

Original

Tratamiento con óxido nítrico inhalado en hipoxemia neonatal

J.P. MARTÍNEZ BADÁS, L. CASTAÑÓN LÓPEZ, E. ÁLVARO IGLESIAS, F. FERNÁNDEZ CALVO,
M.L. GARCÍA ARIAS, J.L. SAN MARTÍN SASTRE, M.T. PALAU BENAVIDES, S. LAPEÑA LÓPEZ DE ARMENTIA

Hospital de León. Servicio de Neonatología. León.

RESUMEN

Objetivo: Valorar el resultado del tratamiento con óxido nítrico inhalado de diversas patologías hipoxémicas neonatales refractarias al tratamiento convencional.

Material y métodos: Se incluyeron en el estudio a aquellos neonatos cuya situación hipoxémica era grave a pesar del tratamiento con ventilación mecánica convencional, ventilación de alta frecuencia oscilatoria o surfactante. Los criterios para valorar la oxigenación fueron: índice de oxigenación > 25, PaO₂ < 60 mmHg, SO₂ < 80% con FiO₂ del 100%.

Resultados: Se trataron seis neonatos con las siguientes patologías: hipertensión pulmonar persistente neonatal primaria, síndrome de aspiración meconial, anomalía de Ebstein, síndrome de distrés respiratorio tipo II y hernia diafragmática congénita. Se emplearon dosis de óxido nítrico inhalado entre 10 y 40 ppm. Cinco de los seis neonatos respondieron favorablemente con mejoría de la oxigenación y disminución del índice de oxigenación > 33%. La respuesta se produjo dentro de la primera hora de tratamiento y se mantuvo en el tiempo. A las dosis empleadas no se observaron efectos secundarios.

Conclusión: En nuestra casuística el tratamiento con óxido nítrico inhalado fue eficaz mejorando la oxigenación en diversas patologías que producían hipoxemia severa, incluso sin evidencia de hipertensión pulmonar en la ecocardiografía.

Palabras clave: Óxido nítrico inhalado; Recién nacido; Hipoxemia; Hipertensión pulmonar.

TREATMENT WITH INHALED NITRIC OXIDE IN NEONATAL HYPOXEMIA

ABSTRACT

Objective: To value the usefulness of inhaled nitric oxide in neonatal hypoxemia when conventional therapy has failed.

Material and methods: The newborns were eligible for the study if there were severe hypoxic despite correct treatment with conventional mechanical ventilation, high frequency ventilation and/or exogenous surfactant. Criteria to evaluate oxygenation were: oxygenation index 25 or higher, partial pressure of arterial oxygen less than 60 mm Hg, PaO₂/FiO₂ index less than 300 and oxygen saturation less than 80%.

Results: Six newborns were treated with inhaled nitric oxide. Diagnosis were: idiopathic persistent pulmonary hypertension, meconium aspiration syndrome, Ebstein's anomaly and congenital diaphragmatic hernia. Inhaled nitric oxide dose was administered between 10 and 40 ppm. Five of six newborns responded favorably with clinical improvement and decreased of oxygenation index > 33%. Response was quick in the first hour of treatment and continued in time. Nitric oxide improved oxygenation without detectable toxic effects.

Conclusion: Inhaled nitric oxide proved to be useful in the treatment of severe neonatal hypoxic pathology and improves systemic oxygenation even with absence of doppler-echocardiography evidence of pulmonary hypertension.

Key words: Inhaled nitric oxide; Newborn; Hypoxemia; Pulmonary hypertension.

Premio a la mejor comunicación oral en la Reunión Científica de la SCCALP celebrada en Ávila los días 16 y 17 de abril de 1999

Correspondencia: J.P. Martínez Badás. Servicio de Pediatría. Hospital de León. Altos de Nava, s/n. 24008 León.

Recibido: Enero 2000 Aceptado: Febrero 2000

INTRODUCCIÓN

El óxido nítrico interviene como mediador universal en múltiples funciones orgánicas, siendo una de las más importantes la regulación del tono vascular, en especial en el lecho pulmonar⁽¹⁾. Actúa estimulando el enzima guanilato ciclasa, aumentando así el guanosín monofosfato cíclico que ocasiona relajación de la célula muscular lisa⁽²⁾.

