

## Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal

Grupo Respiratorio Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología

(*An Esp Pediatr* 2001; 55: 251-255)

**Las recomendaciones incluidas en este documento señalan las actuales indicaciones del tratamiento con óxido nítrico inhalado en el recién nacido, diferenciando claramente las apoyadas en evidencia científica de las que todavía no lo están, como su uso en prematuros o cardiopatías congénitas. Tras comentar la metodología, dosificación y efectos secundarios, se insiste en las causas de ineffectividad del ON inhalado.**

### Palabras clave:

*Recién nacido. Óxido nítrico inhalado. Hipertensión pulmonar neonatal.*

### RECOMMENDATIONS FOR INHALED NITRIC OXIDE TREATMENT IN THE NEWBORN

**The recommendations in this document highlight current indications for inhaled nitric oxide (iNO) treatment in the newborn by clearly differentiating between those that are supported by scientific evidence and those for which evidence is still lacking. However, the use of this treatment in preterm infants and in those with congenital heart disease has not yet been scientifically approved. We discuss the methodology, dosage and adverse effects of iNO administration, as well as the reasons for its ineffectiveness.**

### Key words:

*Newborn. Inhaled nitric oxide. Pulmonary hypertension.*

### INTRODUCCIÓN

El óxido nítrico (ON) desempeña un importante papel en mantener el tono vascular tanto sistémico como pulmonar. Está producido en las células endoteliales junto con la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y se identifica con el factor endotelial relajante, y se considera actualmente como el nitrovasodilatador endógeno. El ON es sintetizado a partir del aminoácido L-arginina por la acción de las enzimas ON-sintasas, originando ON y L-citrulina. La reacción requiere la presencia de nicotinamida adenin dinucleótido

fosfato reducido (NADPH). El ON actúa en el músculo liso vascular activando, al unirse a su componente hem, a la enzima guanilciclasa que transforma el guanosintrifosfato (GTP) en guanosinmonofosfato cíclico (GMPc), causando relajación. Cuando acontece una hipertensión pulmonar crónica hipóxica, disminuye la síntesis o liberación de ON, lo cual reduce la capacidad de vasodilatación pulmonar y también favorece la presencia de vasoconstricción pulmonar.

El ON inhalado (ONi) mejora la relación ventilación/perfusión y disminuye la derivación intrapulmonar, pues sólo llega a los alveolos ventilados y corrige su perfusión sanguínea. También atenúa el efecto vasoconstrictor de los inotrópicos y puede actuar como broncodilatador. Al disminuir la resistencia vascular pulmonar, el ONi reduce el flujo de albúmina hacia el alveolo, lo cual es beneficioso en el tratamiento del distrés respiratorio del adulto. El ON puede tener un importante papel en la prevención de la disfunción endotelial inducida por la reperfusión y el consecuente aumento de permeabilidad microvascular, al inhibir la adhesión y activación del neutrófilo sobre la célula endotelial. Recientemente se ha descrito una mejoría en el edema pulmonar y en la acumulación de neutrófilos en el pulmón tras administrar ON inhalado en la membrana hialina grave experimental.

Tras administrar el ON mediante inhalación, desde el lado alveolar se difunde al músculo liso vascular. Cuando el ON llega al espacio intravascular, rápidamente se une a la hemoglobina formando nitrosilhemoglobina (ONHb), que es oxidada a metahemoglobina con producción de nitratos. Este mecanismo evita la hipotensión sistémica y limita el efecto vasodilatador del ON a la circulación pulmonar.

### ANTECEDENTES

El estudio Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS)<sup>1</sup> se llevó a cabo para evaluar si el ONi reducía la

**Correspondencia:** Dr. J. Figueras Aloy.  
Correo electrónico: figueras@medicina.ub.es

Recibido en mayo de 2001.

