

Capítulo 15. ÓXIDO NÍTRICO INHALATORIO

Dra. Ximena Alegría Palazón

I. Introducción:

El óxido nítrico (ONi) es un gas de uso inhalatorio que produce una vasodilatación selectiva de la vasculatura pulmonar. Está indicado en RNT o cercano a término (≥ 34 semanas), con insuficiencia respiratoria hipoxémica severa (I.O > 25) y evidencia ecocardiográfica de Shunt extrapulmonar de derecha a izquierda. En hernia diafragmática, es importante destacar que su uso debe ser indicado como tratamiento de prueba, evaluando si se trata de un paciente respondedor o no, ya que debido a la hipoplasia pulmonar, anomalías estructurales y funcionales del lecho vascular pulmonar, no siempre se observa una respuesta positiva. Se puede intentar un tratamiento de prueba pre ECMO durante 2 horas y evaluar la respuesta a la terapia, observando una mejoría en la oxigenación de un 20 % (I.O). También se puede intentar un tratamiento de prueba en el postoperatorio. El ONi puede ser beneficioso post ECMO en pacientes con hipertensión pulmonar sostenida.

Por otro lado, el uso de ONi en prematuros $<$ de 34 semanas de EG, no ha demostrado efectos significativos en la mortalidad o en la incidencia de DBP, tampoco efectos significativos en reducir la HIV. Sólo puede haber mejoría transitoria en la oxigenación a corto plazo.

II. Criterios de indicación de ONi:

1. Índice de Oxigenación: IO > 25

$$IO = \frac{PMVA \times FIO_2 \times 100}{PaO_2 \text{ preductal}}$$

2. Con evidencia actual se recomienda partir con dosis de 20 ppm ONi
3. Pacientes respondedores:
Cuando presentan mejoría de la Oxigenación $> 20\%$ valor basal a 30 – 60 minutos de iniciada terapia
Existen pacientes que son respondedores más lentos, en los cuales se recomienda evaluar hasta 4 horas.
No esperar más de 4 horas, ya que esto sólo produce un retardo en la derivación a centro con ECMO.

III. Duración del tratamiento con ONi:

- El promedio en diversos estudios es una duración < 5 días. Hay algunas excepciones, donde la duración se puede prolongar un poco más, tales como la hipoplasia pulmonar y la displasia alveolocapilar.

- La sugerencia de los expertos es suspender el ONi si se logra una $FiO_2 < 0.60$ y $pO_2 > 60\text{mmHg}$, sin evidencia de rebote de la hipertensión pulmonar, ni aumento de $FiO_2 > 15\%$ post-suspensión.

IV. Retiro ONi:

- Iniciar retiro, si luego de 4 horas la FIO_2 es < 0.6
- Disminuir a la mitad de dosis c/6 horas y $pO_2 > 60$
ej: 20 – 10 - 5 – 3 – 2 – 1 - 0 ppm
- Puede causar hipertensión pulmonar de rebote, que muchas veces cede con la elevación de la FiO_2 .
- Algunos pacientes requieren reinicio de ONi a 1 ppm por 4 a 8 horas

V. Toxicidad por ONi a dosis sobre los rangos recomendados:

1. Aumento del dióxido de nitrógeno: NO_2
2. Aumento de la metahemoglobinemia
3. Compromiso plaquetario

1. NO_2 : dióxido de nitrógeno

- Se produce de la reacción de ON con O_2
- Es tóxico para epitelio vías aéreas
- Aumenta la permeabilidad alveolar
- Daña la producción de surfactante
- Daño potencial del ADN
- Depende de las dosis de ONi

Los equipos actuales utilizan células electroquímicas que miden en forma continua el dióxido de nitrógeno.

Son tóxicos niveles > 5 ppm

En gral se observa con dosis de 80 ppm ONi

ONi debe disminuirse a la mitad de concentración si los niveles de NO_2 son $> 3\text{ppm}$.

2. Metahemoglobinemia: resulta de unión de ON + Hb

El aumento de la metahemoglobinemia depende de la dosis de ONi y de la actividad de metahemoglobina reductasa, la cual está disminuida en el RN.

- Niveles tóxicos son > 5%
- Se observa con dosis de 80 ppm ON

3. Compromiso plaquetario: está dado por

- Aumenta el cGMP plaquetario
- Inhibición de agregación plaquetaria
- Se observa en general con dosis > 20 ppm
- No se han observado complicaciones hemorrágicas en RN tratados > 34 semanas.
- Evaluar la suspensión de ONi si aparecen complicaciones hemorrágicas inexplicables.

VI. Medidas asociadas al uso de ONi:

1. Manejo Ventilatorio adecuado
2. Apoyo hemodinámico adecuado
3. Ecocardiografía y eco encefálica seriada

Manejo ventilatorio:

La adecuada insuflación pulmonar mejora la efectividad del ONi. Las atelectasias y otras patologías que cursen con enfermedad alveolar afectan la llegada de ONi a su sitio de acción. Un inadecuado volumen pulmonar o la sobredistensión, aumentan el riesgo de hipertensión pulmonar.

El uso de ONi asociado a VAFO, produce una mejor respuesta clínica cuando hay compromiso parenquimatoso: ej. En los casos de bronconeumonía y casos de SAM.

