

**Resumen**

**Introducción:** El síndrome de aspiración de meconio (SAM) es un padecimiento frecuente observado en neonatos de término que requieren apoyo ventilatorio-hemodinámico en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, que condiciona elevada morbimortalidad.

**Objetivo:** Comparar la morbimortalidad de los recién nacidos con SAM más hipertensión pulmonar persistente (HPP) grave, tratados con ventilación de alta frecuencia (VAFO), surfactante, sildenafil, con y sin óxido nítrico inhalado (ONi).

**Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, analítico. Se analizaron los expedientes de los recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González con diagnóstico de síndrome de aspiración de meconio del uno de enero de 2005 al 31 de julio de 2009.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se incluyeron 17 casos, los cuales se englobaron en dos grupos: nueve pacientes con óxido nítrico (grupo A) y ocho sin óxido nítrico (grupo B). No hubo diferencia significativa en cuanto a la edad gestacional (A, 40 semanas vs. B, 39,3 semanas), peso (A, 3780 g vs B, 3610 g) o APGAR a los cinco minutos. El promedio de los días de ventilación con alta frecuencia oscilatoria no fue estadísticamente significativa. En relación con la sepsis intrahospitalaria no se evidenció diferencia significativa; en el grupo A, desarrollaron sepsis seis pacientes y en el grupo B, cuatro pacientes. En el grupo A, dos presentaron neumotórax y en el

**Correspondencia:** Dr. Isaías Rodríguez Balderrama. Avenida Francisco I. Madero y Avenida Gonzalitos s/n Colonia Mitras Centro. C.P. 64460. Monterrey Nuevo León, México. Teléfono: (+52) 81 8389 1111. Extensión: 3355. **Correo electrónico:** [irb442000@yahoo.com.mx](mailto:irb442000@yahoo.com.mx)

grupo B, solamente uno ( $p = 0.47$ ). En cuanto a la mortalidad, no se observó diferencia estadística significativa.

**Conclusiones:** No se observó diferencia en la mortalidad entre los grupos. El uso del sildenafilo, el cual es un recurso accesible y barato, permite tratar satisfactoriamente este padecimiento.

#### KEYWORDS

Meconium aspiration syndrome, morbidity, mortality, persistent pulmonary hypertension, nitric oxide, Mexico.

#### *Morbidity and mortality of the neonate with meconium aspiration syndrome and persistent pulmonary hypertension treated with high frequency oscillatory ventilation, surfactant and sildenafil with or without inhaled nitric oxide*

#### *Abstract*

**Background:** Meconium aspiration syndrome (MAS) is a common condition observed in full-term neonates that require ventilatory and hemodynamic support in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU), which present a high morbidity and mortality.

**Objective:** To compare the morbidity and mortality in patients with MAS and persistent pulmonary hypertension (PPH) treated with high frequency oscillatory ventilation (HFOV), surfactant pulmonary, sildenafil with and without inhaled nitric oxide.

**Methods:** Retrospective, observational, descriptive and analytical study. We analyzed all the charts of newborns admitted to the NICU in the Dr. José Eleuterio González University Hospital diagnosed with meconium aspiration syndrome from January 1, 2005 to July 31, 2009.

**Results:** During the study period, 17 cases were included, which involved two groups: nine patients with nitric oxide (group A) and eight without nitric oxide (group B). No significant differences were found in gestational age (A, 40 vs B, 39.3), weight (A, 3.780 g, vs B 3.610 g) or APGAR score at five minutes. The average days of high-frequency oscillatory ventilation were not statistically significant. In relation to nosocomial sepsis, we found no significant difference between the groups; group A had six patients and four patients in group B. Group A had two patients with pneumothorax, and in group B only one ( $p = 0.47$ ). We not found statistically significant difference in mortality (two patients in group A and one in group B).

**Conclusions:** With this study, we show the failure of having nitric oxide. An accessible and inexpensive resource as sildenafil can successfully treat this condition.