Aceptado para su publicación en mayo de 2001.

incidencia de muerte antes de los 120 días o la necesidad de ECMO en recién nacidos de 34 o más semanas de gestación, menos de 15 días de vida y con fallo respiratorio hipóxico grave (índice de oxigenación  $\geq 25$ ) sin cardiopatía congénita y a pesar de un tratamiento convencional intensivo (surfactante, ventilación de alta frecuencia, inotrópicos, etc.). El tratamiento con ONi a 20 ppm redujo la incidencia de muerte o necesidad de ECMO del 64 al 46%, aunque no varió la ocurrencia de muerte (17 frente a 14%) sino la necesidad de ECMO (55 frente a 39%). En ningún caso existió toxicidad. La efectividad del ONi se demostró en los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente idiopática y sepsis/neumonía, y era menor en los afectados de aspiración meconial e inútil en la membrana hialina.

El porcentaje de fracasos del ONi en el tratamiento de la hernia diafragmática congénita es elevado. Storme et al<sup>2</sup>, en el estudio Colaborativo Francés, refieren que tras utilizar ON solamente sobrevivieron 5 casos de 21 hernias diafragmáticas (24%), incluyendo 2 recién nacidos sometidos a ECMO. Karamanoukian et al<sup>3</sup> no encuentran respuesta al ONi en 8 recién nacidos con hernia diafragmática antes de practicar la ECMO, mientras que sí existe tras ésta. El estudio NINOS para la hernia diafragmática<sup>4</sup> también demuestra que el ONi no es efectivo para disminuir la muerte antes de los 120 días o la necesidad de ECMO. Sólo condicionaría una mejoría inicial<sup>5</sup> que facilitaría el transporte.

Según otros estudios, los recién nacidos prematuros también podrían beneficiarse de la administración de ONi en el tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina grave. Skimming et al<sup>6</sup> usaron 5 o 20 ppm de ONi en 20 prematuros de 28 semanas de gestación y describieron aumentos significativos de la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) con ambas dosis. Sin embargo, se ha descrito un potencial riesgo de incremento de hemorragia intraventricular en prematuros sometidos a tratamiento con ONi<sup>7</sup>. Kinsella et al<sup>8</sup> aleatorizaron 80 prematuros con edad gestacional de menos de 34 semanas e hipoxemia grave (cociente arterioalveolar  $< 0,10$ ) a ser tratados con ONi a 5 ppm, y encontraron una mejoría en la oxigenación tras 60 min de tratamiento sin aumentar el riesgo de complicaciones, incluida la hemorragia intraventricular, y una disminución poco significativa ( $p = 0,046$ ) de la duración de la ventiloterapia en los supervivientes. Sin embargo, no mejoró la mortalidad. El metaanálisis de Hoehn et al<sup>9</sup> sobre la utilización de ONi en los prematuros también demuestra una mejoría inicial de la oxigenación sin disminución de la mortalidad ni de la enfermedad pulmonar crónica. La evidencia científica existente actualmente justifica llevar a cabo un ensayo controlado con bajas dosis de ONi en prematuros con enfermedades pulmonares menos graves.

El ONi también se ha utilizado en los niños afectados de cardiopatía congénita<sup>10,11</sup> y que presentan una hiper-

tensión pulmonar tanto preoperatoria como postoperatoria<sup>12</sup>. El ONi puede disminuir la resistencia vascular pulmonar y compensar la reducción de la producción de ON por parte del endotelio pulmonar tras el *bypass* cardiopulmonar<sup>13</sup>. Parecen suficientes dosis de 10 ppm de ONi. Berger et al<sup>14</sup> publicaron la mejoría de hipertensión pulmonar aparecida tras la corrección quirúrgica de un defecto septal ventricular en una niña de 16 meses, mediante la administración de ON inhalado a 15 ppm. Bruckheimer et al<sup>15</sup> señalan su utilidad en recién nacidos con anomalía de Ebstein, y Albert et al<sup>16</sup> en la transposición de grandes arterias con hipertensión pulmonar.

Leclerc et al<sup>17</sup> comunicaron la utilidad del ON inhalado durante 7 días en el tratamiento de un niño de 13 meses afectado de displasia broncopulmonar y bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS). El ONi puede mejorar las formas graves de displasia broncopulmonar<sup>18</sup> pero es menos clara su efectividad en las bronquiolitis por VRS<sup>19</sup>.

