

ARTICULOS ORIGINALES

Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal noviembre 2005

J. Figueras¹, F. Castillo², D. Elorza³, M. Sánchez Luna⁴, J. Pérez Rodríguez³ y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología⁽⁵⁾

(1) Hospital Clínic. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia. Unitat Integrada de Pediatría. Universitat de Barcelona. (2) Hospital Vall d'Hebró. Universitat Autònoma de Barcelona. (3) Hospital Infantil la Paz. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. (4) Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. (5) Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología: Eduardo Doménech, M^a Cruz López Herrera, I. Izquierdo, Antonio Losada, Josep Perapoch y Manuel Sánchez-Luna

Indicaciones

El Óxido Nítrico inhalado (ONi) es un fármaco aprobado por las autoridades sanitarias europeas (EMEA) el 1 de agosto de 2001 y por las autoridades españolas en 2002 como INOMAX^R. Está indicado, junto con la ventilación asistida y otros agentes apropiados, para el tratamiento de neonatos ≥ 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea¹.

1. Patología respiratoria neonatal.

a. Recién nacidos de edad gestacional ≥ 34 semanas con evidencia de hipertensión pulmonar persistente (HTPP) diagnosticada por PaO_2 postductal < 60 mmHg, con gradiente de PaO_2 pre-postductal superior a 15 mmHg y/o gradiente de Sat O_2 pre-postductal superior al 5% y/o ecocardiografía doppler (shunt ductal y/o auricular derecha a izquierda o bidireccional). Previamente a su utilización se debe intentar estabilizar al neonato corrigiendo y evitando aquellas situaciones que incrementen la presión arterial pulmonar, aumentando la presión arterial sistémica y asegurando un buen volumen pulmonar, si es necesario mediante la aplicación de ventilación de alta frecuencia.

b. Recién nacidos de edad gestacional ≥ 34 semanas con hipoxemia grave rebelde con Índice de Oxigenación postductal (IO) ≥ 25 ² en dos controles sucesivos separados 30 minutos (IO = Presión Media Vías Aéreas * FiO_2 * 100 / PaO_2 postductal) y una vez optimizados todos los recursos para su tratamiento.

Se ha analizado el posible efecto beneficioso del empleo de ONi en la insuficiencia respiratoria menos grave con IO postductal superior a 15-20, ya que se ha sugerido que una administración más precoz del ONi puede obtener mejores resultados³, evitar un mayor deterioro clínico del paciente⁴ y facilitar un posible traslado a un centro dotado con alta tecnología. Contrariamente, Konduri et al⁵ comprobaron que el ONi precoz (IO entre 15-25) mejoraba la oxigenación pero no reducía la mortalidad o necesidad de ECMO. La administración precoz de ONi parece reducir la progresión de IO de 25 a 40, sin efectos contraproducentes, por lo que este uso más precoz debería de considerarse en centros que no dispongan de unidades de ECMO. La recomendación del empleo sistemático de ONi en estas circunstancias deberá esperar la obtención de una mayor evidencia científica.

No existe todavía evidencia científica de su utilidad y seguridad en prematuros menores de 34

semanas⁶, en los cuales sólo se considerarán dosis bajas de 5 ppm de ONi y en presencia de hipoxemias graves.

Este fármaco debe de ser empleado en unidades en las que esté presente un neonatólogo con experiencia en el manejo de la patología intensiva neonatal y familiarizado con el fármaco. Debido a que un 40% de los pacientes tratados con ONi y fallo respiratorio hipoxémico pueden no responder o tener una respuesta transitoria y que en estos casos hasta el 60% de los pacientes pueden fallecer o precisar tratamiento con ECMO, debe anticiparse esta posibilidad y es recomendable entrar en contacto con una unidad con posibilidad de ofrecer tratamiento con ECMO a estos pacientes.

Ante el caso de un neonato extremadamente grave con fallo respiratorio hipoxémico que deba ser transportado, está justificado hacer un ensayo terapéutico con ON inhalado, de duración no superior a 4 horas. Si la respuesta es positiva (50-70% de los casos), el ONi puede ser administrado satisfactoriamente durante el transporte neonatal⁷⁻⁹ con un sistema adecuado, vigilando en especial la seguridad del vehículo de transporte respecto al acúmulo exagerado de ON en el interior.