Los beneficios de la terapia con óxido nítrico inhalado (NOi) son debidos a que se comporta como un vasodilatador pulmonar selectivo⁽³⁾ y también como un broncodilatador endógeno⁽⁴⁾.

El NOi mejora la oxigenación tanto en neonatos con hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN) como en aquéllos con hipoxemia severa refractaria al tratamiento, aun cuando no haya evidencia clara de HPPN⁽⁵⁾.

Los estudios realizados⁽⁵⁻⁷⁾ demuestran que el NOi disminuye el número de niños que van a precisar oxigenación extracorpórea de membrana (ECMO), lo que en nuestro medio se traduce en aumento de supervivencia.

Empleando dosis menores de 80 ppm no se han comunicado efectos secundarios atribuibles al NOi⁽⁶⁾, como hipotensión sistémica, metahemoglobinemia significativa, aumento de trastornos hemorrágicos o producción de dosis tóxicas de NO₂.

El objetivo de esta publicación es exponer el resultado de nuestra experiencia en el tratamiento de diversas patologías hipoxémicas neonatales con NOi.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo a lo largo de los años 1997-98 en el Servicio de Neonatología del Hospital de León.

Se trataron con NOi aquellos neonatos con hipoxemia severa refractaria, con fracaso de la ventilación mecánica convencional (VMC), ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) y/o surfactante, considerándose la utilización de NOi en todos los casos en los que el índice de oxigenación ($IO = MAP \times FiO_2 \times 100 / PaO_2$ posductal) fuera superior a 25 y la relación PaO_2 / FiO_2 (P/F) menor de 300.

Se realizó ecocardiografía Doppler antes y durante el tratamiento. La ausencia de HPPN evidente no fue excluyente cuando la situación hipoxémica del enfermo era grave,

con cifras de $PaO_2 < 60$ mm Hg y $SO_2 < 80\%$ con FiO_2 del 100%.

Para la administración de NOi se siguieron las recomendaciones de La Sociedad Española de Neonatología⁽⁸⁾. Empleamos bombonas con óxido nítrico (NO) a una concentración de 800 ppm balanceadas con N₂ y con caudalímetro adecuado para NO. Los ventiladores neonatales usados fueron Babylog 8000 plus e Infant-Star, con flujos superiores a 10 L/min. Utilizamos humidificadores Fisher-Paykel Healthcare MR730. La conexión del NO se realizó en el asa inspiratoria a menos de 10 cm del tubo endotraqueal, con vigilancia de la repercusión del flujo de NO administrado sobre las presiones (PIP, PEEP) y volúmenes (Vt, VM). Se controlaron los niveles de NO-NO₂ mediante monitor de célula electroquímica Nox-Box conectado al asa espiratoria, con lecturas de forma intermitente. Antes de iniciar el tratamiento se obtuvo el consentimiento informado por parte de los padres.

RESULTADOS

Recibieron NOi seis neonatos, cuatro niños y dos niñas, con peso al nacer dentro de un rango de 2.808-3.970 gramos y con una edad gestacional comprendida entre 36-40 semanas. La administración de NOi se inició entre 1 y 48 horas de vida, alcanzando dosis máximas entre 13 y 40 ppm. En los pacientes sensibles al NOi se obtuvo una respuesta entre los 20 y 60 minutos, medible como una disminución del $IO > 33\%$. Las dosis máximas de NOi administradas de inicio oscilaron entre 10 y 20 ppm y la formación de NO₂ no excedió nunca de 1,5 ppm.

El NOi se aplicó en diversas patologías con el denominador común de hipoxemia severa refractaria al tratamiento convencional.

Caso n° 1: HPPN idiopática

Recién nacido remitido desde otro Centro por distrés respiratorio. EG: 39 s. Cesárea iterativa. Apgar: 9/10. Peso: 2.840 g.