ONi +VAFO versus VAFO sola o en ONi + VMC

En pacientes con HPPN sin enfermedad parenquimatosa, el uso de ONi + VAFO, produce efecto similar al ONi + VMC. Estas 2 combinaciones son mejores que el uso de VAFO sola.

Apoyo hemodinámico adecuado:

- Es fundamental el uso de presión arterial invasiva
- Importante el apoyo vasoactivo
- Aporte adecuado de volumen

Ecocardiografía y eco encefálica como exámenes complementarios:

- Eco Encefálica:
realizar a los: 1 – 5 – 14 días de vida

VII. Uso de ECMO y ONi:

- El uso de ONi no debe retardar el traslado de un paciente que pudiera requerir ECMO.
- Establecer criterios claros de fracaso de ONi (evaluar respuesta. hasta 4 horas de iniciada la terapia en los respondedores lentos).
- Es clave mantener ONi durante el traslado de un paciente.
- Comunicación con centro de referencia para ECMO
- Mantener estabilidad hemodinámica y adecuado manejo ventilatorio con VM convencional
- Realizar el transporte con ONi

VIII. Sugerencias en manejo de RN con ONi:

- Indicación ONi con IO \geq 25 (puede considerar \geq 20)
- Dosificación: Iniciar 20 ppm
 - a. En RN buen respondedor: esto significa que a los 60 min la oxigenación aumenta en 20 %.
- Iniciar retiro en 4 horas: Si FIO₂ < 0.6
- descenso en 50% de la dosis cada 6 horas, hasta la mínima dosis efectiva entre 1 - 3 ppm (20 – 10 – 5 – 3 - 1)
- En caso de “rebote” (necesidad de aumento de FIO₂ >15% de valor previo) reiniciar tratamiento con dosis previa y continuar retiro en 8 - 12 horas.
 - b. En RN no respondedor :
Se recomienda evaluar durante 2 horas. Si la paO₂ preductal no aumenta en 20%, algunos sugieren aumentar al doble de dosis x 2 horas (aunque sea poco probable una respuesta positiva). Si el resultado es negativo, debe disminuir progresivamente el ONi cada 10 minutos:
20-10-5-3-1 ppm, hasta suspender o mantener en un mínimo de 1 ppm sólo si se deteriora aún más con la suspensión.

El uso de ONi está asociado a 3 pilares:

1. Manejo ventilatorio adecuado
2. Apoyo hemodinámico óptimo
3. Exámenes periódicos

1. Manejo Ventilatorio adecuado: para optimizar el reclutamiento alveolar, se recomienda el uso como rescate de VAFO (ver guía clínica VAFO).

2. Adecuado apoyo hemodinámico: optimizar el volumen y las drogas vasoactivas

3. Exámenes periódicos

a) RX de tórax según pauta de guía VAFO

b) Gases seriados:

1 hora post inicio

2 horas post inicio, si no responde adecuadamente a la hora

Luego cada 12 horas o según deterioro

Una vez estable con dosis mínima efectiva cada 12-24 horas hasta suspensión

c) Metahemoglobinemia basal

Considerar medir, si se excede la dosis máxima recomendada

d) Nivel de NO₂

Considerar medir, si se excede la dosis máxima recomendada

e) Eco cardiografía

- basal

- según deterioro

- cada 24 horas

f) Eco encefálica:

- Basal

- A los 5 días

- A las 2 semanas

g) Evaluación plaquetaria:

- basal, según clínica y c/24 horas
- funcionalidad plaquetaria con tiempo de sangría

En RN con Hernia Diafragmática, realizar tratamiento de prueba durante 2 horas, pudiendo aumentar dosis al doble durante 2 horas más, en caso de respondedor lento. Si no hay respuesta, debe realizar suspensión gradual, cada 10 min en 50% de dosis por vez (20-10-5-3-1 ppm) ya que si se mantiene en un RN no respondedor, esto agravaría su condición, porque se suprime la producción endógena de ONi.

Bibliografía:

1. Laurie G Sherlock. Inhaled nitric oxide use in neonates: Balancing what is evidence-based and what is physiologically sound. *Nitric Oxide*. 2020 Feb 1;95:12-16.
2. Gregory M Sokol. Inhaled nitric oxide therapy for pulmonary disorders of the term and preterm infant. *Semin Perinatol*. 2016 Oct;40(6):356-369.
3. Martina Busè. Inhaled nitric oxide as a rescue therapy in a preterm neonate with severe pulmonary hypertension: a case report. *Ital Journal Ped*. 2018 May 15;44(1):55.
4. Jun Shiraishi. Standardization of nitric oxide inhalation in extremely preterm infants in Japan. *Pediatric Int*. 2019 Feb;61(2):152-157
5. N N Finer 1 , K J Barrington. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*.
6. Keith J Barrington 1 , Neil Finer 2 , Thomas Pennaforte. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 3;1(1):CD000509.
7. Mei-Yin Lai 1 , Shih-Ming Chu 1 , Satyan Lakshminrusimha. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric Neonatology*. 2018 Feb;59(1):15-23.
8. Vidyasagar, Lakshminrusimha. *Essentials of Neonatal Ventilation*. 2019.
9. Jay P. Goldsmith. *Assisted Ventilation of the Neonate. An Evidence- Based Approach to Newborn Respiratory Care. Sixth Edition*. 2017.