Óxido nítrico inhalado en patología neonatal

Josep Figueras Aloy

El *óxido nítrico* (NO) juega un importante papel en mantener el tono vascular tanto sistémico como pulmonar. Es producido en las células endoteliales junto con la prostaciclina (PGI_2) y se identifica con el factor endotelial relajante, considerándose actualmente como el nitrovasodilatador endógeno. El NO es sintetizado a partir del aminoácido larginina por la acción de las enzimas NOsintasas y actúa en el músculo liso vascular activando la enzima guanilciclasa que transforma el GTP en GMP cíclico, causando relajación.

El *NO inhalado* (NOi) mejora la relación ventilación/perfusión y disminuye el shunt 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. El NOi reduce el flujo de albúmina hacia el alveolo e inhibe la adhesión y activación del neutrófilo sobre la célula endotelial. Tras administrar el NO mediante inhalación, desde el lado alveolar difunde al músculo liso vascular. Cuando el NO llega al espacio intravascular, rápidamente se une a la hemoglobina formando nitrosilhemoglobina (NOHb), que es oxidada a metahemoglobina con producción de nitratos. Este mecanismo evita la hipotensión sistémica y limita el efecto vasodilatador del NO a la circulación pulmonar.

Indicaciones

— Problemática respiratoria

En el estudio NINOS se demostró la efectividad del NOi en los neonatos con hipertensión pulmonar persistente idiopática y sepsis/neumonía, siendo menor en los afectos de aspiración meconial e inútil en la membrana hialina. El porcentaje de fracasos del NOi en el tratamiento de la hernia diafragmática congénita es elevado.

- Edad gestacional ≥ 34 semanas. No existe todavía evidencia científica de su utilidad y seguridad en prematuros menores de 34 semanas, en los cuales sólo se considerarán dosis bajas de 5 ppm de NOi y en presencia de hipoxemias graves.

- Diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente (HTPP) mediante la clínica (PaO_2 posductal <60 mmHg, gradiente de PaO_2 preposductal superior a 15 mmHg o gradiente de Sat. Hb preposductal superior a 5%) y/o ecocardiografía doppler (shunt ductal y/o auricular derecha a izquierda o bidireccional). Previamente se habrá corregido la hipotensión arterial, asincronía con el respirador, anemia aguda, poliglobulia, hipotermia, hipoglucemia, hipocalcemia, acidosis metabólica, neumotórax, atelectasia e hiperinsuflación pulmonar.

- Índice de oxigenación (IO) ≥ 25 en dos controles sucesivos separados 30 minutos. Algunos autores prefieren un IO entre 15-20 ya que una administra-

ción más precoz del NOi puede obtener mejores resultados, evitar un mayor deterioro clínico del paciente y facilitar un posible traslado a un centro dotado con alta tecnología.

- Presencia de una hipoxemia grave rebelde (IO≥25), aunque no exista evidencia de hipertensión pulmonar persistente.

— Cardiopatías congénitas

- Uso preoperatorio:
  - — Pacientes con cardiopatía, 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 CIA post Rashkind amplios.
- Uso postoperatorio:
  - — Control de la HTP postoperatoria tras la corrección de cardiopatías con shunt izquierda-derecha elevado (canal atrioventricular, CIV amplia, ventana aortopulmonar y truncus arterioso). Empezar la terapia con NOi 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 total). Su aplicación puede inciarse 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 valvulotomia pulmonar; tras cirugía con ventriculotomías amplias con fallo ventricular derecho secundario; trasplante cardiaco intervenido con resistencias pulmonares elevadas.
  - — Para disminuir la presión pulmonar en pacientes después de procedimientos tipo Fontan, con hipoxemia grave o con un gradiente presión venosa central / presión auricular izquierda superior a 10 mmHg (PVC >18 mmHg y PAI <8 mm Hg), que indica vasoconstricción pulmonar o enfermedad vascular pulmonar.

Ante el caso de un neonato extremadamente grave que deba ser transportado, está justificado hacer un *ensayo terapéutico con NO inhalado*. Si la respuesta es positiva, el NOi puede ser administrado satisfactoriamente durante el transporte neonatal.

