

## CASOS CLÍNICOS

# TERAPIA COMBINADA CON VENTILACIÓN DE ALTA FRECUENCIA, ÓXIDO NÍTRICO Y POSICIÓN PRONO EN EL SÍNDROME DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO PEDIÁTRICO: REPORTE DE UN CASO.

## COMBINATION THERAPY WITH HIGH-FREQUENCY OSCILLATORY VENTILATION, INHALED NITRIC OXIDE AND PRONE POSITION IN PEDIATRIC ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: A CASE REPORT.

Manuel Munaico-Abanto<sup>1</sup>, Claudia Guerra-Rios<sup>2</sup>, Gaudi Quispe-Flores<sup>1</sup>, Liza Manchego-Rosado<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Mostrar un enfoque terapéutico integrado en un caso grave de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda Pediátrica (PARDS) con soporte ventilatorio máximo.

**Paciente y métodos:** Presentación del caso de un paciente con PARDS grave en una unidad de cuidados intensivos, sometido a reanimación cardiopulmonar (RCP), Ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), terapia Óxido Nítrico inhalado (iNO) y posición prona.

**Resultados:** Paciente mujer de 1 año de edad con Síndrome de Down que presentó una neumonía que desarrolló insuficiencia respiratoria hipoxémica refractaria al tratamiento estándar. El paciente fue tratado con éxito con posición prona, VAFO y ON. A los 20 días, el paciente fue dado de alta, casi completamente recuperado.

**Conclusiones:** En un paciente con PARDS grave con insuficiencia oxigenatoria el uso de la posición prona, VAFO y ON podría permitir la supervivencia.

**Palabras claves:** ventilación alta frecuencia, posición de prono, óxido nítrico, distres respiratorio agudo.

### SUMMARY

**Objective:** To show an integrated therapeutic approach in a severe case of pediatric acute respiratory distress syndrome (PARDS) under maximized ventilatory settings.

**Patient and methods:** Case report of a patient with severe PARDS at Pediatric Intensive Care Unit (PICU), undergoing cardiopulmonary resuscitation (CPR), High frequency ventilation (HFVO) nitric oxide (NO) inhalation therapy.

**Case report:** A 1-year-old girl, Down Syndrome, with pneumonia who shortly after presentation developed therapy-refractory respiratory failure. The patient was successfully treated with HFVO and NO therapy and other standard intensive care regimens. 20 days after the patient was discharged, nearly fully recovered.

**Conclusions:** In a patient with severe PARDS with oxygenation failure under maximized ventilatory settings and NO therapy may improve the surviving rate.

**Key words:** High frequency ventilation, prone position, nitric oxide, acute respiratory distress.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de distrés respiratorio agudo pediátrico (PARDS) es una entidad clínica potencialmente letal, siendo el grado avanzado y más grave de la lesión pulmonar aguda. Puede deberse a una lesión respiratoria directa o indirecta. El PARDS condiciona alteraciones cardiovasculares que favorecen la aparición de hipertensión pulmonar (HP), dificultando el manejo terapéutico del paciente.<sup>1,2</sup>

La utilidad del óxido nítrico inhalado podría ser un tratamiento útil en el PARDS, especialmente si se asocia con HP, aunque su repercusión sobre

(1) Médico Asistente de Medicina Intensiva Pediátrica – HNERM

(2) Médico Residente de Medicina Intensiva Pediátrica – HNERM

la disminución de la mortalidad en el PARDS es contradictoria.<sup>3,4</sup> Se presenta a un paciente con síndrome de Down, que es la alteración cromosómica más frecuente en recién nacidos vivos, que evoluciona con un PARDS grave.

### CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 1 año 8 meses de edad con Síndrome de Down sin cardiopatía, con historia de fiebre, tos y haber estado hospitalizada 3 días previos

recibiendo tratamiento antibiótico y broncodilatador sin mejoría evidente, fue transferida a la unidad de UCI con diagnóstico de insuficiencia respiratoria y shock séptico secundario a neumonía probablemente bacteriana. Inicialmente con terapia empírica con Ceftriaxona+ Vancomicina pero presenta evolución torpida por lo que se rotó pronto por Meropenem y Vancomicina, Se le brinda soporte ventilatorio por insuficiencia respiratoria hipoxémica e hipercápnica. Con compromiso bilateral en la radiografía de tórax. (Fig 1a)



Figura 1. Evolución radiológica del paciente: A: Radiografía al ingreso a la UCIP. B: Paciente en VAFO a las 24 h del ingreso. C: Paciente post-extubado.



