

Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal

J. Figueras Aloy^a, F. Castillo Salinas^b, D. Elorza Fernández^c, M. Sánchez-Luna^{d,e}, J. Pérez Rodríguez^c y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología^e

^aHospital Clínico. Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología. Unidad Integrada de Pediatría. Universidad de Barcelona. ^bHospital Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. ^cHospital Universitario La Paz. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. ^dHospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ^eComité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología: E. Doménech, M.C. López Herrera, I. Izquierdo, A. Losada, J. Perapoch.

Las recomendaciones incluidas en este documento señalan las indicaciones actuales del tratamiento con óxido nítrico inhalado (ONi) en el recién nacido, diferenciando claramente las apoyadas en evidencia científica de las que todavía no lo están, como su uso en prematuros. Tras comentar la metodología, dosificación y efectos secundarios, se insiste en las causas de falta de respuesta al ONi.

Palabras clave:

Recién nacido. Óxido nítrico inhalado. Hipertensión pulmonar neonatal.

RECOMMENDATIONS FOR INHALED NITRIC OXIDE TREATMENT IN THE NEWBORN

The recommendations in this document describe the current indications for inhaled nitric oxide (iNO) treatment in the newborn and clearly distinguish between those supported by scientific evidence and those for which evidence is still lacking, such as its use in preterm infants. The methodology for iNO administration, its dosage and the main secondary effects are discussed, and the reasons for lack of response to this treatment are analyzed.

Key words:

Newborn. Inhaled nitric oxide. Pulmonary hypertension.

INTRODUCCIÓN

En el año 2001 se publicaron en nuestro país las primeras *Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal*, elaboradas por la Sociedad Española de Neonatología¹. Desde entonces se han elaborado diversos metaanálisis en relación con su aplicación clínica^{2,3} y recomendaciones consensuadas para Europa⁴.

También se han publicado estudios que demuestran una buena relación coste/eficacia de la administración terapéutica del óxido nítrico inhalado (ONi) en el neonato⁵. Todo ello justifica una revisión de dichas recomendaciones.

MECANISMOS DE ACCIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (ON) desempeña un importante papel en la regulación del tono vascular tanto sistémico como pulmonar. El ON actúa en el músculo liso vascular activando, al unirse a su componente hemo, la enzima guanilciclase, que transforma el trifosfato de guanosina (GTP) en monofosfato de guanosina (GMP) cíclico. Esto causa relajación y modifica la activación de la proliferación de los miocitos^{6,7}.

Se ha demostrado que el ON tiene un efecto de supresión sobre el factor de crecimiento vascular endotelial y sobre la proliferación de la fibra muscular lisa⁸. Además, en estudios experimentales en modelos animales de enfermedad pulmonar crónica se ha demostrado un efecto de remodelación de la musculatura bronquial⁹. Estos posibles beneficios del ON son la base para su utilización en la prevención o tratamiento de la displasia broncopulmonar (DBP) en recién nacidos prematuros.

El ONi relaja la musculatura de las arteriolas pulmonares y, de este modo, mejora la relación ventilación/perfusión y disminuye la mezcla intrapulmonar, pues sólo llega a los alvéolos ventilados y corrige su perfusión sanguínea. Los vasodilatadores intravenosos (nitroglicerina, nitroprusiato, prostaciclina, sildenafil) dilatan las arteriolas de alvéolos no ventilados aumentando la mezcla intrapulmonar y también arteriolas sistémicas, lo que provoca hipotensión arterial. Además de disminuir la resistencia vascular pulmonar, el ONi reduce el flujo de albú-

Correspondencia: Dr. J. Figueras Aloy.
Servicio de Neonatología. Hospital Clínico. Sede Maternidad.
Sabino Arana, 1. 08028 Barcelona. España.
Correo electrónico: jfiguer@clinic.ub.es

Recibido en noviembre de 2005.
Aceptado para su publicación en diciembre de 2005.

mina hacia el alvéolo¹⁰ y reduce la presión capilar pulmonar¹¹. Esto es beneficioso en el tratamiento del distrés respiratorio de tipo agudo. También inhibe la adhesión y activación de los neutrófilos sobre la célula endotelial, con el consiguiente efecto antiinflamatorio.

