

## Óxido nítrico y ventilación no invasiva en neonatos. Posibilidad terapéutica en pacientes seleccionados



### Non-invasive inhaled nitric oxide in term and preterm newborns: A therapeutic option in selected patients

Sra. Editora:

La administración de óxido nítrico inhalado (ONi) tiene un claro efecto demostrado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN) tanto en el recién nacido a término como en aquellos de más de 34 semanas de gestación<sup>1-3</sup>. En pretérminos < 34 semanas de gestación, su uso es todavía controvertido, aunque en la práctica clínica tiene un uso *off-label* creciente como tratamiento de rescate<sup>2</sup>. Hasta los últimos años, el ONi se ha administrado exclusivamente a través de ventilación mecánica invasiva, con los riesgos que ello implica principalmente para los pacientes pretérmino. Es por ello que en la tendencia actual de manejo mínimamente invasivo en lo que refiere al soporte respiratorio, se podría valorar la opción de administrar el ONi mediante ventilación no invasiva (ONi-VNI)<sup>3,4</sup>.

Durante un periodo de 4 años, 8 pacientes, con edades gestacionales entre 25 y 41 semanas y pesos entre 900 y 3700 g, han sido tratados con ONi-VNI en nuestra unidad. Las características clínicas y la evolución se detallan en la [tabla 1](#). Los criterios de inclusión fueron: necesidad de  $\text{FiO}_2 > 60\%$ ; normocapnia en VNI ( $\text{pCO}_2$  capilar  $< 55$  mmHg); estabilidad hemodinámica (frecuencia cardíaca, tensión arterial y láctico normal para la edad gestacional y peso); sospecha de HPPN con diferencia de saturación pre- posductal  $> 10\%$  y/o ecocardiografía susceptible al ingreso (presión pulmonar estimada respecto al gradiente de presión del ductus arterioso persistente o de la insuficiencia tricúspide y/o alteración del movimiento del tabique interventricular). Criterios de exclusión: fuga aérea, apneas graves de la prematuridad,  $\text{pH} < 7,25$  o cualquier otra indicación absoluta de ventilación mecánica.

Como fuente de ONi se utilizó el dispositivo INOvent® device (INO Therapeutics. Datex Ohmeda, INC. Madison WI EE. UU.) y botella INOmax® 800 ppm. El dispositivo de VNI utilizado fue Infant Flow Sipap® (Vyasis™ Healthcare. Bird Products Palm Springs. CA, EE. UU.). El uso de estos dispositivos para la administración de ONi-VNI ha demostrado seguridad en trabajos previos<sup>4</sup>.

En nuestros pacientes con HPPN observamos una respuesta rápida y óptima al tratamiento con ONi-VNI, sin precisar ninguno de ellos uso de ventilación mecánica durante su ingreso y con un rápido descenso de los requerimientos de oxígeno. Se observan resultados similares a los descritos por Sahni et al.<sup>3</sup> en pacientes de similares características (HPPN hemodinámicamente estables con pH normal). Parece razonable que una administración precoz de ONi-VNI podría evitar el empeoramiento clínico en estos casos así como el uso de  $\text{FiO}_2$  elevadas durante periodos prolongados de tiempo<sup>1,5</sup>. Sin embargo, los 2 pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a síndrome de aspiración meconial presentaron una peor respuesta que no evitó la ventilación mecánica. En otras series descritas<sup>3</sup>, también se observa esta peor evolución de los pacientes con síndrome de aspiración meconial probablemente debido al predominio de la patología intrínseca pulmonar de estos casos. Consecuentemente, la elección adecuada de los pacientes tributarios de ONi-VNI resulta decisiva, y en ello la ecografía puede resultar de ayuda<sup>6</sup>. Siete de nuestros pacientes mostraban signos ecográficos indirectos de hipertensión pulmonar al inicio del tratamiento.

Dosis de 5-20 ppm fueron adecuadas en nuestros pacientes, sin ascenso de dióxido de nitrógeno ni metahemoglobina<sup>4,5</sup>. El ONi tiene un teórico efecto antiplaquetario, pero no se ha observado asociación con aumento de incidencia de hemorragia intraventricular, ni enterocolitis necrosante en la bibliografía consultada<sup>2,5</sup>. No se observó ningún efecto adverso directo durante la terapia. Solo se observó un caso de ductus arterioso persistente que requirió cierre quirúrgico, sin embargo esto sucedió en un prematuro extremo y relacionado con una sepsis con repercusión clínica que presentó durante la segunda semana de vida. No se refiere un aumento de incidencia de ductus arterioso persistente ni hemorragia pulmonar con el uso de ONi, aunque el efecto sobre el sistema vascular pulmonar en el contexto del paciente prematuro extremo debería evaluarse en futuros estudios sobre esta terapia.