Figura 2. Paciente en VAFO y con terapia inhalatoria de óxido nítrico

A pocas horas del ingreso presenta paro cardíaco por lo que se le realiza maniobras de reanimación cardiopulmonar. Requiere soporte vasoactivo con adrenalina y dobutamina. No hubo deterioro en la función renal o hepática. A pesar de ventilación mecánica convencional con parámetros altos, la hipoxemia persistió con  $IO= 24.6$  y  $PaO_2FiO_2= 60$  mmHg, por lo que se le colocó en posición prona e ingresa a VAFO. A pesar de estas medidas presenta deterioro progresivo caracterizada por hipoxemia severa ( $IO=30.04$  y  $PaO_2FiO_2=64.4$ ), es así que se decide iniciar tratamiento con Oxido Nítrico inhalado, con una respuesta rápida y favorable. (fig 2) Los efectos de la inhalación inicial y de la suspensión de iNO, en el intercambio de gas y hemodinámica central se dan en la Tabla I. La inhalación de 20 ppm resultó en un aumento de la saturación de oxígeno significativa. Continuando, La inhalación con 15 ppm permitió disminuir  $FiO_2$  del 80 al 70%. El iNO se administró durante un total de 5 días con niveles de metahemoglobina que variaron entre %1.8 a 2.2 %. Al discontinuar iNO 2 h después, mostró una reducción en  $SaO_2$ , de 100% a 96%. Durante los siguientes días sin inhalación de iNO, el índice oxigenatorio fue mejorando gradualmente reduciéndose de 7.5 a 3. Los efectos de la inhalación inicial

y de la suspensión de iNO, en el intercambio de gas y hemodinámica central se puede revisar en la Tabla 1. Con la mejoría respiratoria (fig 1B y fig 1C), se pudo ir reduciendo las infusiones de adrenalina y dopamina hasta suspenderla a los 8 días de iniciados. Después de 15 días de hospitalizada en el servicio, la paciente fue dada de alta de la UCIP para luego de 6 días ser dada de alta sin intercurencias ni requerimiento de O2 suplementario.

TABLA 1: Efectos de inhalación de Oxido Nítrico.

	Antes de iNO		TERAPIA CON iNO		Destete			Retiro de iNo	Post iNO
			iNO 20 ppm		iNO 15 ppm	iNO 10 ppm	iNO 5 ppm		
			30 min	4 horas					
pH	7.138	7.295	7.329	7.266	7.412	7.426	7.272	7.304	7.409
PaCO2	76.1	59.3	51.4	62.8	43	42.1	76.4	99.3	71.3
PaO2	48.6	52.2	197	156	174	142	115	86.7	113
HCO3	20	24.4	24.4	23.8	26.5	27	28.4	42.1	40.2
SaO2	77.7	84	99	98.5	98.9	98.5	97.8	96.1	98
Lact	1.6	2	2.1	2	2.5	5.1	1.4	0.8	0.8
IO	24.6	30.04	7.32	8.36	8.5	5	6.1	5.5	3
PaO-2FiO2	60	64.4	303	260	328	302	245	180	251
MetHb	1.8	1.7	2.1	2	2.2	1.7	1.9	2	2.1

*Paco2: Presión arterial de dióxido de carbono*

*Pao2: Presión arterial de oxígeno*

*Sao2: Saturación arterial de oxígeno*

*IO: Índice oxigenatorio*

**COMENTARIO**

27

El PARDS no es una enfermedad sino el camino final común de múltiples enfermedades que llevan a una insuficiencia respiratoria grave. Una de las características más importantes de este síndrome es su alta morbilidad y mortalidad en el paciente pediátrico crítico. Se reporta una mortalidad del 27 al 45%, es decir que aproximadamente de cada 3 pacientes, 1 fallecerá.<sup>1</sup> Por lo que su detección temprana junto con el manejo adecuado y oportuno son la clave para lograr la supervivencia de nuestros pacientes.<sup>1,2</sup>

El manejo del PARDS incluyen diferentes medidas generales como:

- Tratamiento de la causa de la lesión pulmonar.<sup>5</sup>
- Minimizar las complicaciones de todos los procedimientos a emplear.<sup>5</sup>
- Reconocimiento y tratamiento temprano de las infecciones nosocomiales.
- Fluidoterapia apropiada, evitando sobrecargar al paciente.<sup>2-5, 7</sup>
- Soporte nutricional adecuado.<sup>8,9</sup>
- Bloqueo neuromuscular<sup>10</sup>