Al ingreso presenta cianosis generalizada y distrés respiratorio severo con auscultación cardíaca normal. No factores de riesgo infeccioso. Rx tórax: patrón reticular difuso

con opacidades lineales parahiliares. Ecocardio-Doppler: shunt derecha-izquierda a nivel ductal y auricular.

Se inicia tratamiento con VMC y surfactante, con incremento progresivo de la asistencia respiratoria por lo que se inicia VAFO. En su evolución presentó bradicardia intensa e hipoxia severa precisando maniobras de RCP. A las 38 horas de vida, coincidiendo con IO 30, índice P/F 60 y SO_2 50%, se administra NOi a 14 ppm, lográndose una mejoría rápida y mantenida que permitió la retirada paulatina del NOi en 24 horas.

Caso nº 2: Aspiración meconial

Recién nacido a término. EG: 39 s. Cesárea por sufrimiento fetal agudo. Apgar: 2/7. Peso: 2.920 g.

Precisó reanimación profunda, aspirándose meconio de tráquea. Rx tórax: patrón retículo-nodular grosero bilateral. Ecocardio-Doppler: shunt derecha-izquierda ductal y auricular.

Desde el nacimiento presenta distrés respiratorio e hipoxemia con empeoramiento progresivo, precisando VMC y surfactante con mejoría transitoria. A las 18 horas de vida y coincidiendo con IO 30, índice P/F 90 y SO_2 80%, se administra NOi a 13 ppm, produciéndose una rápida mejoría clínica y de los parámetros de oxigenación, que permitió la retirada del NOi tras 10 horas de tratamiento.

Caso nº 3: SDR tipo II

Recién nacido a término. EG: 36 s. Parto eutócico. Apgar: 4/6. Peso: 2.750 g. Madre tratada con metildopa por hipertensión del embarazo.

Desde el nacimiento presenta distrés respiratorio que se va agravando en las primeras horas de vida. Rx tórax: patrón retículo-nodular difuso con broncograma aéreo. Ecocardio-doppler: persistencia del ductus sin signos de hipertensión pulmonar.

Ante el empeoramiento clínico, con IO 24 e índice P/F 111, se inicia VMC y se administra surfactante. Ante la ausencia de respuesta y aumento progresivo del IO, se decide tratamiento con NOi a 20 ppm, obteniéndose mejoría clínica y de los parámetros de oxigenación en las siguientes 4 horas. Una fuga en el sistema obliga a suspender bruscamente la

terapia con NOi lo que ocasiona una nueva caída de la SO_2 y un aumento del IO a 30. Se realizó tratamiento de rescate con VAFO con buena respuesta.

Caso nº 4: Cardiopatía congénita.

Recién nacido a término. EG: 38 s. Embarazo y parto normales. Apgar: 9/10. Peso: 3.970 g.

En las primeras horas de vida presenta cianosis generalizada, bradicardia de 80 lpm y auscultación cardíaca con un 2º tono desdoblado. Rx tórax: cardiomegalia. Ecocardio-Doppler: hallazgos compatibles con anomalía de Ebstein e hipertensión pulmonar severa: presión arteria pulmonar (PAP) = 100 mm Hg.

Se inicia VMC y coincidiendo con IO 30 se administra NOi a 20 ppm. El ecocardiograma realizado 24 horas después, mostró un descenso de la PAP hasta 40 mm Hg. La mejoría clínica permitió la retirada progresiva del NOi tras 32 horas de tratamiento.

Caso nº 5: Hernia diafragmática congénita

Recién nacido a término. EG: 40 s. Cesárea por sufrimiento fetal agudo. Peso: 2.800 g. Apgar: 1/2.

Presenta cianosis generalizada con ausencia de ventilación pulmonar. Rx tórax: hernia diafragmática izquierda masiva.

Se inicia VMC y ante la falta de respuesta se instaura VAFO. A las 2 horas de vida, coincidiendo con una SO_2 60% y un IO 40, se aplica NOi en dosis crecientes hasta alcanzar 40 ppm sin obtener resultado, presentando hipoxemia e hipoventilación refractarias al tratamiento. Exitus a las 16 horas de vida.