Como conclusión, el uso precoz de ONi-VNI podría ser una alternativa adecuada en casos seleccionados de HPPN con hipoxemia, sin hipercapnia y con estabilidad hemodinámica. Estos pacientes podrían beneficiarse de evitar procedimientos de sedación, intubación, ventilación mecánica y altas necesidades de oxígeno así como sus potenciales riesgos, hecho que adquiere más importancia si cabe en los recién nacidos pretérmino. Estudios aleatorizados y con mayor número de pacientes son necesarios para más conclusiones.

**Tabla 1** Características clínicas y evolución de los pacientes con óxido nítrico inhalado y ventilación no invasiva

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad gestacional (semanas + días)	33s + 1d	36s + 2d	38s	31s + 5d	25s + 2d	41s + 1d	40s + 2d	37s
Peso (gramos)	1415 g	2795 g	2415 g	1490 g	900 g	3575 g	3680 g	2680 g
Historia gestacional y perinatal	- Oligoamnios - Cesárea urgente por alteración RCTG y flujo diastólico reverso -No corticoides prenatales -Apgar 6/8. Reanimación con VPP y FiO <sub>2</sub> hasta 100% -Trabajo respiratorio inmediato	-Preeclampsia y diabetes gestacional -Cesárea urgente por desprendimiento de placenta -Apgar 4/6. Reanimación con VPP y FiO <sub>2</sub> hasta 100% -Trabajo respiratorio inmediato	- Parto eutócico. Líquido meconial claro - Apgar 9/9 - Ingresa en Neonatología por cianosis (SatO <sub>2</sub> : 80-85%). Test hiperoxia normal	-Rotura prematura de membranas y dinámica de parto - Corticoide prenatal - Apgar 7/8. Reanimación con VPP y FiO <sub>2</sub> hasta 60% - Trabajo respiratorio inmediato	- Rotura prematura de membranas. Incompetencia cervical - Cesárea prenatal - Corticoide prenatal - Apgar 4/7. Reanimación con VPP y FiO <sub>2</sub> hasta 100%	- Cesárea urgente por alteración RCTG. - Líquido meconial - Apgar 3/7/8. Reanimación con VPP y FiO <sub>2</sub> hasta 100% - Trabajo respiratorio inmediato	- Cesárea urgente por alteración RCTG - Líquido meconial - Apgar 3/8/8 - Reanimación con VPP y FiO <sub>2</sub> hasta 100%. Masaje cardíaco durante 30 seg - Trabajo respiratorio inmediato	- Rotura prematura de membranas - Cesárea por podálica - Apgar 9/10 - Trabajo respiratorio progresivo e hipoxia
Exploraciones complementarias al ingreso	- RX: EMH - Ecocardio: dilatación cavidades derechas y movimiento paradójico del tabique interventricular (derecha-izquierda). IT. DAP. PP no estimada	- RX: cardiomegalia. Parénquima pulmonar normal -Ecocardio: hipertrofia septal. IT. DAP con PP estimada de 45-50 mmHg	- RX: normal - Ecocardio: CIV 2 mm con shunt izquierda-derecha y PP estimada de 35-40 mmHg. DAP	- RX: EMH - No ecocardio	- RX: EMH - Ecocardio: DAP. IT con PP estimada de 40-50 mmHg	- RX: Aspiración meconial - Ecocardio: IT y DAP con PP estimada de 55-65 mmHg	- RX: aspiración meconial - Ecocardio: Dilatación cavidades derechas y movimiento paradójico del tabique interventricular (derecha - izquierda).DAP. IT con PP estimada de 55-65 mmHg	- RX: EMH - Ecocardio: dilatación cavidades derechas y movimiento paradójico del tabique interventricular (derecha - izquierda). IT. DAP. PP no estimada

Tabla 1 (continuación)