Así como el manejo ventilatorio de manera gentil con el objetivo de brindarle soporte sin causar más daño pulmonar.<sup>11</sup> El soporte adecuado y oportuno nos permite brindar al paciente una mejor oportunidad de supervivencia, en este paciente se inició de manera secuencial con este manejo, pero a pesar del mismo se fue deteriorando rápidamente

Pero debemos tener en cuenta que nuestra paciente tiene Síndrome Down que la hace particularmente un reto para el manejo. Los niños con Síndrome Down tienen un riesgo aumentado de desarrollar PARDS debido a múltiples factores desde una menor respuesta al estrés oxidativo, condiciones respiratorias asociadas y una mayor predisposición a presentar hipertensión pulmonar por una alteración en la producción de óxido nítrico y otros mediadores de la resistencia vascular pulmonar.<sup>12,13</sup> Todos estos factores hacen que puedan tener una evolución tórpida e incluso fatal del PARDS.

En este caso probablemente la condición subyacente del Síndrome Down fue un factor que contribuyó a la evolución desfavorable del paciente. Se le colocó en posición prona y tuvo que ingresar a VAFO rápidamente sin mejoría. Si bien, ambas terapias no han demostrado diferencia en la mortalidad podrían mejorar la hipoxemia y la ventilación, adicionalmente podemos aprovechar las ventajas fisiológicas

de ambas estrategias para optimizar su soporte ventilatorio.<sup>14-16</sup> En nuestro paciente no hubo mejoría.

El iNO se comporta como un vasodilatador pulmonar selectivo sin modificar el gasto cardíaco ni la presión arterial sistémica. Por ello, ha sido utilizado para insuficiencia respiratoria hipoxica e hipertensión pulmonar.<sup>17-19</sup> El uso del óxido nítrico aún sigue siendo controversial, aparentemente con efectos positivos en estudios pequeños en pacientes pediátricos, pero aún muy costoso para su uso rutinario. En una revisión Cochrane concluye que la evidencia es insuficiente para apoyar su uso en cualquier categoría de pacientes críticos con insuficiencia respiratoria aguda debido a que sus resultados mejoran la oxigenación pero no reduce la mortalidad y puede ser dañino, ya que parece aumentar la insuficiencia renal.<sup>3,20</sup> El Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) sólo lo recomienda como salvataje para PARDS pre soporte extracorpóreo.<sup>5</sup>

El iNO en nuestro caso fue efectivo para el manejo; sin embargo, según la bibliografía no todos los pacientes responden al iNO. Se ha observado que además de disminuir selectivamente la PAP (presión arterial pulmonar) y las RVP (resistencia venosa pulmonar), el iNO mejora rápidamente la oxigenación en la mayoría de los pacientes, aunque no en todos.<sup>3,21,22</sup> A pesar de estos datos positivos, no se ha podido demostrar un aumento de la supervivencia en los pacientes con SDRA tratados con iNO o en días libres de ventilación mecánica.<sup>14,20,23</sup>

Una posible explicación es que este beneficio puede depender de la severidad de la hipoxemia, bajo la creencia de que el mayor beneficio se obtiene en pacientes con hipoxemia severa, y que este subgrupo ha sido pobremente representado en los ensayos clínicos.<sup>21,24,25</sup> Por otro lado, la mortalidad de los pacientes con PARDS está más relacionada con eventos como sepsis o disfunción multiorgánica que con la propia hipoxemia.<sup>2,3,5</sup> El hecho de que la mejora en la oxigenación objetivada con el uso del iNO no se haya traducido en una mejora en la mortalidad puede estar influenciada por este motivo. La mejora en la oxigenación demostrada con el uso del iNO podría justificarse por sí misma su empleo en algunos pacientes con PARDS severamente hipoxémicos.<sup>17,22</sup> Otra explicación, si bien la paciente tiene una ecocardiografía de control del ingreso que es normal, lo que indica que no presentaba alguna cardiopatía congénita o hipertensión pulmonar al ingreso. Pero al ser una niña con síndrome de Down pueden presentar hipertensión pulmonar que se pudo presentar durante la evolución del PARDS y eso explicar la respuesta al tratamiento con iNO.<sup>12,13</sup>