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

ANTECEDENTES

ONi en recién nacidos con edad gestacional de 34 semanas o más que presenten hipertensión pulmonar persistente o fallo respiratorio hipoxémico

El estudio NINOS-96¹² se llevó a cabo para evaluar si el ONi reducía la incidencia de muerte antes de los 120 días o la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en neonatos de 34 o más semanas de gestación, menos de 15 días de vida y con fallo respiratorio hipóxico grave (índice de oxigenación de 25 o más) sin cardiopatía congénita y a pesar de un tratamiento convencional intensivo (agente tensioactivo, 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%. En ningún caso existió toxicidad. La efectividad del ONi fue demostrada en los neonatos con hipertensión pulmonar persistente idiopática y sepsis/neumonía, y fue menor en los afectados de aspiración meconial e ineficaz en el síndrome de dificultad respiratoria (SDR). Los pacientes con hernia diafrágica congénita fueron excluidos de este estudio. Posteriormente, en el estudio colaborativo multicéntrico publicado por Clark et al¹³ en una población semejante, el empleo de ONi redujo la necesidad de ECMO de forma global desde el 64 al 38%. Todos los grupos de patología demostraron un beneficio significativo con el empleo de ONi, incluido el SDR, con un descenso en la necesidad de ECMO desde el 82% en el grupo control al 27% en el grupo tratado con ONi. En este estudio se incluyeron pacientes con hernia diafrágica congénita y fueron los únicos que no mostraron ningún beneficio en cuanto a reducir la necesidad de ECMO o sobre la mortalidad. También se demostró que la administración de ONi redujo de forma significativa la DBP en este grupo de pacientes. El número de neonatos que necesitaron ONi para reducir un tratamiento con ECMO fue de 6,2 en el estudio NINOS-96 y de 3,8 en el estudio de Clark et al¹³. Un metaanálisis de seis estudios con ONi en el neonato, que no permitían el rescate con ONi en el grupo control, encontró que su utilización reducía la incidencia de muerte o necesidad de ECMO (riesgo relativo de 0,65; 0,55-0,76). Estudios del seguimiento

neurrológico a un año^{14,15}, 2 años¹⁶ y 3 años¹⁷ no muestran peores resultados en los neonatos tratados con ONi, si bien globalmente se constata el 15% de discapacidad neurológica y el 26% de trastornos de conducta¹⁸.

ONi en la hernia diafrágica congénita

El porcentaje de fracasos del ONi en el tratamiento de la hernia diafrágica congénita es elevado. Storme et al¹⁹, en el Estudio Colaborativo Francés, refirieron que tras utilizar ONi solamente sobrevivieron 5 de 21 hernias diafrágicas (24%), incluyendo dos neonatos sometidos a ECMO. Karamanoukian et al²⁰ no encontraron respuesta al ONi en 8 neonatos con hernia diafrágica antes de practicar la ECMO, mientras que sí existía tras la misma. El estudio NINOS-97 para la hernia diafrágica²¹ también demostró que el ONi no era efectivo para disminuir la muerte antes de los 120 días o la necesidad de ECMO. Es importante señalar que en este estudio los pacientes con hernia diafrágica congénita incluidos estaban especialmente graves, con un índice de oxigenación medio al entrar en el estudio de 45. Dado que el efecto del ONi en reducir la necesidad de ECMO puede depender de la mayor o menor gravedad de los pacientes tratados, es probable que el empleo de ONi en un grupo de pacientes con hernia diafrágica congénita en situación menos grave y con un tratamiento respiratorio menos agresivo pueda tener otros resultados.

El ONi condicionaría una mejoría inicial²² que facilitaría el transporte. También Kinsella et al²³ han administrado ONi mediante cánula nasal para tratar la hipertensión pulmonar tardía en la hernia diafrágica congénita, permitiendo una extubación más precoz y un tratamiento menos agresivo. La administración de 10 ppm de ONi mediante cánula nasal permite obtener 5,4 ppm nasofaríngeas. Esta vía también parece útil en recién nacidos afectados de cardiopatía congénita con hipertensión pulmonar mientras se espera su intervención quirúrgica.

