

El óxido nítrico inhalado en recién nacidos con hipoxia

(Inhaled nitric oxide in the hypoxic newborn infants)

Isaías Rodríguez Balderrama,* Bárbara G Cárdenas del Castillo**

RESUMEN

El óxido nítrico (ON) es un gas con vasodilatador, selectivo al sistema pulmonar, por lo que mejora el proceso ventilación/perfusión. Es útil en los neonatos, en su primera semana de vida y con 34 semanas o más de gestación, que tienen insuficiencia respiratoria hipoxémica que precise de ventilación mecánica y con evidencia ecocardiográfica de hipertensión pulmonar persistente (HPP); en estos niños se sugiere iniciar su manejo con ON a 20 ppm, si son neonatos de término o cerca de término, y a una dosis de 5 ppm en las siguientes 4 a 24 h. La duración del tratamiento usualmente es por cinco días. También se recomienda discontinuar el ON cuando el FIO_2 sea $< 60\%$ y la PaO_2 sea > 60 mmHg. Exposición prolongada a altas dosis de ON mayor de 40 ppm puede causar metahemoglobinemia y aumento del dióxido de nitrógeno. El reclutamiento pulmonar es vital para la eficacia del ON en presencia de HPP y severa enfermedad pulmonar, esto se logra usando la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO). El uso de ON en niños con hernia diafrágica congénita no ha mostrado que evite la oxigenación favorecida por el empleo de membrana extracorpórea (ECMO) pero permite estabilizar a los niños que necesitarán ECMO; también se recomienda cuando egresan de la ECMO y tienen hipertensión pulmonar tardía.

Palabras clave: Óxido nítrico, hipoxia neonatal, hipertensión pulmonar persistente.

SUMMARY

The nitric oxide (NO) gas produced a selective pulmonary vasodilator and improves V/Q matching. It is used in newborns, in the first week of life with > 34 weeks of gestation a with hypoxemic respiratory failure, that required mechanical ventilation and with echocardiographic evidence of a persistent pulmonary hypertension (PPH). The dose of NO is started with 20 ppm in at term newborns and it is reduced to 5 ppm, dose giving by 4 to 24 hours of treatment. The duration of the treatment is usually less than 5 days. Consider discontinuing when $FIO_2 < 60\%$ and $PaO_2 > 60$ mmHg. Prolonged exposure to high doses of NO > 40 ppm may cause metahemoglobinemia and increase in delivered NO_2 . Lung recruitment is vital to the efficacy of NO in the presence of PPHN and severe lung disease, using high frequency oscillatory ventilation (HFOV). The use of NO in patients with congenital diaphragmatic hernia (CDH): A randomized controlled trial showed no difference in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) use with NO-treated and control infants, while NO may not reduce the need for ECMO in CDH patients, it may help stabilize these infants for treatment with ECMO, as well as aid in the transition of ECMO and the treatment of late pulmonary hypertension.

Key words: Nitric oxide, newborn, persistent pulmonary hypertension.

El uso razonado del óxido nítrico (ON) inhalado en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica (IRH) de los niños recién nacidos (RN), se basa en su potente y sostenido efecto vasodilatador de los vasos

pulmonares, sin que por esto implique una disminución en el tono vascular sistémico.¹ Los primeros reportes referían que la inhalación del ON daba lugar a una notoria mejoría en la oxigenación de los RN a término con hipertensión pulmonar persistente;¹⁻⁶ después, estudios clínicos multicéntricos controlados informaban, en neonatos a término con IRH, que el ON reducía la necesidad de oxígeno con membrana extracorpórea ECMO.^{7,8} Actualmente, diversos estudios muestran la eficacia y seguridad del ON, por lo que fue aprobado por la FDA.