## Introducción

El síndrome de aspiración de meconio (SAM) es definido como una alteración respiratoria en un neonato como consecuencia de la aspiración de líquido amniótico teñido de meconio. Se estima que de 13% a 14% de los nacimientos, los líquidos amnióticos están teñidos de meconio pero solamente de 5% a 12% desarrollan el SAM.<sup>1-3</sup> Algunos mecanismos de daño por el meconio en la vía aérea son: obstrucción de la vía aérea, neumonitis química, inactivación del surfactante, activación del complemento, atelectasias, hiperaeración pulmonar, síndrome de fuga de aire y secundariamente sepsis bacteriana.<sup>4-7</sup> La hipertensión pulmonar persistente es otra complicación grave del niño con aspiración de meconio secundaria a una vasoconstricción vascular pulmonar que produce una presión pulmonar mayor a la sistémica.

El manejo de la hipertensión pulmonar en el niño con aspiración de meconio incluye: soporte general, oxigenoterapia, ventilación mecánica convencional,<sup>8</sup> uso de surfactante exógeno,<sup>9-10</sup> ventilación de alta frecuencia

oscilatoria,<sup>11</sup> uso de óxido nítrico inhalado (ONi)<sup>12-13</sup> y recientemente, la utilización de sildenafil.<sup>14</sup>

## Objetivo

Determinar si los pacientes con diagnóstico de SAM más HPP grave tratados con ventilación de alta frecuencia (VAFO), surfactante, óxido nítrico inhalado y sildenafil tienen la misma morbimortalidad que en los que no se administra óxido nítrico inhalado.

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, analítico, en el cual se analizaron los expedientes de los recién nacidos con diagnóstico de SAM que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González del uno de enero de 2005 a 31 de julio de 2009. El Comité de Ética del hospital, aprobó el estudio.

**Tabla 1.** Características generales de los recién nacidos con SAM

	Grupo A (con ONi) n = 8 (%)	Grupo B (sin ONi) n = 9 (%)	p
Peso (gramos)	3780 ± 410	3610 ± 410	0.42
Edad gestacional (sem)	40 ± 0.96	39.3 ± 1.2	0.50
Vía de nacimiento			0.80
Parto	4 (50)	4 (44)	
Cesárea	4 (50)	5 (56)	
Trofismo			0.18
Eutrófico	5 (62)	8 (88)	
Hipertrófico	3 (38)	1 (12)	
APGAR a los 5 minutos			0.48
0-3	1 (13)	0 (0)	
4-6	4 (50)	4 (44)	
7-10	3 (37)	5 (56)	

SAM= síndrome de aspiración de meconio

ONi= óxido nítrico inhalado

**Tabla 2.** Días de ventilación e internamiento

	Grupo A (con ONi) n = 8 (%)	Grupo B (sin ONi) n = 9 (%)	p
Total de días en ventilación mecánica	11.6 ± 10.7	8.5 ± 6.3	0.47
Total de días en VAFO	6 ± 5.7	6 ± 4	1.0
Total días internamiento	18.1 ± 11.3	15.6 ± 13.6	0.7

ONi= óxido nítrico inhalado

VAFO= ventilación de alta frecuencia oscilatoria

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de SAM que recibieron tratamiento con surfactante pulmonar, VAFO, sildenafil y se dividieron en dos grupos: grupo (A) terapia con ONi y (B) sin ONi. Se excluyeron pacientes con malformaciones congénitas cardiovasculares, pulmonares o ambas, padecimientos pulmonares infecciosos y metabólicos congénitos con manifestaciones pulmonares, pacientes con expediente extraviado o incompleto y los que se trasladaron a otro hospital.

En ambos grupos se compararon variables generales como peso en gramos, edad gestacional en semanas, vía de nacimiento, trofismo, APGAR a los cinco minutos.