ONi en recién nacidos pretérmino antes de las 34 semanas de edad gestacional

Según otros estudios, los neonatos prematuros también podrían beneficiarse de la administración de ONi en el tratamiento del SDR grave. Skimming et al²⁴ usaron 5 o 20 ppm de ONi en 20 prematuros de 28 semanas de gestación y describieron aumentos significativos de la presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂) con ambas dosis. Sin embargo, se ha descrito un potencial riesgo de incremento de hemorragia intraventricular en prematuros sometidos a tratamiento con ONi²⁵. Kinsella et al²⁶ aleatorizaron 80 prematuros con edad gestacional de menos de 34 semanas e hipoxemia grave (cociente arterioalveolar por debajo de 0,10) a ser tratados con ONi a 5 ppm. Se encontró una mejoría en la oxigenación tras 60 min de tratamiento (sin aumentar el riesgo de complicaciones, incluida la hemorragia intraventricular) y una disminución (p = 0,046) de la duración de la ventiloterapia

en los supervivientes. Sin embargo, no mejoró la mortalidad. Los metaanálisis de Hoehn et al²⁷ en 2000 y de Barrington y Finner³ en 2001 sobre la utilización de ONi en los prematuros también demuestran una mejoría inicial de la oxigenación sin disminución de la mortalidad ni de la enfermedad pulmonar crónica. En un ensayo en centro único aleatorizado y controlado con placebo, Schreiber et al²⁸ estudiaron en 2003 el efecto del ONi a 10-5 ppm en 207 prematuros que requirieron ventilación mecánica y administración de agente tensioactivo, encontrando que disminuía el 24% la incidencia de DBP/enfermedad pulmonar crónica y muerte. También disminuía en el 47% la incidencia de hemorragia intraventricular grave y de leucomalacia periventricular. Recientemente, el mismo grupo ha evaluado el seguimiento neurológico de los supervivientes a los 2 años de edad corregida²⁹. Han encontrado en el grupo tratado el 47% de disminución de déficit cognitivo (índice mental de Bayley < 70). Al contrario, el estudio INNOVO³⁰ en 108 prematuros de menos de 34 semanas de gestación con fallo respiratorio grave refirió en el grupo tratado con ONi una prolongación de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y aumento de los costes, sin evidenciarse efectos beneficiosos a corto plazo (supervivencia, oxígeno a 36 semanas posmenstruales) ni a largo plazo (secuelas a un año de edad corregida). Por ello, hoy en día, no existe evidencia científica suficiente para recomendar su utilización en prematuros. El estudio PINOS³¹, publicado en 2005 y realizado en 420 prematuros de menos de 34 semanas y con peso de 1.500 g afectados de fallo respiratorio 4 h después de recibir agente tensioactivo y que fueron tratados con 5-10 ppm de ONi no demostró disminución de muerte o DBP. Sin embargo, estudios *post hoc* sugieren que la incidencia de muerte o DBP se reduciría en los prematuros con peso superior a 1.000 g tratados con ONi, mientras que en los de menor peso aumentaría la mortalidad y la hemorragia intraventricular grave. Recientemente, Hascoet et al³² han estudiado 145 prematuros menores de 32 semanas con fallo respiratorio hipóxico, aproximadamente la mitad tratados con ONi a 5 ppm. En este subgrupo no aumentó la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrosante ni la persistencia del ductus arterioso, por lo que el ONi a esta dosis parece seguro en prematuros. Sin embargo, no mejoró la supervivencia intacta a los 28 días. En resumen, actualmente no existe una evidencia clara en favor de la utilización de ONi en los prematuros que requieren ventilación mecánica. Siempre se obtendrá el consentimiento informado de los padres³³. Su utilización excepcional como medicamento compasivo debe ser evaluada para cada caso concreto en los supuestos en que se ha descrito una posible utilidad clínica: fallo respiratorio crítico³⁴, hipoplasia pulmonar por oligoamnios³⁵ o bajo flujo sanguíneo pulmonar³⁶.