* Servicio de Neonatología, Hospital Universitario "José E. González", Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

** Adscrito al Servicio de Neonatología.

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPP) es un síndrome asociado a diversos problemas cardiopulmonares, caracterizados por una alta resistencia vascular en los pulmones (RVP) por lo que se generan cortocircuitos extrapulmonares de derecha a izquierda, generalmente a través del conducto arterioso o del foramen oval.^{9,10} Los cortocircuitos extrapulmonares secundarios a una RVP, incrementada en casos graves de hipertensión pulmonar persistente en los recién nacidos, puede acompañarse de hipoxemia grave, que responde pobremente a medicamentos vasodilatadores y a la terapia con oxígeno: la tolazolina y el nitroprusiato de sodio, son drogas poco exitosas debido a la hipotensión sistémica y a la incapacidad para conseguir o mantener vasodilatación pulmonar.^{11,12} Así, pues, la habilidad del ON inhalado para reducir selectivamente la RVP y aminorar la mezcla de sangre venosa-arterial, permite una rápida mejoría en la oxigenación de recién nacidos con HPP.¹³

Óxido nítrico exógeno y el producido de manera endógena por las células endoteliales se une en las células del músculo liso de la vasculatura pulmonar, a la guanilato ciclasa citosólica (GMPc). Esta activación aumenta la concentración intracelular de GMPc, produciendo relajación de las células musculares lisas. El ON se une en la sangre a la hemoglobina, produciendo metahemoglobina, por lo que no ocasiona vasodilatación sistémica.

Como ha sido reportado, tanto en niños¹⁴ como en adultos¹⁵ con falla respiratoria severa, en los recién nacidos sin circuitos extrapulmonares (de derecha a izquierda) la oxigenación mejora al administrar ON inhalado. La hipoxemia en estos casos se debe, primariamente, a un cortocircuito intrapulmonar que favorece el flujo pulmonar que pasa por los alvéolos sin ventilación (atelectasias), alterando la relación ventilación-perfusión. De manera distinta, la terapia inhalada con ON a dosis baja puede incluso mejorar la oxigenación por el redireccionamiento de la sangre pobremente aireada, o por regiones pulmonares enfermas, hacia áreas distales mejor aireadas ("efecto microselectivo").¹⁶ Además de este efecto positivo al mejorar el tono vascular y la reactividad, como otros blancos fisiológicos de la inhalación del ON en la IRH cabe mencionar su efecto directo sobre la inflamación pulmonar, sobre la permeabilidad vascular y la trombosis *in situ*. Aunque algunos estudios de laboratorio han sugerido que el ON puede potenciar el daño pulmonar, al promover oxidantes,¹⁷ inactivación del surfactante o estimulación de la inflamación,¹⁸ otros autores han documentado su efecto antioxidante y antiinflamatorio.¹⁹⁻²¹ De tal manera que entre los beneficios de utilizar ON a una dosis baja se pueden mencionar: la reducción de la inflama-

ción pulmonar y el edema y los potenciales efectos protectores de la función del surfactante.²² Por otro lado, una pobre respuesta al ON debe conducir al clínico a estudios ulteriores, orientados a descartar una enfermedad pulmonar o una anomalía cardíaca.

INDICACIONES DEL ÓXIDO NÍTRICO INHALADO

Debido a su efecto vasodilatador selectivo, el ON inhalado es útil como tratamiento adyuvante en los recién nacidos con IRH. Sin embargo, es preciso tener en cuenta que la IRH en los RN a término, integran un grupo heterogéneo de niños cuya causa de la IRH puede ser por causas distintas. Por ejemplo, niños con cortocircuitos extrapulmonares de derecha a izquierda (como en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, HPPRN) muestran una mejoría aguda en la oxigenación, luego de que la resistencia vascular persistente se torna subsistémica durante el tratamiento con ON y en los pacientes con cortocircuitos predominantemente intrapulmonares: como ocurre en la EMH, responde también, aunque de manera menos dramática.⁷