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8
Soporte respiratorio inicial	- BIPAP (MAP: 6 cmH <sub>2</sub> O) - Surfactante(LISA)	- CPAP (5 cmH <sub>2</sub> O)	- CPAP (5 cmH <sub>2</sub> O)	- BIPAP (MAP: 6 cmH <sub>2</sub> O) - Surfactante (LISA) sin mejoría	- BIPAP. (MAP: 6-7 cmH <sub>2</sub> O) - Surfactante (LISA)	-BIPAP (MAP: 6-7 cmH <sub>2</sub> O)	- CPAP (MAP: 6 cmH <sub>2</sub> O)	-CPAP (MAP 6 cmH <sub>2</sub> O) - Surfactante (LISA)
MAP (mmHg)	33	37	40	35	32	60	65	55
Diferencia pre- posductal (%)	10	15	10	10	10	7	10-12	10-12
FiO <sub>2</sub> pre-ONi	60-70%	100%	90%	60%	70%	80%	80	60%
Dosis ONi-VNI y evolución	- 10 ppm - Descenso a FiO <sub>2</sub> 25% en 1 h - Retirada progresiva de ONi en 24 h	- 20 ppm - Descenso a FiO <sub>2</sub> 21% en 2 h - Retirada progresiva en 24 h	- 20 ppm - Descenso a FiO <sub>2</sub> 21% en 2 h - Retirada progresiva en 24 h	- 10 ppm - Descenso a FiO <sub>2</sub> 21% en 2 h - Retirada progresiva en 24 h	- 5 ppm sin respuesta - 10 ppm: Descenso a FiO <sub>2</sub> 21% en 2 h - Retirada progresiva en 36 h	- 20 ppm - Descenso transitorio a FiO <sub>2</sub> 60% - Ventilación mecánica debido a hipoxemia a las 6 h de vida. - VAFO e inotrópicos -No diferencia pre- posductal tras 15 h. Retirada progresiva de ONi en 72 h	- 20 ppm - Descenso transitorio a FiO <sub>2</sub> 50% - Ventilación mecánica debido a hipoxemia e hipercapnia a las 48 h de vida - VAFO e inotrópicos -No diferencia pre- posductal tras 24 h. Retirada progresiva de ONi en 72 h	-20 ppm - Descenso a FiO <sub>2</sub> 30% en 6 h - Retirada progresiva en 30 h

BIPAP: bi-level positive airway pressure system; CPAP: continuous positive airway pressure; DAP: ductus arterioso persistente; EMH: enfermedad membrana hialina; FiO<sub>2</sub>: fracción inspiratoria de oxígeno; IT: insuficiencia tricuspídea; LISA: less invasive surfactant administration; MAP: medium airway pressure; ONi: óxido nítrico inhalado; PP: presiones pulmonares; RCTG: registro cardiotocográfico; RX: radiografía; SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria; VPP: ventilación con presión positiva.

## Bibliografía

1. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD00039.pub3>. Art No.: CD000399.
2. Finer N, Evans N. Inhaled nitric oxide for the preterm infant: Evidence versus practice. *Pediatrics.* 2015;135:754–6.
3. Sahni R, Ameer X, Ohira-Kist K, Wung JT. Non-invasive inhaled nitric oxide in the treatment of hypoxemic respiratory failure in term and preterm infants. *J Perinatol.* 2017;37:54–60.
4. Lindwall R, Blennow M, Svensson M, Jonsson B, Berggren-Boström E, Flanby M, et al. A pilot study of inhaled nitric oxide in preterm infants treated with nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2005;31:959–64.
5. Kinsella J, Steinhom R, Krishnan, Feinstein J, Adatia I, Austin E, et al. Recommendations for the use of inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with severe pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 2016;170:312–4.
6. Shah D, Kluckow M. Early Functional echocardiogram and inhaled nitric oxide: Usefulness in managing newborns born following extreme preterm premature rupture of membranes (PROM). *J Paediatr Child Health.* 2011;47:340–5.

Carlos Morell Úbeda<sup>a,\*</sup>, Juan Diego Toledo Parreño<sup>a,b</sup> y Antonio Pérez Iranzo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Unidad Cuidados intensivos pediátricos y Neonatales, Hospital General Universitari Castelló, Castelló de la Plana, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Neonatología, Hospital Universitari y Politécnic La Fe, Valencia, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carlos.morell@hotmail.com](mailto:carlos.morell@hotmail.com) (C. Morell Úbeda).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.04.001>  
1695-4033/ © 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).