Metodología

— Asegurarse de que existe un buen reclutamiento alveolar.

— Emplear bombonas de NO balanceado con N_2 con una concentración conocida de NO (se aconseja 400-800 ppm) y caudalímetro de bajo flujo de acero inoxidable.

— Emplear respiradores de flujo continuo, usando flujos superiores a 10 l/minuto.

— Emplear **nebulizadores** convencionales, con temperatura de 37 ºC y humidificación máxima.

— **Tubuladuras**, a ser posible, de teflón pues el polietileno se degrada en presencia de NO y NO_2.

— **Conexión del NO** en el asa inspiratoria del respirador a menos de 10 cm de la conexión del paciente.

— **Vigilar** la repercusión del flujo de NO administrado sobre las presiones (PIP, PEEP) y volúmenes (Vt, VM). Monitorización, a ser posible continua, de NO/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 NO inhalado** de 20 ppm en ≥34 semanas, manteniendo siempre la FiO_2 >0,9.

— Se considera *mal respondedor* cuando a las 2 horas de administrar el NOi la PaO_2 posductal no asciende 20 mm Hg. Ante una mala repuesta, se disminuye el NOi de forma progresiva y lenta (10, 5, 3, 1 ppm cada 10 minutos) hasta retirarlo o alcanzar la mínima dosis necesaria.

— En los *buenos respondedores*, a las 4 horas se inicia el descenso de un 50% de NOi cada hora, hasta la mínima dosis eficaz (próxima a 5 ppm y que puede llegar a 1 ppm). Se retirará el NOi 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 previo.

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

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

— Se **ajustará inmediatamente la administración de NOi** si se detecta un aumento de NO_2 >5 ppm o metahemoglobinemia >2,5%.

Inefectividad del NOi

— **Administración incorrecta**, por

- Hipoinsuflación pulmonar, que se corrige con un buen reclutamiento alveolar con surfactante exógeno, ventilación de alta frecuencia o, quizás en el futuro, ventilación líquida parcial.
- Dosis escasa o excesiva (disminución relativa de FiO_2, empeoramiento de la relación ventilación-perfusión, metahemoglobinemia que empeora la hipoxemia); efecto rebote.

— **Neumopatía grave**, bien por hipoplasia pulmonar (hernia diafragmática congénita), atelectasia progresiva (membrana hialina grave, distrés respiratorio agudo) o lesión pulmonar por NO/NO_2.

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

— **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.

Efectos secundarios

La *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. La *producción de* NO_2 al reaccionar el NO con el O_2 de la mezcla de gases también tiene poca importancia, siempre que se utilicen flujos superiores a 10 l/min. La toxicidad del NO está fundamentalmente mediada por su metabolito NO_2. El riesgo del estrés oxidativo está presente 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 es posible una *lesión directa celular sobre el alveolo*, en especial sobre el surfactante y sus proteínas. La *alteración del funcionalismo plaquetar* (inhibición de la agregación y adhesión) con prolongación del tiempo de sangría 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 intracraneal y operan como antiinflamatorias, disminuyendo la enfermedad pulmonar crónica. Sólo raramente la administración del NO inhalado puede provocar un *deterioro clínico agudo*, como en neonatos cardiópatas con flujo sanguíneo sistémico ductus dependiente (hipoplasia de ventrículo izquierdo, coartación aórtica preductal).

Bibliografía

1. American academy of pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled Nitric Oxide. Pediatrics 2000; 106: 344-345.

3. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gertsmann DR, Labella JJ, Sardesai S, Walshsukys MC, MC Caffrey MJ, Cornfield DN, Bhutani VK, Cutter GR, Baier M, Abman SH. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: A randomized controlled trial. Lancet 1999; 354: 1061-1065.

4. Kinnsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled Nitric Oxide therapy in the newborn with hypoxemia. J Pediatr 2000; 136: 717-726.

2. Grupo respiratorio neonatal de la sociedad española de neonatología. Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal. An Esp Pediatr 2001; 55: 251-255.

NOTAS