Tres anomalías pueden contribuir con la hipoxemia en el recién nacido: 1) Disfunción cardíaca, 2) anomalías parenquimatosas pulmonares y de la vía aérea y 3) desórdenes vasculares pulmonares. Comúnmente en un sujeto son varios los mecanismos que pueden contribuir a la hipoxemia, por lo que es pertinente considerar la contribución de las diversas causas para considerar todas las opciones terapéuticas en cada paciente. Considerando la posibilidad de enfermedades parenquimatosas es importante tener presente que en la hipoxia en estos niños no se espera que la vasodilatación pulmonar pueda responder a un medicamento por sí sola y el efecto del ON inhalado puede ser subóptimo, cuando el volumen pulmonar se halla disminuido al estar asociado a la enfermedad pulmonar.²³ Las atelectasias y otras enfermedades del espacio aéreo, como en la neumonía o el edema pulmonar, la entrega del ON hacia sus sitios de acción inhalado es deficiente en las áreas terminales de los pulmones. En casos de HPP del recién nacido asociados, que tienen alguna enfermedad parenquimatosas heterogénea en "parches", como en el síndrome de aspiración de meconio (SAM), el ON puede ser efectivo por la optimización de la relación V/Q debido a la vasodilatación preferencial de las áreas que se hallan mejor ventiladas. Los efectos del ON inhalado sobre la relación V/Q parecen ser óptimos a dosis de menos de 20 ppm.^{15,16} Sin embargo, en casos complicados por enfermedad parenquimatosas (difusa) homogénea y subinflación, la hipertensión pulmonar puede verse exacerbada por efectos mecánicos adversos ocasionados

por la subinflación sobre la resistencia vascular pulmonar. En este contexto, el tratamiento efectivo de la enfermedad pulmonar subyacente es esencial (y algunas veces suficiente) para conseguir la resolución de la hipertensión pulmonar acompañante.

CRITERIOS PARA EL EMPLEO DEL ÓXIDO NÍTRICO

Edad gestacional y posnatal. Hay reportes acerca del uso del ON inhalado en RN con más de 34 semanas de gestación.^{6,7} En uno de estos estudios para avalar la aplicación, se adoptó como criterio de inclusión de los neonatos, que tuviesen una edad posnatal de no mayor de 14 días, la edad promedio del grupo estudiado fue de 1.7 días.⁷ Sin embargo, la experiencia acumulada sugiere que puede ser beneficioso como adyuvante al uso de la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en los que padecen hipertensión pulmonar sostenida, como en la hernia diafragmática congénita. Por lo que la edad posnatal, por sí sola, no define la duración de la terapia en aquellos niños en que el tratamiento prolongado puede ser útil.

Severidad de la enfermedad. Estudios clínicos apoyan el empleo del ON en niños que con IRH y HPPRN que requieren de ventilación mecánica y altas concentraciones de oxígeno inspirado. El criterio más empleado ha sido el índice de oxigenación (IO). Aunque los estudios clínicos, a este respecto, han incluido también un IO mayor de 25, aunque el índice medio de inclusión en estudios multicéntricos ha sido 40.^{4,7} Por lo que no es claro si los neonatos con hipoxemia menos severa podrían verse beneficiados con el ON inhalado; hay a este respecto un reporte en el que el índice medio de oxigenación fue de 24 ± 9 ;⁶ es importante mencionar que el tratamiento con ON en ese estudio, no redujo la utilización de ECMO. Cabe, sin embargo señalar que los criterios de inclusión de los niños del estudio fue que tuviesen imágenes ecocardiográficas de hipertensión pulmonar y sólo 9% de los niños tenían datos clínicos de cortocircuito del conducto arterioso: de derecha a izquierda. Debido a la vasodilatación selectiva en el pulmón del ON, es probable que la mejoría en la oxigenación: por un descenso en la resistencia vascular pulmonar y una reducción en el cortocircuito extrapulmonar de derecha a izquierda, sea un indicador predictivo de la mejoría clínica.⁷ Por lo que en estudios multicéntricos actualmente se sugiere que las indicaciones para el tratamiento con este gas deben incluir un IO mayor de 25 y evidencia ecocardiográfica de cortocircuito extrapulmonar de derecha a izquierda.