2. Cardiopatías congénitas.

Debe de evitarse su uso en aquellas situaciones en las que el flujo sistémico depende del flujo pulmonar y en las que exista un cortocircuito importante de izquierda a derecha intracardiaco. No existe suficiente evidencia científica para recomendar su uso sistemático en cardiopatías congénitas y su empleo debe de ser siempre individualizado y valorado por especialistas en el manejo de estos pacientes, informando previamente a los padres de los motivos, ventajas y riesgos de su uso como fármaco no aprobado para esta indicación¹⁰.

a) Uso preoperatorio:

- Pacientes con cardiopatía, hipertensión pulmonar (HTP) e insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia grave secundaria que no responden a las medidas de tratamiento hemodinámico y

respiratorio habituales.

- Malformación cardíaca tipo D-transposición de grandes arterias con septo íntegro en situación de HTP, con hipoxemia grave a pesar del ductus y CIA post-Rashkind amplios. El ONi puede incrementar la mezcla intracardiaca mejorando la situación clínica del paciente antes de la corrección anatómica.

b) Uso postoperatorio:

- Control de la HTP postoperatoria tras la corrección de cardiopatías con shunt izquierda-derecha elevado (canal atrio-ventricular, CIV amplia, ventana aorto-pulmonar y truncus arterioso). Empezar la terapia con ONi en aquellos pacientes con saturación de hemoglobina inferior al 90% con FiO_2 superior a 0,75 y una presión arterial pulmonar superior al 50% de la presión arterial sistémica media.

- Control de la HTP postoperatoria tras corrección de cardiopatías con obstrucción del flujo de entrada en ventrículo izquierdo (retorno venoso pulmonar anómalo total). Las indicaciones son similares al grupo anterior.

- Para disminuir la postcarga del ventrículo derecho, en ausencia de circulación sistémica dependiente del flujo pulmonar: estenosis pulmonar grave o atresia pulmonar con septo íntegro, tras la valvulotomía pulmonar; tras cirugía con ventriculotomías amplias con fallo ventricular derecho secundario; trasplante cardíaco.

- Para disminuir la presión pulmonar en pacientes después de procedimientos tipo anastomosis entre venas cavas y arterias pulmonares, con hipoxemia grave o con un gradiente presión venosa central / presión auricular izquierda superior a 10 mmHg (PVC >18 mmHg y PAI <8 mmHg, que indica vasoconstricción pulmonar o enfermedad vascular pulmonar.

Metodología^{11,12}

- Asegurarse de que existe un buen reclutamiento alveolar.

- Solo deben de emplearse las preparaciones farmacológicas aprobadas para este fin por los organismos oficiales

- Emplear botellas de aluminio de ON balanceado con N_2 con una concentración conocida de ON (se aconseja 400 ppm) y caudalímetro de bajo flujo de acero inoxidable.
- Administrar el ONi utilizando sistemas aprobados por la Comunidad Europea. Este sistema debe aportar concentraciones constantes de ONi en la mezcla de gases utilizada independientemente del tipo de ventilación y sus características, asegurar una mezcla rápida y minimizar el tiempo de contacto entre el ON y el oxígeno para disminuir la síntesis de NO_2 . El sistema también debe permitir una ventilación manual en caso de fallo mecánico y el desplazamiento en caso de traslado del paciente, así como la utilización de una reserva de ONi, pues la interrupción brusca de la administración de ON puede ser muy peligrosa.
- Tubuladuras, a ser posible, de teflón pues el polietileno se degrada en presencia de ON y NO_2 .
- Conexión del ON en el circuito inspiratorio del respirador.
- Vigilar la repercusión del flujo de ON administrado sobre las presiones (PIP, PEEP) y volúmenes pulmonares (V_t , V_M). Monitorización continua de ON/ NO_2 (células electroquímicas). Procurar mantener un nivel de NO_2 inferior a 2 ppm.
- Recambios de aire ambiental de la UCI neonatal que cumpla con los estándares recomendados, para evitar el acúmulo en el ambiente del ON residual.