También se compararon los días en ventilación en alta frecuencia oscilatoria y los días en ventilación mecánica convencional, además de los días de internamiento.

En relación con la morbitmortalidad, se compararon las siguientes variables: sepsis intrahospitalaria, neumonía intrahospitalaria, enterocolitis necrosante (ECN) de acuerdo al grado (uno o dos), neumotórax, neumomedastino y muerte.

En el análisis estadístico se utilizaron variables continuas y discretas. Se determinó la media y su desviación estándar, así como la frecuencia relativa. Las pruebas utilizadas fueron: t de Student y Ji cuadrada. Se utilizó un valor alfa de 0.05.

## Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 17 pacientes, los cuales se distribuyeron en dos grupos: ocho pacientes en el grupo que recibió ONi (grupo A) y nueve pacientes en el grupo sin ONi (grupo B).

Al comparar el peso al nacimiento (A, 3780 g vs. B, 3610 g) y la edad gestacional, (A, 40 semanas vs. B, 39.3 semanas) no observamos diferencia significativa. En relación con la vía de nacimiento, los dos grupos tuvieron un 50% de cesáreas. Al comparar el trofismo, la mayoría de los pacientes fueron eutróficos en ambos grupos ( $p = NS$ ). Al comparar el APGAR a los cinco minutos, los dos grupos tuvieron la misma incidencia de asfixia (Tabla 1).

El promedio de los días de ventilación mecánica convencional para el grupo A fue de 11.6 ± 10.7 y para el grupo B fue de 8.5 ± 6.3 ( $p = NS$ ). Al comparar los días de VAFO, ambos grupos tuvieron el mismo promedio, por lo que no encontramos diferencia estadísticamente significativa. No existió diferencia significativa al comparar los días de internamiento (A, 18.1 ± 11.3 vs B, 15.6 ± 13.6) (Tabla 2).

En el grupo A, seis pacientes desarrollaron sepsis intrahospitalaria y cuatro del grupo B ( $p = NS$ ). Ambos grupos tuvieron la misma cantidad de pacientes con neumonía intrahospitalaria. Al comparar la ECN por grados no se observó diferencia entre los dos grupos ( $p = NS$ ). En el grupo A hubo dos pacientes con neumotórax y en el grupo B, solamente uno ( $p = 0.47$ ). Se presentó un caso de neumomediastino en el grupo A sin existir diferencia estadística. No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la mortalidad, hubo dos en el grupo A y una en el grupo B (Tabla 3).

## Discusión

El síndrome de aspiración de meconio (SAM) es definido como una alteración respiratoria en un neonato, como consecuencia de la aspiración de líquido amniótico teñido de meconio.<sup>1-2</sup> La frecuencia de líquido amniótico teñido de meconio varía de 6.6% a 24.6% con un promedio de 14%, en nuestro hospital en un estudio previo encontramos 8.1%.<sup>3</sup> Del grupo de niños que nacen con líquido amniótico teñido de meconio, sólo 5% a 12% padecen el síndrome de aspiración de meconio.

La discrepancia entre el número de niños con riesgo de padecer el SAM y el pequeño número que progresó a la insuficiencia respiratoria hipoxémica aún no está clara. En algunos casos la aspiración de partículas de meconio

ocurre in útero, sin embargo en otros casos el cuidado inicial en la sala de tocoquirófano altera considerablemente la evolución subsecuente.<sup>4</sup>

El meconio está compuesto por células epiteliales, pelo fetal, moco, bilis, secreciones pancreáticas e intestinales. Si hay un episodio de hipoxia intrauterina aguda o crónica el meconio puede pasar al líquido amniótico y ser aspirado por el feto antes o durante el nacimiento. Las partículas de meconio obstruyen las pequeñas vías aéreas y causan un desequilibrio en la ventilación-perfusión. Asimismo, la obstrucción de la vía aérea también causa hiperinsuflación local o ruptura de la vía aérea, complicación que se presenta en 15% a 33% de los casos.<sup>3</sup> En este estudio observamos tres casos con neumotórax y uno con neumomediastino, constituyendo 23.5% de fuga aérea.