Aunque el IO se usa para definir la severidad de la IRH en neonatos, es un valor que puede no predecir un tratamiento exitoso con ON, debido a que el cálculo de

este índice no tiene en cuenta la causa de la hipoxemia (como el cortocircuito extrapulmonar más hipertensión pulmonar *versus* cortocircuitos intrapulmonares asociados a enfermedad pulmonar sin hipertensión pulmonar). Un índice mayor de 25 se ha sugerido como criterio razonable para iniciar el empleo de ON inhalado^{7,8} aunque el IO basal en los niños de los estudios mencionados fue de alrededor de 40. Más aún, en un informe reciente no se ha encontrado beneficio alguno, ya que no hubo reducción en la utilización de ECMO, cuando el ON iniciado en los recién nacidos con IRH y con un IO menor de 15, se comparó con el de los bebés con un IO mayor de 25. Por lo tanto, más que la utilización de algún nivel de IO, el uso de ON puede ser más apropiado en aquellos neonatos en quienes la hipertensión pulmonar contribuye a la hipoxemia.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Dosis: En los primeros reportes de tratamiento con ON en recién nacidos de término se informó que la dosis inicial variaba entre 80 ppm² a 6 ó 20 ppm,³ con base en las concentraciones que se habían usado en experimentos hechos en animales.²³⁻²⁵ Algunos autores² reportaron que el ON, por un lapso breve (de 30 minutos): a 80 ppm, mejoró la oxigenación en neonatos con HPPRN severa, pero esta respuesta fue sostenida sólo en un niño, luego de que el ON inhalado fue discontinuado. Una mejoría rápida en la oxigenación en neonatos con HPPRN severa fue también observada, con dosis menores (20 ppm) por 4 horas³ y descendiendo la dosis a 6 ppm también hubo una mejoría en la oxigenación. Esta misma observación ha sido confirmada en recién nacidos con HPP por otros investigadores.²⁶ Una mejoría aguda en la oxigenación durante el tratamiento con ON, no resultó, fue diferente cuando la dosis variaba entre 5 y 80 ppm.

Estas experiencias clínicas y de laboratorio permitieron conocer los límites para la dosificación del ON en esta línea de investigación;^{1,4,5} se informó que aumentar la dosis a 40 ppm no mejora la oxigenación, en pacientes que no respondieron a la dosis baja de 20 ppm:⁷ sólo tres de 53 infantes (6%) tuvieron cierta respuesta a 20 ppm con aumento en la PaO₂ de más de 20 mmHg al ser tratados con 80 ppm de ON inhalado. En otro informe⁴ se emplearon 80 ppm de ON y subsecuentemente se fue descendiendo la concentración sin mejoría en la oxigenación: los efectos del ON dado inicialmente a bajas dosis no pudo ser valorado.⁴ También se ha utilizado una dosis máxima de 20 ppm, descendiendo rápidamente 5 ppm, observando resultados similares a los obtenidos con concentraciones más altas.⁸ Tal vez más contundentes sean los resultados obtenidos al comparar dos grupos: uno

con ON y el otro con placebo. A concentraciones de 5, 20, y 80 ppm hubo diferencias en cuanto a oxigenación en ambos grupos, pero lo más significativo fue que en los niños manejados con diferente dosis de ON no mostraron diferencias en oxigenación: aunque a 80 ppm ocurrió metahemoglobinemia (arriba de 7%).

En un estudio controlado para conocer la dosis-respuesta para el ON en recién nacidos con IRH se comparó el tratamiento con placebo como con ON a 5, 20 y 80 ppm,⁶ observando que independientemente de la dosis del gas mejoró la oxigenación con respecto al grupo placebo y no hubo diferencia significativa en la respuesta obtenida entre los niños manejados con ON; lo que sí se encontró es que a 80 ppm, 7% de los niños tuvieron metahemoglobinemia y en uno de cada tres RN la concentración de metahemoglobinemia fue mayor de 7% y en uno de cada cinco la concentración de dióxido de nitrógeno (NO₂) fue mayor de 3 ppm.⁸ Por lo que el ON a dosis de 80 ppm no fue más efectiva en la mejoría de la oxigenación que las dosis de ON de 5 y 20 ppm, asociándose a efectos adversos. Tal parece que las evidencias indican que una dosis de ON de 20 ppm en neonatos a término con HPP es suficientemente eficaz para usarla en lugar de la ECMO, aunque la exposición a dosis más altas (40 a 80 ppm) también parecen ser seguras; en cambio a 80 ppm aumenta el riesgo de metahemoglobinemia. En el *cuadro 1* se esquematiza la dosis de inicio y duración que hemos usado en nuestro Servicio.