ONi en las cardiopatías congénitas

El ONi también se ha utilizado en los niños con cardiopatía congénita^{37,38} y que presentan una hipertensión pul-

monar tanto preoperatoria como postoperatoria³⁹. 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* cardiopulmonar⁴⁰. Parecen suficientes dosis de 10 ppm de ONi. Berger et al⁴¹ publicaron la mejoría de una 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 al⁴² señalaron su utilidad en neonatos con anomalía de Ebstein y Albert et al⁴³ en la transposición de grandes arterias con hipertensión pulmonar. Aun cuando se ha demostrado eficacia en el tratamiento de cuadros de hipertensión pulmonar reactiva en el postoperatorio cardiaco⁴⁴, otros estudios no han demostrado ninguna ventaja en su empleo profiláctico para la prevención de crisis de hipertensión pulmonar⁴⁵.

Otras indicaciones del ONi

Leclerc et al⁴⁶ comunicaron la utilidad del ON inhalado durante 7 días en el tratamiento de un niño de 13 meses afectado de DBP y bronquiolitis por virus respiratorio sincitial. El ONi puede mejorar las formas graves de displasia broncopulmonar⁴⁷, si bien Athavale et al⁴⁸ no lograron demostrar efectos beneficiosos en la función pulmonar, cardíaca y oxigenación en la DBP en evolución. Mourani et al⁴⁹ refieren que el ONi puede ser útil a 20-40 ppm y asociado a hiperoxia en el tratamiento de pacientes con una DBP evolucionada, para conseguir una vasodilatación pulmonar. Es menos clara la efectividad del ONi en las bronquiolitis por virus respiratorio sincitial⁵⁰.

RECOMENDACIONES

El ONi es un fármaco aprobado por las autoridades sanitarias europeas (EMA) el 1 de agosto de 2001 y por las autoridades españolas en 2002 como INOMAX^R. Está indicado, junto con la ventilación asistida y otros agentes apropiados, para el tratamiento de neonatos de 34 semanas de gestación o más con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea⁵¹.

Patología respiratoria neonatal

1. Recién nacidos de edad gestacional de 34 semanas o superior con evidencia de hipertensión pulmonar persistente diagnosticada por PaO₂ posductal inferior a 60 mmHg, con gradiente de PaO₂ preposductal superior a 15 mmHg y/o gradiente de saturación de oxígeno (SaO₂) preposductal superior al 5% y/o ecocardiografía Doppler (mezcla ductal y/o auricular derecha a izquierda o bidireccional). Previamente a su utilización se debe intentar estabilizar al neonato corrigiendo y evitando aquellas situaciones que incrementen la presión arterial pulmonar, aumentando la presión arterial sistémica y ase-

gurando un buen volumen pulmonar, si es necesario mediante la aplicación de ventilación de alta frecuencia.

2. Recién nacidos de edad gestacional de 34 semanas o superior con hipoxemia grave rebelde con índice de oxigenación posductal (IO) igual o superior a 25⁵² en dos controles sucesivos separados 30 min (IO = presión media de vías aéreas \times fracción inspiratoria de oxígeno [FiO₂] \times 100/PaO₂ posductal) y una vez optimizados todos los recursos para su tratamiento.

Se ha analizado el posible efecto beneficioso del empleo de ONi en la 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 resultados⁵³, evitar un mayor deterioro clínico del paciente⁵⁴ y facilitar un posible traslado a un centro dotado con alta tecnología. Contrariamente, Konduri et al⁵⁵ comprobaron que el ONi precoz (IO de 15-25) mejoraba la oxigenación pero no reducía la mortalidad o necesidad de ECMO. La administración precoz de ONi parece reducir la progresión de IO de 25 a 40, sin efectos contraproducentes, por lo que este uso más precoz debería considerarse en centros que no dispongan de unidades de ECMO. La recomendación del empleo sistemático de ONi en estas circunstancias deberá esperar la obtención de una mayor evidencia científica.

No existe todavía evidencia científica de su utilidad y seguridad en prematuros menores de 34 semanas⁵⁶, en los cuales sólo se considerarán dosis bajas de 5 ppm de ONi y en presencia de hipoxemias graves.

Este fármaco debe ser empleado en unidades en las que esté presente un neonatólogo con experiencia en el tratamiento de la patología intensiva neonatal y con conocimientos del fármaco. Debido a que el 40% de los pacientes tratados con ONi y fallo respiratorio hipoxémico pueden no responder o tener una respuesta transitoria y que en estos casos hasta el 60% de los pacientes pueden fallecer o precisar tratamiento con ECMO, debe anticiparse esta posibilidad y es recomendable entrar en contacto con una unidad con posibilidad de ofrecer tratamiento con ECMO.

