

# Óxido nítrico: indicaciones en pediatría

JESÚS LÓPEZ-HERCE Y ÁNGEL CARRILLO

Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.  
pielvi@ya.com; angelcarrillo@eresmas.com

El óxido nítrico (NO) es el vasodilatador fisiológico más rápido y potente. Cuando se administra por vía inhalada tiene una vida media muy corta, y se metaboliza en el lecho vascular pulmonar sin llegar a la circulación sistémica, lo que explica su efecto pulmonar selectivo.

Los efectos más importantes del NO inhalado son:

- Vasodilatación pulmonar. Reduce la presión arterial y venosa pulmonar sin afectar a la presión arterial sistémica. Al disminuir las resistencias vasculares pulmonares también mejora la función ventricular derecha.
- Aumento de la oxigenación. Produce vasodilatación en los alvéolos bien ventilados, redistribuyendo el flujo pulmonar hacia ellos, con lo que mejora la relación ventilación-perfusión y aumenta la oxigenación arterial.

Además, el NO produce una broncodilatación moderada, disminuye la agregación plaquetaria, la adhesión de los neutrófilos y la liberación de mediadores.

## Puntos clave

-  El óxido nítrico (NO) es el tratamiento de primera elección en la hipertensión pulmonar aguda.
-  El NO disminuye la hipertensión pulmonar (HTP) y mejora la oxigenación en la enfermedad pulmonar aguda hipoxémica.
-  La concentración óptima de NO debe individualizarse en cada paciente.
-  El máximo efecto del NO se alcanza generalmente entre 5 y 10 ppm en la patología pulmonar hipoxémica y entre 5 y 20 ppm en la hipertensión pulmonar.
-  Independientemente de su efectividad, el NO no debe interrumpirse de forma brusca, ya que puede producirse un efecto rebote con hipertensión pulmonar e hipoxemia grave.

## Efecto del óxido nítrico en diferentes patologías

### Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HTPPN)

El NO disminuye la hipertensión pulmonar, mejora la oxigenación y reduce la necesidad de oxigenación extracorpórea (ECMO)<sup>1,2</sup>. Además disminuye la incidencia de enfermedad pulmonar crónica y los costes de hospitalización<sup>1,2</sup>. Sin embargo, no se ha demostrado mejoría en la evolución neurológica a largo plazo.

### Enfermedad pulmonar hipoxémica neonatal (enfermedad de membrana hialina, aspiración de meconio, neumonía, sepsis, hernia diafragmática congénita)

El NO mejora la oxigenación y reduce la necesidad de ECMO, sin aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal<sup>3</sup>. La combinación de NO y ventilación de alta frecuencia mejora los efectos de ambas terapéuticas por separado. En un estudio comparativo se ha encontrado una disminución de la mortalidad, la enfermedad pulmonar crónica y la hemorragia intraventricular grave en los prematuros tratados con NO<sup>4</sup>.

### Hipertensión pulmonar (HTP)

El NO es el tratamiento de primera elección en la HTP aguda. En pacientes con HTP que no responden o responden parcialmente al NO, debe añadirse prostaciclina inhalada<sup>5</sup>, sildenafil<sup>6</sup>, dipiridamol o arginina.

El NO disminuye la presión pulmonar y mejora la oxigenación en niños con HTP primaria o secundaria a cardiopatías congénitas por aumento del flujo pulmonar u obstrucción del flujo venoso pulmonar. En el postoperatorio de la cirugía cardíaca disminuye la presión pulmonar, previene la aparición de crisis de hipertensión pulmonar y mejora la oxigenación<sup>7,8</sup>. Además, disminuye la sobrecarga ventricular derecha en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha y en los sometidos a cirugías paliativas de corazón univentricular (técnicas de Glenn y Fontan). El NO permite diagnosticar a los pacientes con una HTP reversible y, por tanto, susceptibles de corrección quirúrgica<sup>9</sup>.