Duración del tratamiento. En estudios multicéntricos la duración del tratamiento con ON es menor a cinco días (con una media de 2 días), lo cual coincide con la mejoría clínica observada en neonatos con HPP. Si el ON es requerido por más de cinco días, es necesario pensar en descartar otras causas de hipertensión pulmonar: como la displasia capilar alveolar, particularmente cuando al discontinuar el ON ocurren elevaciones suprasistémicas de la presión de la arteria pulmonar (PAP) en la ecocardiografía. Es conveniente destacar que en estudios multicéntricos la menor utilización de ECMO (por el uso del ON) no provocando un aumento en la frecuencia de enfermedad pulmonar crónica.⁷ Por lo contrario, se ha relacionado con la mejoría en las respuestas pulmonares.⁸ Queda aún por aclarar la duración máxima segura del empleo de ON inhalado.

Destete. Luego de la mejoría en la oxigenación con ON es necesario implementar una estrategia de "destete" (*Cuadro 1*). Ha habido numerosas propuestas con pequeñas diferencias entre ellas hasta la discontinuación del ON. Entre estas propuestas cabe mencionar un estudio en el que el ON se redujo de 20 ppm a 6 ppm, luego de cuatro horas de tratamiento, sin que hubiese cambios agudos en la oxigenación; en otro, el ON se

redujo paso a paso hasta 1 ppm, sin cambios en la oxigenación.²⁷

Descontinuación del ON. Se ha documentado una rápida y a veces dramática disminución de la oxigenación con un incremento en el RVP, cuando el ON se retira de manera abrupta después de una terapia prolongada.¹³ Afortunadamente en la mayoría de los pacientes las respuestas a la suspensión son a menudo leves y transitorias; muchos de estos casos responden a breves alzas de la FIO₂. En niños que requieren una alta concentración de oxígeno o por haber un aumento de la presión pulmonar al retirar el ON, el reinicio del tratamiento con este gas se acompaña generalmente de una rápida mejoría. Por otra parte, en el posoperatorio de pacientes intervenidos del corazón, sugiere que los niños con presión alta de la pulmonar (PAP) al momento de retirar el ON, pueden estar a un mayor riesgo de efectos hemodinámicos adversos. Esta respuesta de "rebote" parece disminuir cuando el ON se usa por tiempo prolongado; aunque se ha asociado a elevación de la arteria pulmonar, serias desaturaciones e hipotensión sistémica secundaria a disminución del gasto cardiaco.

Los mecanismos implicados en los efectos de "rebote" son diversos; el ON de origen exógeno puede contribuir a que disminuya la producción de ON endógeno, contribuyendo a la severidad del vasoespasmio al retirar el ON inhalado. Estudios experimentales señalan que la exposición de ratas adultas a 40 ppm de ON, por dos días, potencia la respuesta presora de la angiotensina II, produce hipoxia y selectivamente empeora la vasodilatación dependiente del endotelio.²⁸ Esta respuesta también ocurre a una dosis baja (1 ppm) y se revierte luego de discontinuar el ON por 8 horas. Como el contenido proteico de la sintetasa del ON (ONS) endotelial se mantuvo sin cambios, los autores especulan que el ON inhalado disminuyó la actividad de la ONS, mediante un mecanismo alterno.