Caso nº 6: Hernia diafragmática congénita

Recién nacido a término. EG: 39 s. Diabetes gestacional que precisó tratamiento con insulina. Cesárea por desproporción pélvico-fetal. Peso: 3.800 g. Apgar: 2/3.

Se realiza reanimación profunda, apreciándose hipoventilación en hemitórax izquierdo. Rx tórax: hernia diafragmática.

Se inicia VMC con mala respuesta. Coincidiendo con SO_2 60% e IO 38, se cambia a VAFO y se administra NOi en

dosis progresivamente crecientes hasta 35 ppm, evolucionando favorablemente con disminución del IO a 20 y aumento de la SO_2 . Dicha mejoría se mantuvo tras la retirada del NOi lo que permitió su traslado a otro Centro para cirugía.

DISCUSIÓN

El NOi se ha convertido en un arma terapéutica eficaz en las situaciones de hipoxemia neonatal⁽⁹⁾. Recientemente se ha publicado un estudio⁽¹⁰⁾ que concluye que el NOi reduce la incidencia de enfermedad pulmonar crónica. Se ha demostrado que disminuye el número de neonatos que van a precisar ECMO⁽⁵⁻⁷⁾, lo que da lugar a un descenso importante de la morbimortalidad. En nuestro medio y en el momento actual, la posibilidad de realizar ECMO está limitada a un único Centro de referencia nacional e implica el arriesgado transporte de un neonato en situación crítica.

Por otro lado, el NOi es un tratamiento de fácil aplicación y necesita un aparataje sencillo, lo cual redundaría en una relación coste-beneficio óptima⁽⁵⁾. Queda por resolver en nuestro ámbito la creación de equipos portátiles para los casos en los que sea necesario el transporte del neonato⁽¹¹⁾.

Hemos utilizado el NOi como parte de una estrategia global junto a tratamientos coadyuvantes: VMC, VAFO, surfactante, para producir un reclutamiento alveolar que posibilitara la llegada del NO a su lugar de acción⁽¹²⁾.

En el estudio realizado, 5 de los 6 pacientes respondieron de forma rápida al tratamiento con NOi. Los resultados pudieron ser valorados de forma objetiva, tanto por la mejoría clínica como por las variaciones de los parámetros respiratorios⁽¹³⁾: IO, índice P/F, SO_2 , etc.

En nuestra casuística hemos aplicado el NOi en patologías muy diversas, obteniendo respuestas favorables en casos con hipertensión pulmonar evidente secundaria a neumopatía o a cardiopatía estructural sin fallo del ventrículo izquierdo como fue el caso de la anomalía de Ebstein, pero también se empleó en situaciones con hipoxemia grave sin evidencia de HPPN con buenos resultados, como fue el caso del SDR de tipo II de mala evolución.

En relación con la patología cardíaca se ha comunicado el uso con éxito del NOi en la anomalía de Ebstein⁽¹⁴⁾ y se ha demostrado su utilidad en la valoración de la reversibilidad

de la hipertensión pulmonar⁽¹⁵⁾ y en el manejo de los episodios de hipertensión pulmonar en el postoperatorio cardiovascular⁽¹⁶⁾.

No siempre se ha utilizado el NOi como un tratamiento de rescate, así en el caso del SDR tipoII se aplicó previo a la VAFO. Pensamos, por lo tanto, que considerando los pocos efectos secundarios y la rapidez de su acción, el NOi podría emplearse como una opción de tratamiento y no como un último eslabón terapéutico.

La aplicación tardía del NOi consigue efectos beneficiosos, como comprobamos en los 2 primeros casos, pero hay estudios que demuestran que la aplicación precoz del NOi podría redundar en una ventilación del neonato menos agresiva⁽⁶⁾.

Al igual que recoge la literatura^(7,17) hemos comprobado que la supresión brusca del NOi da lugar a un importante efecto rebote, con empeoramiento de los parámetros respiratorios, por lo que la retirada debe de hacerse de forma paulatina, incluso cuando no haya habido respuesta.