Ante el caso de un neonato extremadamente grave con fallo respiratorio hipoxémico que deba ser transportado, está justificado hacer un ensayo terapéutico con ONi, de duración no superior a 4 h. Si la respuesta es positiva (50-70% de los casos), el ONi puede ser administrado satisfactoriamente durante el transporte neonatal⁵⁷⁻⁵⁹ con un sistema adecuado, vigilando en especial la seguridad del vehículo de transporte respecto a la acumulación exagerada de ON en el interior.

Cardiopatías congénitas

Debe evitarse su uso en aquellas situaciones en las que el flujo sistémico depende del flujo pulmonar y en las que exista un cortocircuito importante de izquierda a derecha intracardiaco. No existe suficiente evidencia científica

para recomendar su uso sistemático en cardiopatías congénitas y su empleo debe ser siempre individualizado y evaluado por especialistas en el tratamiento de estos pacientes, informando previamente a los padres de los motivos, ventajas y riesgos de su uso como fármaco no aprobado para esta indicación⁶⁰.

1. Uso preoperatorio:

a) Pacientes con cardiopatía, hipertensión pulmonar (HTP) e insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia grave secundaria que no responden a las medidas de tratamiento hemodinámico y respiratorio habituales.

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

2. Uso postoperatorio:

a) Control de la HTP postoperatoria tras la corrección de cardiopatías con mezcla izquierda-derecha elevada (canal auriculoventricular, comunicación intraventricular amplia, ventana aortopulmonar y tronco arterioso). Empezar la terapia con ONi en aquellos pacientes con saturación de hemoglobina inferior al 90% con FiO₂ superior a 0,75 y una presión arterial pulmonar superior al 50% de la presión arterial sistémica media.

b) Control de la HTP postoperatoria tras corrección de cardiopatías con obstrucción del flujo de entrada en el ventrículo izquierdo (retorno venoso pulmonar anómalo total). Las indicaciones son similares al grupo anterior.

c) Para disminuir la poscarga del ventrículo derecho, en ausencia de circulación sistémica dependiente del flujo pulmonar: estenosis pulmonar grave o atresia pulmonar con septo íntegro, tras la valvulotomía pulmonar; tras cirugía con ventriculotomías amplias con fallo ventricular derecho secundario; trasplante cardíaco.

d) Para disminuir la presión pulmonar en pacientes después de procedimientos del tipo anastomosis entre venas cavas y arterias pulmonares, con hipoxemia grave o con un gradiente presión venosa central (PVC)/presión auricular izquierda (PVI) superior a 10 mmHg (PVC > 18 mmHg y PAI < 8 mmHg), que indica vasoconstricción pulmonar o enfermedad vascular pulmonar.

METODOLOGÍA^{4,61}

– Asegurarse de que existe un buen reclutamiento alveolar.

– Sólo deben de emplearse las preparaciones farmacológicas aprobadas para este fin por los organismos oficiales.

– Emplear botellas de aluminio de ON equilibrado con N₂ con una concentración conocida de ON (se aconseja 400 ppm) y caudalímetro de bajo flujo de acero inoxidable.

- Administrar el ONi utilizando sistemas aprobados por la Comunidad Europea. Este sistema debe aportar concentraciones constantes de ONi en la mezcla de gases utilizada independientemente del tipo de ventilación y sus características, asegurar una mezcla rápida y minimizar el tiempo de contacto entre el ON y el oxígeno para disminuir la síntesis de dióxido de nitrógeno (NO₂). El sistema también debe permitir una ventilación manual en caso de fallo mecánico y el desplazamiento en caso de traslado del paciente, así como la utilización de una reserva de ONi, pues la interrupción brusca de la administración de ON puede ser muy peligrosa.

- Tubuladuras, a ser posible, de teflón, pues el polietileno se degrada en presencia de ON y NO₂.

- Conexión del ON en el circuito inspiratorio del respirador.