Otro factor que contribuye es la sensibilidad vascular disminuida para el ON, debido a alteraciones en componentes relacionados con la vía ON-GMPc: tales como guanilatociclasa soluble o actividades incrementadas de la fosfodiesterasa (PDE5), que pueden contribuir al vasoespasmio luego del retiro del ON inhalado. A este respecto, en pacientes cardiacos posquirúrgicos con cambios hemodinámicos notables: luego del retiro del ON inhalado, el dipiridamol inhibe los efectos adversos del "destete" de ON inhalado.²⁹ Este hallazgo permite especular que el dipiridamol puede mantener concentraciones sostenidas de GMPc en el músculo liso y que la actividad sostenida de la PDE5 puede contribuir al rebote de la hipertensión pulmonar, luego de retirar el ON inhalado. Estudios subsecuentes usando inhibidores más selectivos de la fosfodiesterasa, como el sildenafil (viagra) han ayudado a aclarar el papel de la inhibición

de la fosfodiesterasa durante la iniciación y el retiro de la terapia con ON inhalado.

También el aumento en la RVP y la caída en la oxigenación, luego del retiro del ON, pueden simplemente representar la pérdida del efecto del ON inhalado en la presencia de una enfermedad vascular pulmonar subyacente. El incremento en el flujo sanguíneo pulmonar hacia un lecho vascular hipertensivo, con una actividad de la ONS disminuida, puede aumentar las respuestas miogénicas o estimular los productos vasoconstrictores (tales como endotelinas) que incrementan el tono vascular.³⁰ El aumento súbito en la presión de la arteria pulmonar (PAP) luego de un retiro rápido de la terapia vasodilatadora, no es sólo para el ON inhalado sino que ha sido observado también en otras situaciones clínicas, como el retiro de prostaciclina en adultos con hipertensión pulmonar primaria y en pacientes cardíacos posquirúrgicos.

TERAPIAS ADYUVANTES

Manejo ventilatorio. A la par del tratamiento con ON, otras estrategias han surgido para el manejo de

RN a término con IRH. Considerando el papel importante de la enfermedad pulmonar parenquimatosa en otros padecimientos, incluyendo la HPPRN, la vasodilatación pulmonar causada por fármacos, por sí sola, no debería ser considerada en muchos de los casos como razón suficiente para generar una mejoría clínica sostenida:³¹ hay enfermos que no responden al ON inhalado y pueden mostrar una mejoría notoria en la oxigenación con una adecuada expansión pulmonar.

Si bien el tratamiento con ON ha sido reportado como exitoso en varios estudios, el éxito parece ser mayor al optimizar la expansión pulmonar con la ventilación mecánica. Estas experiencias han mostrado que los efectos del ON pueden ser subóptimos cuando el volumen pulmonar es bajo: como consecuencia de una enfermedad parenquimatosa pulmonar. Las atelectasias y otras entidades que comprometen el espacio aéreo, así como la neumonía y el edema pulmonar que pueden interferir con la distribución efectiva del ON hacia los sitios de acción de las unidades terminales de los pulmones. En casos complicados por

Cuadro 1. Guía para el manejo con óxido nítrico en neonatos de término o cerca de término con insuficiencia respiratoria hipoxémica.

Dosis de inicio = 5 ppm y tomar gasometría en 30 minutos

Respuesta a 5 ppm

- Si PaO₂ aumenta más de 20 mmHg continuar a 5 ppm
- Si PaO₂ aumenta menos de 20 mmHg aumentar el óxido nítrico (ON) a 20 ppm

Respuesta a 20 ppm

- Si PaO₂ aumenta más de 10 mmHg considerar el destete 12 horas después, siempre y cuando la PaO₂ sea mayor de 60 mmHg
- Si PaO₂ no aumenta o aumenta menos de 10 mmHg continuar en 20 ppm

Secuencia del destete:

20 ppm 10 5 4 3 2 1 0.5 0 ppm

Cada 12 horas	Cada 6-12 horas
---------------	-----------------

- De 20 ppm hasta 5 disminuirlo cada 12 h, de 5 ppm hasta 0 ppm cada 6-12 horas

Gasometrías posdestete:

- Si PaO₂ posdestete disminuye menos del 20% de la PaO₂ predestete y está arriba de 60 mmHg mantener la dosis de ON y esperar el intervalo de horas para intentar bajar al siguiente valor de destete
- Si PaO₂ posdestete disminuye más del 20% de la PaO₂ predestete y además es menor de 60 mmHg incrementar la dosis de ON al nivel de predestete