## INDICACIONES

Insuficiencia respiratoria hipóxica y:

1. Edad gestacional mayor o igual a 34 semanas. No existe todavía evidencia científica de su utilidad y seguridad en prematuros menores de 34 semanas<sup>20</sup>.
2. Diagnóstico de síndrome de hipertensión pulmonar persistente (HPPN) mediante los datos clínicos (PaO<sub>2</sub> posductal  $< 60$  mmHg, gradiente de PaO<sub>2</sub> preposductal superior a 15 mmHg y/o gradiente de SaO<sub>2</sub> preposductal superior al 5%) y/o ecocardiografía-Doppler (derivación ductal y/o auricular derecha a izquierda o bidireccional). Previamente se habrá corregido la hipotensión arterial, lucha contra el respirador, anemia aguda, poliglobulia, hipotermia, hipoglucemia, hipocalcemia, acidosis metabólica, neumotórax, atelectasia e hiperinsuflación pulmonar. También se indicará en caso de hipoxemia grave mantenida una vez optimizados todos los recursos para su tratamiento, aun en ausencia de criterios de HPPN.
3. Índice de oxigenación posductal (IO)  $\geq 25$ <sup>21</sup>.

Existen algunos estudios clínicos aleatorizados con escaso número de pacientes y estudios clínicos no controlados que han indicado el posible efecto beneficioso del empleo de ONi en otras situaciones. La recomendación del empleo sistemático de ONi en estas circunstancias deberá esperar la obtención de una mayor evidencia científica:

1. Insuficiencia respiratoria hipóxica grave en prematuros de menos de 34 semanas, en los que podría considerarse una dosis de 5 ppm de ONi.
2. Insuficiencia respiratoria menos grave con IO posductal superior a 15-20, ya que se ha sugerido que una administración más precoz del ONi puede obtener mejores resultados<sup>22</sup>, evitar un mayor deterioro clínico del pa-

ciente y facilitar un posible traslado a un centro dotado con alta tecnología.

### 3. Cardiopatías congénitas.

#### a) Uso preoperatorio:

– Pacientes con cardiopatía, hipertensión pulmonar (HTP) e insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia grave secundaria.

– Malformación cardíaca tipo D-transposición de grandes arterias con septo íntegro en situación de HTP, con hipoxemia grave a pesar del *ductus* y comunicación interauricular (CIA) post-Rashkind amplios. El ONi puede incrementar la mezcla intracardiaca mejorando la situación clínica del paciente antes de la corrección anatómica (técnica de Jatene o *switch* arterial).

#### b) Uso postoperatorio:

– Control de la HTP postoperatoria tras la corrección de cardiopatías con derivación izquierda-derecha elevada (canal auriculoventricular, comunicación interventricular [CIV] amplia, ventana aortopulmonar y tronco arterioso). Empezar la terapia con ONi en aquellos pacientes con saturación de hemoglobina inferior al 90% con fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ) 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 total). Su aplicación puede iniciarse incluso a la salida de la circulación extracorpórea. Las indicaciones son similares al grupo anterior.

– Para disminuir la poscarga del ventrículo derecho: estenosis pulmonar grave o atresia pulmonar con septo íntegro, tras la valvulotomía pulmonar; tras cirugía con ventriculotomías amplias con fallo ventricular derecho secundario, y trasplante cardíaco.

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

Ante el caso de un recién nacido con insuficiencia respiratoria hipóxica grave que deba ser trasladado a otro centro y haya presentado una respuesta positiva al tratamiento con ONi, ha de garantizarse su administración durante el traslado<sup>23,24</sup>.

## Metodología<sup>25</sup>

1. Asegurarse de que existe un buen reclutamiento alveolar.

2. Emplear bombonas de ON balanceado con  $N_2$  con una concentración conocida de ON (se aconseja < 1.000 ppm) y caudalímetro de bajo flujo de acero inoxidable.

3. Emplear respiradores de flujo continuo, usando flujos superiores a 10 l/min.

4. Emplear nebulizadores convencionales, con temperatura a 37 °C y humidificación máxima.

5. Tubuladuras, a ser posible, de teflón pues el polietileno se degrada en presencia de ON y  $NO_2$ .

6. Conexión del ON en el asa inspiratoria del respirador a menos de 10 cm de la conexión del paciente.

7. Vigilar la repercusión del flujo de ON administrado sobre las presiones (PIP, presión positiva telespiratoria [PEEP]) y volúmenes pulmonares ( $V_t$ ,  $V_M$ ). Monitorización continua de ON/ $NO_2$  (quimioluminiscencia o células electroquímicas) en asa espiratoria. Procurar mantener un nivel de  $NO_2$  inferior a 3 ppm.