La aspiración de meconio produce alteración de la función del surfactante inactivándolo lo que favorece la producción de atelectasias progresivas y empeoramiento del cortocircuito intrapulmonar.<sup>5</sup>

Los recién nacidos con SAM, se complican con la hipertensión pulmonar persistente y producen un aumento de la musculatura de las arterias intraacinares pulmonares.<sup>6</sup>

La radiografía de tórax muestra diversas imágenes como: infiltrado en "parches" difusos y bilaterales, consolidación, atelectasias, derrame pleural, fuga de aire, hiperinflación e hipovascularidad.<sup>3</sup>

El manejo efectivo del SAM requiere del conocimiento de la gravedad de la afectación del parénquima pulmonar y de la vía aérea así como de la contribución de la hipoxia en la hipertensión pulmonar.<sup>7</sup> La hipoxemia en los neonatos con SAM tiene varios mecanismos de daño: produce alteración de la ventilación perfusión al obstruir la vía aérea por el meconio e incrementar el corto circuito intrapulmonar de derecha a izquierda. Otros segmentos pulmonares pueden estar hiperaereados por el efecto de válvula de las partículas de meconio, aumentando el espacio muerto más la hipertensión pulmonar con cortos circuitos extrapulmonares de derecha a izquierda por el ducto arterioso, el agujero oval o ambos. Por lo tanto, el entendimiento de la contribución relativa de las diferentes causas de hipoxia en el neonato con SAM es importante para el desarrollo de las estrategias de tratamiento.<sup>6</sup>

El SAM con hipertensión pulmonar produce insuficiencia respiratoria asociada a hipoxia grave que puede producir la muerte del neonato. Existen diversas medidas terapéuticas descritas como: oxigenoterapia, ventilación mecánica convencional, ventilación de alta frecuencia oscilatoria y tratamiento farmacológico. La ventilación mecánica convencional es un soporte ventilatorio necesario en el SAM con hipertensión pulmonar grave y a partir de la evolución gasométrica se decide cambiar a la ventilación de alta frecuencia oscilatoria.<sup>8</sup>

El surfactante exógeno se utiliza principalmente para el tratamiento de la enfermedad de membrana hialina en niños prematuros, sin embargo, también se ha empleado en los niños con SAM, ya que el meconio produce una inactivación del surfactante.<sup>5,9,10</sup> En nuestra casuística, a 100% de los pacientes se les aplicó surfactante exógeno.

Tabla 3. Morbilidad y mortalidad.

	Grupo A (con ONi) n=8 (%)	Grupo B (sin ONi) n=9 (%)	p
Sepsis intrahospitalaria	6 (75)	4 (44)	0.21
Neumonía intrahospitalaria	2 (25)	2 (22)	0.85
ECN			
Grado I	1 (12)	3 (33)	0.30
Grado II	0 (0)	1 (11)	0.32
Neumotórax	2 (25)	1 (11)	0.47
Neumomediastino	1 (12)	0 (0)	0.27
Mortalidad	2 (25)	1 (11)	0.45

ONi= óxido nítrico inhalado

ECN= enterocolitis necrosante

La ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) es eficaz en el manejo de los neonatos con SAM más hipertensión pulmonar, ya que puede remover el CO<sub>2</sub> y mejorar la oxigenación, el mecanismo es manejar volúmenes tidal menores al espacio muerto con frecuencias de 180 a 900 respiraciones por minuto.<sup>9</sup> Las teorías de cómo funciona la VAFO son: por medio de ventilación alveolar directa, difusión aumentada tipo Taylor, corriente convectiva con perfil de velocidad asimétrica, péndulo y difusión molecular.<sup>11</sup> En este estudio, 100% de los pacientes recibieron ventilación de alta frecuencia oscilatoria.