Dosificación

- En caso de HPPN o fallo respiratorio hipoxémico en prematuros ≥ 34 semanas, administrar una dosis inicial de ONi de 20 ppm, si bien 10 ppm podrían ser suficientes¹³. Esta dosis de 10 ppm es la más utilizada para el tratamiento de las cardiopatías congénitas. Cuando se considere que el ONi puede ser útil en fallos respiratorios hipoxémicos en prematuros < 34 semanas, la dosis inicial será de 5 ppm.
- La respuesta al ONi es precoz. En general los pacientes que responden lo hacen de forma precoz, en los primeros 60 minutos. Se considera mal respondedor cuando a las 2 horas de administrar el ONi la PaO_2 postductal no asciende un 20% sobre los valores basales. En este caso se puede elevar la dosis de ONi al doble durante otras 2 horas, pero

es muy poco probable que se obtenga una respuesta satisfactoria¹⁴. Ante la falta de repuesta, se disminuye el ONi de forma progresiva y lenta (10, 5, 3, 1 ppm cada 10 minutos) hasta retirarlo o alcanzar la mínima dosis necesaria, la cual no se puede disminuir pues se produce deterioro o descenso de la PaO_2 . No existe motivo para retrasar más de 4 horas la retirada de ONi tras una respuesta negativa, ya que esto puede retrasar las posibilidades de contactar con un centro de ECMO y el traslado de este paciente.

- En los buenos respondedores, a las 4 horas se inicia el descenso de un 50% de ONi cada hora, hasta la mínima dosis eficaz^{15,16}, próxima a 5 ppm y que puede llegar a 1 ppm. Es recomendable intentar la retirada de ONi cuando la FiO_2 sea $< 0,6$ y al interrumpirlo no se produzca un incremento de la presión en arteria pulmonar ni un efecto rebote con necesidad de aumentar la FiO_2 más de un 15% con respecto al valor previo¹⁷.

- Si al ir disminuyendo el ONi o retirarlo empeora notablemente la oxigenación, valorar reiniciar su tratamiento con la dosis previa e intentar retirarlo de nuevo pasadas 12-24 horas.

- Monitorización de metahemoglobina en sangre diaria. Procurar mantener niveles inferiores a 2%.

- Valorar reducir lo mas pronto que el paciente lo permita la administración de ONi si se detecta un aumento de $NO_2 > 0.5$ ppm o metahemoglobinemia $> 2,5\%$.

Falta de respuesta al ONi

1. Administración incorrecta, por:

- Hipoinsuflación pulmonar, que se corrige con un buen reclutamiento alveolar mejorando o modificando la técnica de ventilación mecánica. En situaciones de atelectasia pulmonar que no mejora tras incrementos en la PEEP puede ser conveniente la administración de surfactante exógeno o el inicio de ventilación de alta frecuencia¹⁸.

- Dosis escasa o excesiva (disminución relativa de FiO_2 , empeoramiento de la relación ventilación-perfusión, metahemoglobinemia que empeora la hipoxemia); efecto rebote.

2. Neumopatía grave, bien por hipoplasia pulmonar (hernia diafragmática congénita), atelectasia

progresiva (membrana hialina grave, distrés respiratorio agudo) o lesión pulmonar por ON/NO₂.

3. Alteración hemodinámica grave, en caso de shock séptico con disfunción miocárdica o hipotensión sistémica grave.

4. Alteración vascular pulmonar, por anomalía vascular pulmonar (displasia capilar alveolar) o alteración del metabolismo en la célula muscular lisa del vaso pulmonar, con disminución de la síntesis de GMP cíclico. En este último caso pueden ser útiles los inhibidores de la fosfodiesterasa. El sildenafil endovenoso puede incrementar la eficacia del ONi, pero debe administrarse con cuidado ya que se ha descrito un empeoramiento de los resultados^{19,20} al aparecer hipotensión sistémica o anulación del reflejo vasoconstrictor hipóxico con aumento del shunt intrapulmonar.

Efectos secundarios

- Metahemoglobinemia: Parece poco importante ya que no se alcanzan cifras peligrosas (superiores al 5%), inclusive tras más de 20 días de tratamiento. Se vigilará especialmente cuando la neumopatía empieza a mejorar.

- Producción de NO₂, al reaccionar el ON con el O₂ de la mezcla de gases. También tiene poca importancia, siempre que se utilice una técnica de administración correcta. La toxicidad del ON está fundamentalmente mediada por su metabolito NO₂, que disminuye las defensas antioxidantes y aumenta la permeabilidad alveolar.