- Vigilar la repercusión del flujo de ON administrado sobre las presiones (presión pico inspiratoria [PIP] y presión positiva telespiratoria [PEEP]) y volúmenes pulmonares (Vt, VM). Monitorización continua de ON/NO₂ (células electroquímicas). Procurar mantener un nivel de NO₂ inferior a 2 ppm.

- Recambios de aire ambiental de la UCI neonatal que cumpla con los estándares recomendados, para evitar la acumulación en el ambiente del ON residual.

Dosificación

- En caso de hipertensión pulmonar (HPPN) o fallo respiratorio hipoxémico en prematuros de 34 semanas o más, administrar una dosis inicial de ONi de 20 ppm, si bien 10 ppm podrían ser suficientes⁶². Esta dosis de 10 ppm es la más utilizada para el tratamiento de las cardiopatías congénitas. Cuando se considere que el ONi puede ser útil en fallos respiratorios hipoxémicos en prematuros menores de 34 semanas, la dosis inicial será de 5 ppm.

- La respuesta al ONi es precoz. En general los pacientes que responden lo hacen de forma precoz, en los primeros 60 min. Se considera mal respondedor cuando a las 2 h de administrar el ONi la PaO₂ posductal no asciende el 20% sobre los valores basales. En este caso se puede elevar la dosis de ONi al doble durante otras 2 h, pero es muy poco probable que se obtenga una respuesta satisfactoria. Ante la falta de 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 se puede disminuir pues se produce deterioro o descenso de la PaO₂. No existe motivo para retrasar más de 4 h la retirada de ONi tras una respuesta negativa, ya que esto puede retrasar las posibilidades de contactar con un centro de ECMO y el traslado de este paciente.

- En los buenos respondedores, a las 4 h se inicia el descenso del 50% de ONi cada hora, hasta la mínima dosis eficaz⁶³, próxima a 5 ppm y que puede llegar a 1 ppm. Es recomendable intentar la retirada de ONi cuando la FiO₂ sea inferior a 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 FiO₂ más del 15% con respecto al valor previo⁶⁴.

- Si al ir disminuyendo el ONi o retirarlo empeora notablemente la oxigenación, se debe considerar reiniciar su tratamiento con la dosis previa e intentar retirarlo de nuevo pasadas 12-24 h.

- Monitorización de metahemoglobina en sangre diaria. Procurar mantener concentraciones inferiores al 2%.

- Evaluar reducir lo antes posible que el paciente lo permita la administración de ONi si se detecta un aumento de NO₂ > 0,5 ppm o metahemoglobinemia por encima del 2,5%.

FALTA DE RESPUESTA AL 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 agente tensioactivo exógeno o el inicio de ventilación de alta frecuencia⁶⁵.

b) Dosis escasa o excesiva (disminución relativa de FiO₂, empeoramiento de la relación ventilación-perfusión, metahemoglobinemia que empeora la hipoxemia); 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/NO₂.

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 GMP cíclico. En este último caso pueden ser útiles los inhibidores de la fosfodiesterasa. El sildenafil intravenoso puede incrementar la eficacia del ONi, pero debe administrarse con cuidado ya que se ha descrito un empeoramiento de los resultados^{66,67} al aparecer hipotensión sistémica o anulación del reflejo vasoconstrictor hipóxico con aumento de la mezcla intrapulmonar.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Metahemoglobinemia. Parece poco importante ya que no se alcanzan cifras peligrosas (> 5%), inclusive tras más de 20 días de tratamiento. Se vigilará especialmente cuando la neumopatía empieza a mejorar.

- Producción de NO₂, al reaccionar el ON con el oxígeno de la mezcla de gases. También tiene poca importancia, siempre que se utilice una técnica de administración

correcta. La toxicidad del ON está fundamentalmente mediada por su metabolito NO₂, que disminuye las defensas antioxidantes y aumenta la permeabilidad alveolar.

– Estrés oxidativo. Va ligado al peroxinitrito formado a partir del NO₂, y se presenta 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 se ha descrito un daño potencial sobre el ADN, con riesgo mutagénico y carcinogénico.

– Lesión directa celular sobre el alvéolo, en especial sobre el agente tensoactivo y sus proteínas.

– Alteración del funcionalismo plaquetario (inhibición de la agregación y adhesión) con prolongación del tiempo de sangría, que facilita las hemorragias, sobre todo la intracraneal. Sin embargo, estudios recientes sugieren que dosis bajas de NOi (< 5 ppm) no parecen aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal.