Monitoreo de seguridad:

Metahemoglobinemia:

- Debe ser monitorizada después del inicio de la terapia con ON, cada 8 horas, las primeras 24 horas y después cada 24 h
- El ON debe ser destetado o discontinuado si la metahemoglobinemia es mayor del 5%

Dióxido de nitrógeno (NO₂):

- Es tóxico para el epitelio respiratorio
- El ON debe ser destetado o discontinuado si el NO₂ es mayor del 3%

una enfermedad pulmonar y la consecuente subinflación pulmonar, la hipertensión pulmonar puede encontrarse alterada debido a los efectos fisiopatológicos de la enfermedad. Sin embargo, se debe prestar atención a esta posibilidad, para así evitar la sobreinflación, ya que esto pueda producir PEEP inadvertido y atrapamiento de aire, que puede elevar el RVP por la compresión vascular. Esto comúnmente complica el manejo de los niños con enfermedad pulmonar asimétrica u obstrucción de la vía aérea, lo que suele acontecer en el síndrome de aspiración de meconio.

En recién nacidos con enfermedad pulmonar severa, la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO) es a menudo utilizada para optimizar la inflación pulmonar y minimizar la lesión pulmonar.³² En tal caso, utilizando el ON encontramos que la combinación de ventilación oscilatoria de alta frecuencia genera en algunos neonatos con hipertensión pulmonar persistente complicada por enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa y subinflación (como en la enfermedad de membrana hialina (EMH), y neumonía) ocurre en ellos un aumento en la oxigenación.^{33,34}

En niños con HPPRN complicada con alguna patología pulmonar severa, las tasas de respuesta a la ventilación pulmonar oscilatoria de alta frecuencia y al ON inhalado, fue mejor que cuando se utilizó sólo la VAFO o el ON más ventilación convencional. En contraste, para pacientes sin patología parenquimatosa pulmonar, el uso de ON, o VAFO más ON, este último fue más efectivo que cuando se utilizó solamente la VAFO. Esta respuesta a la terapia combinada con ventilación pulmonar oscilatoria de alta frecuencia y ON, refleja tanto la mejoría en los cortocircuitos intrapulmonares en los pacientes con enfermedad pulmonar severa o con HPPRN (utilizando una estrategia diseñada para reclutar y sostener el volumen pulmonar, más que para hiperventilar) aumentado la entrega de ON hasta sus sitios de acción. Aunque el ON puede llegar a ser un tratamiento efectivo para la HPPRN habrá de ser considerado como parte del tratamiento integral de la patología pulmonar parenquimatosa, el funcionamiento cardíaco y la hemodinamia sistémica.

Papel del surfactante. La adición de surfactante exógeno al tratamiento de los neonatos a término con IRH severa, parece ser una medida prometedora, puesto que la deficiencia de surfactante contribuye a la disfunción pulmonar y al desarrollo de atelectasias en pacientes con hipertensión pulmonar persistente del neonato;³⁵ también puede favorecer la mejoría clínica de neonatos con neumonía y síndrome de aspiración de meconio³⁶ y acortar el empleo de ECMO;³⁷ a este respecto hay un reporte de un estudio multicéntrico en el que el surfactante disminuyó la necesidad de ECMO en

neonatos con falla respiratoria,³⁸ aunque la utilización de ECMO se limitó a niños con menor gravedad: con un IO menor de 22, ya que el tratamiento con surfactante no parece ser efectivo en aquellos neonatos HPPRN e hipoxemia severa.