En el trasplante pulmonar el NO disminuye la HTP y puede reducir la incidencia de rechazo agudo<sup>10</sup>.

### Insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica

El NO mejora la oxigenación y disminuye la hipertensión pulmonar en el 50-80% de los pacientes<sup>11-15</sup>. La administración conjunta con presión espiratoria final positiva<sup>16</sup>, posición en prono, surfactante, ventilación de alta frecuencia<sup>17</sup> o ECMO, aumenta la eficacia. Parece existir una correlación entre la respuesta inicial al NO con un mejor pronóstico. Sin embargo, no se ha demostrado ningún efecto del NO en la supervivencia, el tiempo de ventilación mecánica ni la duración de la estancia en cuidados intensivos<sup>11,15</sup>.

### Asma

El NO puede mejorar la oxigenación y ventilación en niños con estatus asmático grave refractario<sup>18</sup>.

### Crisis vasoclusivas de la anemia falciforme

El NO reduce el dolor, la necesidad de analgésicos y la duración de la estancia hospitalaria.

## Métodos de administración y medición

### Material

Para su administración, se precisan bombonas de NO (concentración 200 a 1.000 ppm), un caudalímetro de alta precisión, un aparato de medición de NO y dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), y un circuito respiratorio modificado con una conexión a la bombona de NO y otra al aparato de medición (fig. 1)<sup>20</sup>.

### Métodos de administración<sup>20</sup>

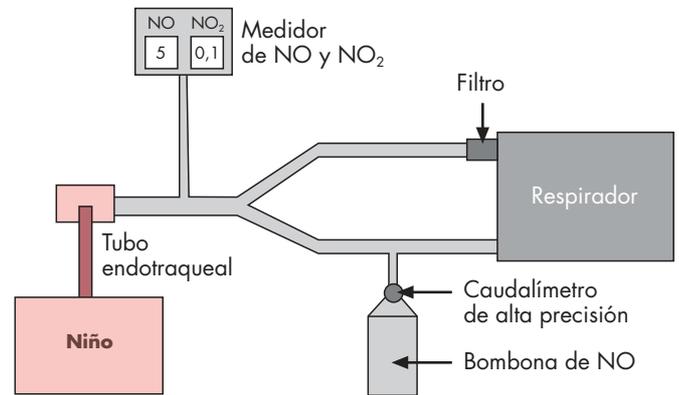
El NO puede administrarse con cualquier tipo de respirador o en respiración espontánea.

En ventilación mecánica el NO se puede administrar de diversas maneras: de forma continua en el asa inspiratoria del respirador, que es la forma más habitual debido a su sencillez, la posibilidad de utilización con cualquier respirador y su bajo coste económico (fig. 1); de forma sincronizada con la fase inspiratoria del respirador mediante un dispositivo especial; con un sistema de medición y autorregulación de la administración del NO, que es el método más exacto y seguro pero también el de mayor coste; o con respiradores especiales para administración de NO<sup>20</sup>.

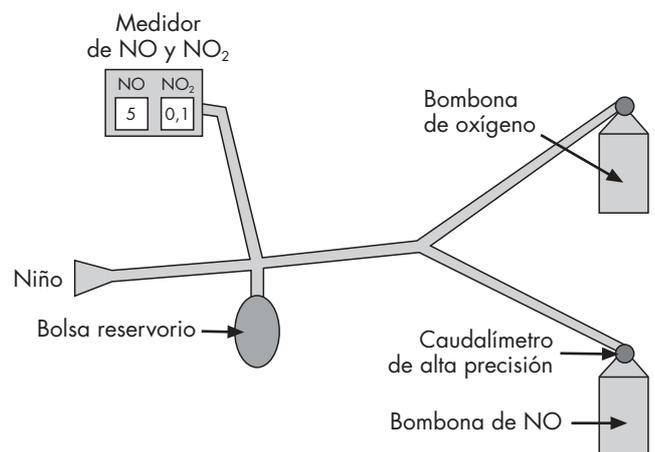
El NO puede administrarse también a pacientes en respiración espontánea, a través de una mascarilla o unas gafas nasales, con un circuito adaptado (fig. 2)<sup>20</sup>. Recientemente se ha diseñado un sistema de administración nasal intermitente de NO que puede ser utilizado a domicilio<sup>21</sup>.