- Estrés oxidativo. Va ligado al peroxinitrito formado a partir del NO₂, y se presenta sobre todo en los prematuros o cuando coexiste una inflamación pulmonar. En estos casos puede favorecer la aparición de fibrosis pulmonar o displasia broncopulmonar. También se ha descrito un daño potencial sobre el ADN, con riesgo mutagénico y carcinogénico

- Lesión directa celular sobre el alvéolo, en especial sobre el surfactante y sus proteínas.

- Alteración del funcionalismo plaquetario (inhibición de la agregación y adhesión) con prolongación del tiempo de sangría, que facilita las hemorragias, sobre todo la intracraneal. Sin embargo, estudios recientes sugieren que bajas dosis de NOi (<5 ppm) no parecen aumentar el riesgo de hemorragia

intracraneal²¹.

- Deterioro clínico agudo. Sólo aparece raramente en neonatos cardiopatas con flujo sanguíneo sistémico ductus dependiente (hipoplasia de ventrículo izquierdo, coartación aórtica preductal) o retorno venoso pulmonar anómalo total con obstrucción del drenaje.

Bibliografía

1. European Medicines Agency. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de evaluación (EPAR) <http://www.emea.eu.int>
2. Figueras J, Carbonell X, Demestre X, Diaz A, Fina A, Ginovart G, et al. Response to the administration of inhaled nitric oxide in the newborn infant. RELAN 1998; 1: 47-55.
3. The Franco-Belgium Collaborative No Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 354: 1066-1071.
4. Sadiq HF, Mantych G, Benawra RS, Devaskar UP, Hocker JR. Inhaled nitric oxide in the treatment of moderate persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled, multicenter trial. J Perinatol 2003; 23: 98-103.
5. Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA, Singhal N, et al. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. Pediatrics 2004; 113: 559-564.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled Nitric Oxide. Pediatrics 2000; 106: 344-345.
7. Goldman AP, Tasker RC, Cook P. Transfer of critically ill patients with inhaled nitric oxide. Arch Dis Child 1995; 73(F): 480.
8. Kinsella JP, Schmidt JM, Griebel J, Abman SH. Inhaled nitric oxide treatment for stabilization and emergency medical transport of critically ill newborns and infants. Pediatrics 1995; 95: 773-776.
9. Kinsella JP, Griebel J, Schmidt JM, Abman

- SH. Use of inhaled nitric oxide during interhospital transport of newborns with hypoxemic respiratory failure. *Pediatrics* 2002; 109: 158-161.
10. Sanchez Luna M, Valls i Soler A, Moreno Hernando J. Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Indicaciones y
 12. Unidades Españolas de Neonatología. Utilización del óxido nítrico inhalado en el recién nacido. *Arch Pediatr* 1996; 47: 233-235.
 13. Finner NN, Sun JW, Rich W, Knodel E, Barrington KJ. Randomized, prospective study of low-dose versus high-dose inhaled nitric oxide in the neonate with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics* 2001; 108: 949-955.
 14. Storme L, Françoise M, Tahiri C, Zupan U, Rozé JC, Oriot D, et al. Inhaled nitric oxide (NO) in persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). *Pediatr Res* 1994; 35: 346A.
 15. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N Engl J Med* 2000; 342: 469-474.
 16. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, et al. Safety of withdrawing inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary guías para el contacto con una unidad de ECMO. *An Esp Pediatr* 2002;57:51-54.
 11. Macrae DJ, Field D, Mercier JC, Moller J, Stiris T, Biban P, et al. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med* 2004; 30: 372-380.
 - hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1999; 104: 231-236.
 17. Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled Nitric Oxide therapy in the newborn with hypoxemia. *J Pediatr* 2000; 136: 717-726.
 18. Kinsella JP Abman SH. High-frequency oscillatory ventilation augments the response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn: Nitric Oxide Study Group. *Chest* 1998; 114: 100S.
 19. Shekerdeman LS, Ravn HB, Penny DJ. Interaction between inhaled nitric oxide and intravenous sildenafil in a porcine model of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res* 2004; 55: 413-418.
 20. Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdeman LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1996-2003.
 21. Hascoet JM Fresson J, Claris O, Hamon I, Lombet J, Liska A, et al. The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants. *J Pediatr* 2005; 146: 318-323.