A las dosis a las que hemos empleado el NOi, que salvo en el caso de las hernias diafragmáticas siempre han sido menores de 20 ppm, no se han observado efectos secundarios. Los niveles de NO_2 siempre fueron menores del 2%, por lo que el riesgo de daño endotelial es mínimo. No observamos aumento de hemorragias a nivel periférico ni tampoco a nivel del SNC, realizándose ecografías cerebrales antes y durante el tratamiento. No existieron variaciones bruscas de la TA tras la aplicación del NOi que se tradujeran en repercusión hemodinámica.

Respecto a la hernia diafragmática congénita (HDC), ningún tratamiento, incluido el NOi ha demostrado ser la panacea ni ha disminuido significativamente la morbimortalidad^(18,19). El NOi podría contribuir a la estabilización pre y postcirugía. Los dos niños con HDC tratados con NOi respondieron de diferente manera, en el caso nº5 no hubo mejoría en la oxigenación, lo cual sí se produjo en el caso nº 6, pudiendo estar la diferencia en el grado de hipoplasia pulmonar.

Como consideración final, es obligado hacer una reflexión sobre estos resultados favorables iniciales. Debemos evitar la tentación de caer en el optimismo fácil, ya que se trata de una casuística aún escasa y debemos ampliar nuestra experiencia y contrastarla con la de otras Unidades. Quedan aún pendientes de resolver importantes interrogantes

sobre el uso del NOi, como puede ser la dosis óptima, la aplicación en prematuros, el uso de fármacos inhibidores de fosfodiesterasa-5 como el dipiridamol que podrían aumentar la respuesta al NOi⁽²⁰⁾ y la valoración del desarrollo neurológico de los niños tratados.

BIBLIOGRAFÍA

- Nelin LD, Hoffman GM. The used of inhaled nitric oxide in a wide variety of clinical problems. *Pediatr Clin North Am* 1998; **45**: 521-548.
- Moncada S, Higgs EA. The L-arginine-nitric oxide pathway. *New Engl J Med* 1993; **329**: 2002-2012.
- Kinsella JP, Ivy DD, Abman SH. Inhaled nitric oxide improves gas exchange and lowers pulmonary vascular resistance in severe experimental hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 1994; **36**: 402.
- Person MG, Friberg SG, Hedqvist P, Gustafsson LE. Endogenous nitric oxide counteracts antigen-induced bronchoconstriction. *Eur J Pharmacol* 1993; **249**: 7-8.
- The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *New Engl J Med* 1997; **336**: 597-604.
- Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, Rhines J, Chang CT. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn. *Pediatr Res* 1997; **41**: 144.
- Kinsella JP, Neish SR, Ivy DD, Shaffer E, Abman SH. Clinical responses to prolonged treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with low doses of inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 1993; **123**: 103.
- Unidades Españolas de Neonatología. Utilización del óxido nítrico inhalado en el recién nacido. *Arch Pediatr* 1996; **47**: 233-235.
- Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; **340**: 819-820.
- Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR, Labella 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.
- Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997; **131**: 55-62.
- 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.
- Figueras J, Carbonell X, Demestre X, Díaz A, Fina A, Ginovart G, et al. Response to the administration of inhaled nitric oxide in the newborn infant. *Relan* 1998; **1**: 47-55.
- 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.
- Roberts JD, Lang p, Bigatello LM, Vlahkes GJ, Zapol M. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993; **87**: 447-453.
- Sánchez Luna M, Franco ML, Serrano M, Greco R, Maroto E. Oxido nítrico en cardiopatías congénitas. *An Esp Pediatr* 1999; **50** (Supl.129): 119-120.
- Rossaint R, Falke KJ, Slama K. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *New Engl J Med* 1993; **328**: 399-405.
- The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1997; **99**: 838-845.
- Karamanoukian HL, Glick PL, Zayek M, Steinhorn RH, Zwass M. Inhaled nitric oxide in congenital hypoplasia of the lungs due to diaphragmatic hernia or oligohydramnios. *Pediatr Res* 1994; **35**: 346.
- Ivy DD, Kinsella JP, Ziegler JW, Abman SH. Dipiridamole attenuates rebound pulmonary hypertension after inhaled nitric oxide withdrawal in postoperative heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **115**: 875-882.