### Medición

La medición del NO y NO<sub>2</sub> debe realizarse de forma continua en el circuito respiratorio. Hay 2 tipos de medidores: los de quimioluminiscencia, que son más exactos pero mucho más



**Figura 1.** Administración de óxido nítrico (NO) de forma continua en el asa inspiratoria del respirador.



**Figura 2.** Administración de óxido nítrico (NO) en respiración espontánea.

caros, ruidosos y complicados de calibrar, y los de electroquímica, que aunque son menos exactos, son suficientemente fiables a concentraciones entre 5 y 40 ppm, y son más baratos, pequeños, fáciles y cómodos de utilizar y transportar<sup>20</sup>.

## Dosificación y retirada

### Dosificación

La concentración óptima de NO debe ser individualizada en cada paciente. Se recomienda empezar con 5-10 ppm e ir aumentando 5-10 ppm según la respuesta clínica, hasta alcanzar la concentración óptima que se mantiene bastante constante en cada paciente. En general, el efecto del NO aparece en los primeros 5-10 min<sup>12,13</sup>. El máximo efecto se alcanza generalmente entre 5 y 40 ppm (5-10 ppm en patología pulmonar hipoxémica y 5 a 20 ppm en hipertensión pulmonar)<sup>1,12</sup>. No hay indicadores que permitan predecir la respuesta al NO ni la concentración más efectiva.

### Controles

Durante la administración de NO es necesaria la medición continua de la concentración de NO y NO<sub>2</sub> en el circuito respiratorio para determinar la concentración óptima, y detectar y corregir precozmente los cambios importantes en la concentración de NO y NO<sub>2</sub>. Además, deben realizarse determinaciones de metahemoglobinemia al menos una vez al día (sobre todo cuando se utilizan concentraciones elevadas o cuando se administran de forma simultánea con otros nitrovasodilatadores). Para comprobar su efecto debe monitorizarse la saturación de hemoglobina, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la presión venosa central y la gasometría arterial. En los pacientes con HTP, es recomendable, además, la monitorización continua de la presión arterial pulmonar y la saturación venosa mixta.

### Retirada

Independientemente de que el NO haya sido o no efectivo, no debe interrumpirse su administración de forma brusca, ya que puede producirse un efecto rebote con hipertensión pulmonar e hipoxemia grave<sup>22,23</sup>. Este efecto se debe a que el NO inhalado inhibe la producción de NO endógeno. Por ello, la retirada del NO debe ser paulatina, en varias horas, con vigilancia de la saturación de hemoglobina.

### Efectos secundarios

El NO no produce efectos secundarios a las concentraciones habitualmente utilizadas en la práctica clínica, siempre que se eviten concentraciones muy elevadas o la retirada brusca de su administración. Los efectos secundarios más importantes del NO y su tratamiento se recogen en la tabla 1<sup>12,22-24</sup>. No se ha demostrado riesgo de contaminación ambiental ni entre el personal sanitario<sup>25</sup>.