– Deterioro clínico agudo. Sólo aparece raramente en neonatos cardiopatas con flujo sanguíneo sistémico ductus dependiente (hipoplasia de ventrículo izquierdo, coartación aórtica preductal) o retorno venoso pulmonar anómalo total con obstrucción del drenaje.

BIBLIOGRAFÍA

- Figueras J, Castillo F, Elorza D, Sánchez Luna M, Pérez Rodríguez J, y Grupo Respiratorio Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal. *An Esp Pediatr.* 2001;55:251-5.
- Finner NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; CD000399.
- Barrington KJ, Finner NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Sys Rev.* 2001;4.
- Macrae DJ, Field D, Mercier JC, Moller J, Stiris T, Biban P, et al. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: Reaching a European consensus. *Intensive Care Med.* 2004;30:372-80.
- Lorch SA, Cnaan A, Barnhart K. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2004;114:417-26.
- Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ, Lincoln TM. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of cAMP-dependent protein kinase by cGMP. *Am J Physiol.* 1994; 267:1405-13.
- Ambalavanan N, Mariani G, Bulger A, Philips IJ. Role of nitric oxide in regulating neonatal porcine pulmonary artery smooth muscle cell proliferation. *Biol Neonate.* 1999;76:291-300.
- Liu Y, Christou H, Morita T, Laughner E, Semenza GL, Kourembanas S. Carbon monoxide and nitric oxide suppress the hypoxic induction of vascular endothelial growth factor gene via the 50 enhancer. *J Biol Chem.* 1998;273:15257-62.
- Bland RD, Albertine KH, Carlton DP, Macritchie AJ. Inhaled Nitric Oxide Effects on Lung Structure and Function in Chronically Ventilated Preterm Lambs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:899-906.
- Benzing A, Brautigam P, Geiger K, Loop T, Beyer U, Moser E, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary transvascular albumin flux in patients with acute lung injury. *Anesthesiology.* 1995; 83:1153-61.
- Benzing A, Geiger K. Inhaled nitric oxide lowers pulmonary capillary pressure and changes longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance in patients with acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994;38:640-5.
- The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med.* 1997;336:597-604.
- Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Pérez 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;342:469-74.
- Clark RH, Huckaby JL, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Perez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year follow-up. *J Perinatol.* 2003;23:300-3.
- Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, Straube R, Rhines J, Chang Ct, et al. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. *J Pediatr.* 2002;140:306-10.
- The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Group. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: Neurodevelopmental follow-up of The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). *J Pediatr.* 2000;136:611-7.
- Ichiba H, Matsunami S, Itoh F, Ueda T, Ohsasa Y, Yamano T. Three-year follow up of term and near-term infants treated with inhaled nitric oxide. *Pediatr Int.* 2003;45:290-3.
- Ellington M, O'Reilly D, Allred EN, McCormick MC, Wessel DL, Kourembanas S. Child health status, neurodevelopmental outcome, and parental satisfaction in a randomized, controlled trial of nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2001;107:1351-6.
- Storme L, Françoise M, Tahiri C, Zupan U, Rozé JC, Oriot D, et al. 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.
- The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 1997;99:838-45.
- 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;44:70-2.
- Kinsella JP, Parker TA, Ivy DD, Abman SH. Noninvasive delivery of inhaled nitric oxide therapy for late pulmonary hypertension in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 2003;142:397-401.
- Skimming JW, Bender KA, Hutchinson AA, Drummond WH. Nitric oxide inhalation in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 1997;130:225-30.
- Van Meurs KP, Rhine WD, Asselin JM, Durand DJ, and the Premie NO Collaborative Group. Response of premature infants with severe respiratory failure to inhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24:319-23.
- Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gertsman DR, Labella JJ, Sardesai S, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: A randomized controlled trial. *Lancet.* 1999;354:1061-5.
- Hoehn T, Krause MF, Bühner C. Inhaled nitric oxide in premature infants: a meta analysis. *J Perinat Med.* 2000;28:7-13.
- Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, 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.
- Mestan KKL, Marks JD, Hecox K, Huo D, Schreiber MD. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med.* 2005;353:23-32.