El uso de óxido nítrico inhalado (ONi) en recién nacidos con SAM e hipertensión pulmonar se basa en su potente efecto vasodilatador de los vasos pulmonares sin afectar el tono vascular sistémico. El ONi se une a las células del músculo liso de la vasculatura pulmonar, aumentando el GMP cíclico y produciendo relajación de las células musculares lisas.<sup>12,13</sup> En este estudio sólo a ocho de 17 pacientes se les administró óxido nítrico inhalado.

Entre las nuevas opciones para el manejo de la hipertensión pulmonar secundaria a SAM, está el uso de los inhibidores de la fosfodiesterasa, particularmente la tipo cinco, como el sildenafil, lo cual ha demostrado buenos resultados.<sup>14</sup> En este reporte 100% de los pacientes recibió tratamiento con sildenafil.

## Conclusiones

El uso de óxido nítrico inhalado para producir vasodilatación vascular pulmonar y mejorar la hipertensión pulmonar persistente en el niño con síndrome de aspiración de meconio se constituye como el estándar de oro. En este estudio comprobamos que el uso combinado de ventilación de alta frecuencia oscilatoria, surfactante, sildenafil sin óxido nítrico inhalado, es una buena alternativa de tratamiento cuando no se cuente con óxido nítrico inhalado en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente secundaria a aspiración de meconio.

## Referencias

1. Kääpä PO. Meconium aspiration syndrome (MAS) - Where do we go? Research perspectives. *Early Hum Dev* 2009;85:627-629.
2. Gouyon JB, Ribakovsky C, Ferdynus C, et al. Severe respiratory disorders in term neonates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22:22-30.
3. Correa ECO, Rodríguez BI, Tamez GA, Pérez MLR. Valor de la radiografía de tórax para predecir dificultad respiratoria en neonatos deprimidos y activos con líquido amniótico teñido de meconio. *Medicina Universitaria* 2005;7:61-66.
4. Fanaroff, A.A. Meconium aspiration syndrome: historical aspects. *J Perinatol* 2008;28:3-7.
5. Tamez GA, Garza GD, Galarza AM, Rodríguez BI, Moya AB. Uso precoz de surfactante en niños con el síndrome de aspirado de meconio. Reporte de un caso. *Rev Mex Ped* 2005;72:24-26.
6. Rodríguez BI, García VL, Correa ECO, et al. Causas de insuficiencia respiratoria hipoxémica del recién nacido a término. *Medicina Universitaria* 2006;8:170-182.
7. Asad A, Bhat R. Pharmacotherapy for meconium aspiration. *J Perinatol* 2008;28:72-78.
8. Singh BS, Clark RH, Powers RJ, Spitzer AR. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatol* 2009;29:497-503.
9. Rodríguez BI, Vega CMA, Martínez PYP, Ramírez RV. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria y surfactante en recién nacidos con síndrome de aspiración meconial e hipertensión pulmonar persistente. *Medicina Universitaria* 2000;2:71-76.
10. Wiswell TE, Knight GR, Finer NN, et al. A multicenter, randomized, controlled trial comparing Surfaxin (Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 2002;109:1081-1087.
11. Rodríguez BI, García VL, Correa ECO. Mecanismos de transporte de gas durante la ventilación de alta frecuencia en recién nacidos. *Rev Mex Ped* 2006;73:292-298.
12. Rodríguez BI, Del Castillo CGB. El óxido nítrico inhalado en recién nacidos con hipoxia. *Rev Mex Ped* 2006;73:245-252.
13. Steinhorn RH. Nitric oxide and beyond: new insights and therapies for pulmonary hypertension. *J Perinatol* 2008;28:67-71.
14. Jiménez AG, Alatorre GA, Valdez MW, Rodríguez BI. Uso de sildenafilo en hipertensión pulmonar secundaria en un lactante con síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Medicina Universitaria* 2006;8:193-195.