### Bibliografía



- Importante    ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Metaanálisis

1. ● Clark RH, Kueser ThJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Pérez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 2000;342:469-74.
2. Hoffman GM, Ross GA, Day SE, Rice ThB, Nelin LD. Inhaled nitric oxide reduces the utilization of extracorporeal membrane oxygenation in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Crit Care Med.* 1997;25:352-9.
3. 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;354:1061-5.
4. ●● Schreiber M, Gin-Mestan K, Marks J, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled Nitric Oxide in Premature Infants with the Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349:2099-107.
5. Miyaji K, Nagata N, Miyamoto T, Kitahori K. Combined therapy with inhaled nitric

Tabla 1. Efectos secundarios del óxido nítrico (NO)

Efecto	Frecuencia	Control	Tratamiento
<b>Metahemoglobinemia (MetaHb)</b> Produce hipoxia tisular	Excepcional con NO < 40 ppm Aumenta si se administra junto con nitroprusiato o trimetoprim-sulfametoxazol	Metahemoglobina cada 24 h	MetaHb > 5%: suspender o disminuir el NO MetaHb > 20- 30%: administrar azul de metileno 1-2 mg/kg por vía intravenosa en 5 min
<b>Dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>)</b> Produce toxicidad pulmonar a concentraciones elevadas (> 5 ppm) de forma prolongada	Se produce en el asa inspiratoria del circuito y depende de la FiO <sub>2</sub> y del tiempo de contacto entre el O <sub>2</sub> y el NO Con concentraciones de NO < 40 ppm es excepcional alcanzar NO <sub>2</sub> > 2 ppm	Medir NO y NO <sub>2</sub> continuamente en el circuito respiratorio	Si NO <sub>2</sub> > 5 ppm: suspender o disminuir el NO
<b>Efecto rebote</b> Puede producir hipoxemia grave y crisis de hipertensión pulmonar	Se produce por una suspensión brusca del NO	Control continuo de la oxigenación durante la retirada	Realizar una disminución y retirada lentas del NO
<b>Contaminación ambiental</b>	No se ha demostrado con concentraciones terapéuticas de NO No hay riesgo de toxicidad para otros pacientes o para el personal sanitario	Evitar escapes de las bombonas de NO No son necesarios métodos de evacuación de gases	

MetaHb: metahemoglobina

- oxide and intravenous epoprostenol (prostacyclin) for critical pulmonary perfusion after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:437-9.
6. Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2003;29:1996-2003.
  7. Beghetti M, Morris K, Cox P, Bohn D, Adatia I. Inhaled nitric oxide differentiates pulmonary vasospasm from vascular obstruction after surgery for congenital heart disease. *Intensive Care Med.* 1999;25:1126-30.
  8. ● 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.
  9. Balzer DT, Kort HW, Day RW, Corneli HM, Kovalchin JP, Cannon BC, et al. Inhaled Nitric Oxide as a Preoperative Test (INOP Test I): the INOP Test Study Group. *Circulation.* 2002;106:176-81.
  10. Cornfield DN, Milla CE, Haddad IY, Barbatto JE, Park SJ. Safety of inhaled nitric oxide after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:903-7.
  11. ●● Sockol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;1:CD002787.
  12. López-Herce J, Sánchez A, Carrillo A, Sancho L, Serriñá C, Cuesta P. Tratamiento con óxido nítrico en niños: evolución clínica, toxicidad y factores que influyen en la respuesta. *An Esp Pediatr.* 1997;46:542-8.
  13. Dobyms EL, Cornfield DN, Anas NG, Fortenberry JD, Tasker RC, Lynch A, et al. Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr.* 1999;134:406-12.
  14. ● Ream RS, Hauver JF, Lynch RE, Kountzman B, Gale GB, Mink RB. Low-dose inhaled nitric oxide improves the oxygenation and ventilation of infants and children with acute, hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med.* 1999;27:989-96.
  15. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. *The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. Intensive Care Med.* 1999;25:911-9.
  16. Johannigman JA, Davis K, Campbell RS, Luchette FA, Frame SB, Branson RD. Positive end-expiratory pressure and response to inhaled nitric oxide: changing nonresponders to responders. *Surgery.* 2000;127:390-4.
  17. Mehta S, MacDonald R, Hallett DC, Lapinsky SE, Aubin M, Stewart TE. Acute oxygenation response to inhaled nitric oxide when combined with high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2003;31:383-9.
  18. Nakagawa TA, Johnston SJ, Falkos SA, Gomez RJ, Morris A. Life-threatening status asthmaticus treated with inhaled nitric oxide. *J Pediatr.* 2000;137:119-22.
  19. Weiner DL, Hibberd PL, Betit P, Cooper AB, Botelho CA, Brugnara C. Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. *JAMA.* 2003;289:1136-42.
  20. López-Herce J, Calvo C, Lorente M, Baltodano A, editores. Manual de cuidados intensivos pediátricos. Madrid: Publimed; 2004. p. 746-51.
  21. Ivy DD, Parker D, Doran A, Parker D, Kinsella JP, Abman SH. Acute hemodynamic effects and home therapy using a novel pulsed nasal nitric oxide delivery system in children and young adults with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2003;92: 886-90.
  22. Cueto E, López-Herce J, Sánchez A, Carrillo A. Life-Threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in children. *Acta Paediatr.* 1997;86:1337-9.
  23. Schulze-Neick I, Werner H, Penny DJ, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Acute ventilatory restriction in children after weaning off inhaled nitric oxide: relation to rebound pulmonary hypertension. *Intensive Care Med.* 1999;25:76-80.
  24. López A, Bernardo B, López-Herce J, Cristina AI, Carrillo A. Methaemoglobinemia secondary to treatment with trimethoprim and sulphamethoxazole associated with inhaled nitric oxide. *Acta Paediatr.* 1999;88:915-8.
  25. Phillips ML, May ThA, Sekar K, Tomey JL. Assessment of medical personnel exposure to nitrogen oxides during inhaled nitric oxide treatment of neonatal and pediatric patients. *Pediatrics.* 1999;104:1095-100.