## Dosificación

– Administrar una dosis de ONi de 20 ppm manteniendo siempre la  $FiO_2 > 0,9$ .

– Se considera mal respondedor cuando a las 2 h de administrar el ONi la  $PaO_2$  posductal no asciende 20 mmHg. En este caso puede elevarse la dosis de ONi a 40 ppm durante otras 2 h, pero es muy poco probable que se obtenga una respuesta satisfactoria<sup>2</sup>. Ante una mala respuesta, se disminuye el ONi de forma progresiva y lenta (10, 5, 3, 1 ppm cada 10 min) hasta retirarlo o alcanzar la mínima dosis necesaria, la cual no puede disminuirse pues se produce deterioro o descenso de la  $PaO_2$ .

– En los respondedores, a las 4 h se inicia el descenso del 50% de ONi cada hora, hasta la mínima dosis eficaz<sup>26,27</sup>. Se retirará el ONi cuando la  $FiO_2$  sea < 0,6 y al interrumpirlo no se produzca un incremento de la presión arterial pulmonar ni un efecto rebote con necesidad de aumentar la  $FiO_2$  más del 15% con respecto al valor previo<sup>28</sup>.

– Si al ir disminuyendo el ONi o retirarlo empeora notablemente la oxigenación, se volverá a la situación previa y se intentará retirarlo de nuevo pasadas 24 h.

– Monitorización diaria de metahemoglobina en sangre. Procurar mantener valores inferiores al 2%.

– Se ajustará inmediatamente la administración de ONi si se detecta un aumento de  $NO_2 > 5$  ppm o metahemoglobinemia > 2,5%.

## Inefectividad del ONi

1. Administración incorrecta, por:

a) 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 frecuencia<sup>29</sup>.

b) Dosis escasa o excesiva (disminución relativa de  $FiO_2$ , empeoramiento de la relación ventilación-perfusión, metahemoglobinemia que empeora la hipoxemia), y 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/NO<sub>2</sub>.

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 GMPc. En este último caso pueden ser útiles los inhibidores de la fosfodiesterasa.

### Efectos secundarios

1. La metahemoglobinemia parece poco probable con las dosis empleadas, ya que no se alcanzan cifras peligrosas (superiores al 5%), incluso tras más de 20 días de tratamiento. Se vigilará especialmente cuando la neumopatía empieza a mejorar.

2. Producción de NO<sub>2</sub>: La toxicidad del ON está fundamentalmente mediada por su metabolito NO<sub>2</sub>. El riesgo de formación de NO<sub>2</sub> será menor con el empleo de flujos en el respirador mayores de 10 l/min y con las dosis de ONi recomendadas.

3. Existen incógnitas en cuanto al riesgo de estrés oxidativo sobre todo en los prematuros o cuando coexiste una inflamación pulmonar y en relación a la posible lesión directa celular sobre el alveolo, en especial sobre el surfactante y sus proteínas, así como en la función plaquetaria (inhibición de la agregación y adhesión) con prolongación del tiempo de sangría que facilitaría las hemorragias, sobre todo la intracraneal.

4. Sólo raramente la administración del ON inhalado puede resultar en un deterioro clínico agudo, como en recién nacidos cardiopatas con flujo sanguíneo sistémico dependiente del *ductus* (hipoplasia de ventrículo izquierdo, coartación aórtica preductal).