Una limitación de este caso es que no fue posible evaluar la PAP y las RVP desde el inicio de tratamiento del paciente ni se le pudo hacer ecocardiografía controles en la evolución por haber estado en posición prona, para poder compararlo con otros estudios ya realizados. Si bien el uso del iNO

es controversial puede ser un arma terapéutica útil para pacientes con hipoxemia severa y con soporte ventilatorio máximo. Por todo ello, hacen falta estudios que proporcionen mayor nivel de evidencia científica para su uso habitual.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Kwok J, Morzov R, Klein MJ, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(2):115–28.
2. Schouten LRA, Veltkamp F, Bos AP, Woensel JBM van, Neto AS, Schultz MJ, et al. Incidence and Mortality of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Care Med*. 2016;44(4):819–29.
3. Karam O, Gebistorf F, Wetterslev J, Afshari A. The effect of inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome in children and adults: a Cochrane Systematic Review with trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2017;72(1):106–17.
4. Menchaca A, García A. Uso del óxido nítrico en pediatría. *Arch Pediatría Urug*. 2010;81(2):105–6.
5. Valentine SL, Nadkarni VM, Curley MAQ, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Nonpulmonary treatments for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2015;16(5 Suppl 1):S73-85.
6. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract*. 2011;2011:854142.
7. Valentine SL, Sapru A, Higginson RA, Spinella PC, Flori HR, Graham DA, et al. Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012;40(10):2883–9.
8. Mikhailov TA, Kuhn EM, Manzi J, Christensen M, Collins M, Brown A-M, et al. Early enteral nutrition is associated with lower mortality in critically ill children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(4):459–66.
9. Wong JJ-M, Han WM, Sultana R, Loh TF, Lee JH. Nutrition Delivery Affects Outcomes in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(6):1007–13.
10. Wilsterman MEF, de Jager P, Blokpoel R, Frerichs I, Dijkstra SK, Albers MJJJ, et al. Short-term effects of neuromuscular blockade on global and regional lung mechanics, oxygenation and ventilation in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):103.
11. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2015;16(5 Suppl 1):S51-60.
12. Bush D, Galambos C, Ivy DD, Abman SH, Wolter-Warmerdam K, Hickey F. Clinical Characteristics and Risk Factors for Developing Pulmonary Hypertension in Children with Down Syndrome. *J Pediatr*. 2018;202:212–219.e2.
13. Donoso F A, Montes F S, Neumann B M, Ulloa V D, Contreras E D, Arriagada S D. El niño con Síndrome de Down en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Chil Pediatría*. 2017;88(5):668–76.
14. Orloff KE, Turner DA, Rehder KJ. The Current State of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2019;32(2):35–44.
15. Guo Y-X, Wang Z-N, Li Y-T, Pan L, Yang L-F, Hu Y, et al. High-frequency oscillatory ventilation is an effective treatment for severe pediatric acute respiratory distress syndrome with refractory hypoxemia. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1563–71.

16. Bateman ST, Borasino S, Asaro LA, Cheifetz IM, Diane S, Wypij D, et al. Early High-Frequency Oscillatory Ventilation in Pediatric Acute Respiratory Failure. A Propensity Score Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):495–503.
17. Fortenberry JD. When Do We Say “No” To iNO? *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2017;18(11):1065–6.
18. Miyoshi H, Inata Y, Takeuchi M. Distinguishing the Effects of Inhaled Nitric Oxide and Lung Recruitment in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Scope for Further Improvement. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2018;19(5):505.
19. Dowell JC, Thomas NJ, Yehya N. Association of Response to Inhaled Nitric Oxide and Duration of Mechanical Ventilation in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2017;18(11):1019–26.
20. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6):CD002787.
21. Alessandri F, Pugliese F, Ranieri VM. The Role of Rescue Therapies in the Treatment of Severe ARDS. *Respir Care.* 2018;63(1):92–101.
22. Cherian SV, Kumar A, Akasapu K, Ashton RW, Aparnath M, Malhotra A. Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS. *Respir Med.* 2018;141:150–8.
23. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anesth Analg.* 2011;112(6):1411–21.
24. Hunt JL, Bronicki RA, Anas N. Role of Inhaled Nitric Oxide in the Management of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pediatr.* 2016;4:74.
25. Dobyens EL, Cornfield DN, Anas NG, Fortenberry JD, Tasker RC, Lynch A, et al. Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr.* abril de 1999;134(4):406–12.