## Bibliografía recomendada

Kaisers U, Busch T, Deja M, Donaubaer B., Falke KJ. Selective pulmonary vasodilatation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2003;31 Suppl:337-42.

*Revisión de los fármacos que producen vasodilatación pulmonar y su papel en los pacientes con enfermedad pulmonar hipoxémica. Apoya la utilidad del óxido nítrico en la hipoxemia refractaria en combinación con presión espiratoria final positiva y posición en prono.*

López-Herce J, Bustinza A, Carrillo A. Administración de óxido nítrico. En: López-Herce J, Calvo C, Lorente M, Baltodano A, editores. Manual de cuidados intensivos pediátricos. Madrid: Publimed; 2004. p. 746-51.

*Revisión en la que se actualizan los efectos, las indicaciones clínicas, los métodos de administración, la forma de monitorizarla y los efectos secundarios del óxido nítrico en pediatría.*

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.

*Ensayo clínico que compara el efecto del óxido nítrico con placebo en los niños con hipertensión pulmonar en el postoperatorio de cirugía cardíaca. El óxido nítrico redujo la presión pulmonar un 19% mientras que con el placebo ésta aumentó un 9%. No hubo cambios en los pacientes sin hipertensión pulmonar.*

Schreiber M, Gin-Mestan K, Marks J, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349:2099-107.

*Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, que analiza el efecto del óxido nítrico en 207 prematuros con enfermedad de membrana hialina. Los recién nacidos tratados con óxido nítrico presentaron menor mortalidad o enfermedad pulmonar crónica (48,7%) que los tratados con placebo (63,7%). La incidencia de hemorragia ventricular grave también fue significativamente menor en los tratados con óxido nítrico.*

Sockol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;1:CD002787.

*Metaanálisis que revisa los 5 ensayos clínicos controlados acerca del efecto del óxido nítrico en la enfermedad pulmonar hipoxémica. Aunque se ha observado una mejoría de la oxigenación, en ningún estudio se ha evidenciado que el óxido nítrico modifique la mortalidad ni la duración de la ventilación mecánica.*