### Grupo Respiratorio Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología

J. Figueras, F. Castillo, D. Elorza, M. Sánchez Luna, C. Barrio, E. Doménech, A. García Alix, A. Gutiérrez, I. López de Heredia, F. Morcillo, J. Moreno, J. Quero, C. Tejera y A. Valls i Soler  
*Coordinador:* J. Pérez Rodríguez

### BIBLIOGRAFÍA

- Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 597-604.
- Storme L, Françoise M, Tahiri C, Zupan U, Rozé JC, Oriot D et al, and the French NO Study Group. Inhaled nitric oxide (NO) in persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). *Pediatr Res* 1994; 35: 346A.
- Karamanoukian HL, Glick PL, Zayek M, Steinhorn RH, Zwass M. Inhaled nitric oxide in congenital hypoplasia of the lungs due to diaphragmatic hernia (CDH) or oligohydramnios. *Pediatr Res* 1994; 35: 1380A.
- Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1997; 99: 838-845.
- Figueras J, Sorni A, Botet F, Rodríguez JM, Jiménez R. Respuesta inmediata a la administración de óxido nítrico inhalado en un neonato con hernia diafragmática congénita e hipertensión pulmonar. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 70-72.
- Skimming JW, Bender KA, Hutchinson AA, Drummond WH. Nitric oxide inhalation in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1997; 130: 225-230.
- Van Meurs KP, Rhine WD, Asselin JM, Durand DJ, and the Preemie NO Collaborative Group. Response of premature infants with severe respiratory failure to inhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 319-323.
- Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gertsman DR, Labela JJ, Sardesai S et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 1061-1065.
- Hoehn T, Krause MF, Bühner C. Inhaled nitric oxide in premature infants: a meta analysis. *J Perinat Med* 2000; 28: 7-13.
- Journois D, Pouard P, Mauriat P, Malhere T, Vouhe P, Safran D. Inhaled nitric oxide as a therapy for pulmonary hypertension after operations for congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1129-1135.
- Zobel G, Gamillscheg A, Schhwinger W, Berger J, Urlesberger B, Dacar D et al. Inhaled nitric oxide in infants and children after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg* 1998; 39: 79-86.
- Russell IA, Zwass MS, Fineman JR, Balea M, Rouine-Rapp K, Brook M et al. The effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary hypertension in infants and children undergoing surgical repair of congenital heart disease. *Anesth Analg* 1998; 87: 46-51.
- Morita K, Ihnken K, Buckberg GD, Sherman MP, Ignarro LJ. Pulmonary vasoconstriction due to impaired nitric oxide production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1775-1780.
- Berger M, Beghetti M, Ricou B, Rouge JC, Pretre R, Friedli B. Relief of severe pulmonary hypertension after closure of a large ventricular septal defect using low dose inhaled nitric oxide. *Intens Care Med* 1993; 19: 75-77.
- Bruckheimer E, Bulbul Z, Pinter E, Gailani M, Kleinman CS, Fahey JT. Inhaled nitric oxide therapy in a critically ill neonate with Ebstein's anomaly. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 477-479.
- Albert D, Girona J, Casaldàliga J, Roqueta J, Perapoch J, Murtra M. Transposición de grandes arterias e hipertensión pulmonar: Tratamiento con óxido nítrico inhalado y corrección anatómica precoz. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 633-635.
- Leclerc F, Riou Y, Martinot A, Storme L, Hue V, Flurin V et al. Inhaled nitric oxide for a severe respiratory syncytial virus infection in an infant with bronchopulmonary dysplasia. *Intens Care Med* 1994; 20: 511-512.
- Banks BA, Seri I, Ischiropoulos H, Merrill J, Rychik J, Ballard RA. Changes in oxygenation with inhaled nitric oxide in severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1999; 103: 667-670.
- Patel NR, Hammer J, Nichani S, Numa A, Newth CJ. Effect of inhaled nitric oxide on respiratory mechanics in ventilated infants with RSV bronchiolitis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 81-87.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled Nitric Oxide. *Pediatrics* 2000; 106: 344-345.

21. 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.
22. 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.
23. Goldman AP, Tasker RC, Cook P. Transfer of critically ill patients with inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child* 1995; 73 (F): 480.
24. 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.
25. Unidades Españolas de Neonatología. Utilización del óxido nítrico inhalado en el recién nacido. *Arch Pediatr* 1996; 47: 233-235.
26. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R et al. Safety of withdrawing inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1999; 104: 231-236.
27. 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.
28. Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled Nitric Oxide therapy in the newborn with hypoxemia. *J Pediatr* 2000; 136: 717-726.
29. 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.