30. Field D, Elbourne D, Truesdale A, Grieve R, Hardy P, Fenton AC, et al. Neonatal Ventilation With Inhaled Nitric Oxide Versus Ventilatory Support Without Inhaled Nitric Oxide for Preterm Infants With Severe Respiratory Failure: The INNOVO Multicentre Randomised Controlled Trial. *Pediatrics*. 2005;115:926-36.
31. Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Ball MB, Poole WK, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med*. 2005;353:13-22.
32. Hascoet JM, Fresson J, Claris O, Hamon I, Lombet J, Liska A, et al. The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants. *J Pediatr*. 2005;146:318-23.
33. Finer NN. Inhaled nitric oxide for preterm infants: A therapy in search of an indication? The search continues. *J Pediatr*. 2005;146:301-3.
34. Hallman M, Aikio O. Nitric oxide in critical respiratory failure of very low birth weight infants. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5(A):249-52.
35. Uga N, Ishii T, Kawase Y, Arai H, Tada H. Nitric oxide inhalation therapy in very low-birthweight infants with hypoplastic lung due to oligohydramnios. *Pediatr Int (Australia)*. 2004;46:10-4.
36. Desandes R, Desandes E, Droulle P, Didier F, Longrois D, Hascoet JM. Inhaled nitric oxide improves oxygenation in very premature infants with low pulmonary blood flow. *Acta Paediatrica*. 2004;93:66-9.
37. 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;107:1129-35.
38. Zobel G, Gamillscheg A, Schwinger 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.
39. 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.
40. 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;61:1775-80.
41. 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;19:75-7.
42. 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;19:477-9.
43. Albert D, Girona J, Casaldáliga 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;47:633-5.
44. Miller OI, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *Lancet*. 2000;356:1464-9.
45. Day RW, Hawkins JA, McGough EC, Crezee KL, Orsmond GS. Randomized controlled study of inhaled nitric oxide after operation for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1907-12.
46. 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;20:511-2.
47. 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;103:667-70.
48. Athavale K, Claire N, D'Ugard C, Everett R, Swaminathan S, Bancalari E. Acute effects of inhaled nitric oxide on pulmonary and cardiac function in preterm infants with evolving bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2004;24:769-74.
49. Mourani PM, Ivy DD, Gao D, Abman SH. Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1006-13.
50. 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;25:81-7.
51. European Medicines Agency. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de evaluación (EPAR) <http://www.emea.eu.int>
52. 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.
53. The Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: A randomized controlled trial. *Lancet*. 1999;354:1066-71.
54. Sadiq HF, Mantych G, Benawra RS, Devaskar UP, Hocker JR. Inhaled nitric oxide in the treatment of moderate persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled, multicenter trial. *J Perinatol*. 2003;23:98-103.
55. Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA, Singhal N, et al. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics*. 2004;113:559-64.
56. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled Nitric Oxide. *Pediatrics*. 2000;106:344-5.
57. Goldman AP, Tasker RC, Cook P. Transfer of critically ill patients with inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child*. 1995;73(F):480.
58. 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;95:773-6.
59. Kinsella JP, Griebel J, Schmidt JM, Abman SH. Use of inhaled nitric oxide during interhospital transport of newborns with hypoxemic respiratory failure. *Pediatrics*. 2002;109:158-61.
60. Sánchez Luna M, Valls i Soler A, Moreno Hernando J. Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Indicaciones y guías para el contacto con una unidad de ECMO. *An Esp Pediatr*. 2002;57:51-4.
61. Unidades Españolas de Neonatología. Utilización del óxido nítrico inhalado en el recién nacido. *Arch Pediatr*. 1996;47:233-5.
62. Finner NN, Sun JW, Rich W, Knodel E, Barrington KJ. Randomized, prospective study of low-dose versus high-dose inhaled nitric oxide in the neonate with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics*. 2001;108:949-55.
63. 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;104:231-6.
64. Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled Nitric Oxide therapy in the newborn with hypoxemia. *J Pediatr*. 2000;136:717-26.
65. 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;114:100.
66. Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. Interaction between inhaled nitric oxide and intravenous sildenafil in a porcine model of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res*. 2004;55:413-8.
67. Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: A randomized trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2003;29:1996-2003.