La respuesta al ON en enfermos con HPP obedece a la vasodilatación pulmonar selectiva por estimulación de la guanilato-ciclasa soluble (sGC) que aumenta el cGMP del músculo liso que es también regulado por la fosfodiesterasa (PDE5), la cual inactiva a la cGMP por hidrólisis.³⁹ Teóricamente la incapacidad para mantener el cGMP podría ser la razón de la respuesta de algunos pacientes que están con ON inhalado y no muestran mejoría en la oxigenación. La experiencia clínica inicial con dipiridamol: que posee una actividad inhibitoria de fosfodiesterasa (PDE5), ha dado resultados variables. Aunque el dipiridamol puede incrementar la respuesta a ON en algunos casos⁴⁰ sus efectos varían y no tienen un efecto selectivo en la circulación pulmonar. Queda por estudiar la respuesta a antagonistas más selectivos de la fosfodiesterasa (como el E4021, DMPPO y zaprinast) que pudieran mejorar la respuesta al tratamiento de la hipertensión pulmonar con ON inhalado.

MONITOREO

La concentración de ON y de dióxido de nitrógeno (NO₂) deben ser cuidadosamente monitorizados con aparatos de quimioluminiscencia. Hoy se sabe que la concentración de NO se mantiene baja cuando el ON se proporciona a concentraciones bajas recomendadas. Los sistemas disponibles en la actualidad para el monitoreo del NO utilizan celdas electroquímicas y son confiables, siempre que se usen apropiadamente. El tiempo de respuesta de estos sensores electroquímicos es relativamente lento, y los instrumentos no son precisos cuando se miden cambios agudos en las concentraciones de ON. La metahemoglobinemia ocurre luego de la exposición a altas concentraciones de ON inhalado (80 ppm).⁵ Esta complicación no ha sido reportada a dosis bajas de ON: menor de 20 ppm,⁴³ pero debido a que la deficiencia de metahemoglobina reductasa puede observarse de manera imprevisible; es, pues, razonable medir la concentración de la metahemoglobina en la sangre, en las primeras 4 horas de la terapia con ON y después a intervalos de 24 horas.

EMPLEO DEL ÓXIDO NÍTRICO EN SITUACIONES PARTICULARES

Hernia diafragmática congénita (HDC). La causa de IRH en niños con HDC es compleja e incluye: hipopla-

sia pulmonar, disfunción de surfactante, anomalías funcionales y estructurales del lecho vascular pulmonar y disfunción ventricular izquierda. Experiencias iniciales con el ON inhalado en HDC, mostraron que algunos casos presentaban mejoría sostenida en su oxigenación¹³ pero, como contraste, hubo quienes reportaron sólo una leve mejoría en la oxigenación de pacientes con HDC antes del tratamiento con ECMO, a pesar del tratamiento con surfactante.⁴² Este es el único informe en niños con HDC, en el que se utilizó ON y ECMO vs ECMO, en el que no se encontró diferencias estadísticas.

Aunque el ON puede tener un efecto favorable en algunos casos con HDC e hipertensión pulmonar, los pacientes con HDC suelen responder pobremente como grupo. La inaparente eficacia del ON en la HDC puede estar relacionada, en gran medida, a la complejidad de este desorden. La evidencia disponible sugiere que la terapia con ON en estos pacientes no debe ser usada de manera rutinaria, sino que su empleo sea limitado a pacientes con RVP suprasistémico, luego de la inflación pulmonar óptima y la demostración que la función ventricular izquierda es adecuada (sin flujo sanguíneo sistémico dependiente del conducto arterioso). De cierta manera el ON puede ser útil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tardía que se observa en pacientes con HDC.

El ON en el neonato prematuro. Para estudiar la seguridad y eficacia del ON en neonatos prematuros, se estudiaron 80 con IRH severa y una edad menor a 34 semanas de gestación, en 12 centros perinatales proveedores de cuidados terciarios;⁴³ 48 de ellos fueron tratados con ON inhalado a 5 ppm y 32 sirvieron como controles. La asignación del tratamiento fue cegada; se colectó información acerca de la incidencia de hemorragia intracraneal severa y hemorragia pulmonar; la duración de la ventilación mecánica y la complicación pulmonar crónica a las 36 semanas de la edad posnatal. Los resultados no mostraron diferencias entre ambos grupos. El ON mejoró la oxigenación luego de sólo 60 segundos de tratamiento. La tasa de supervivencia, después del alta, fue de 52% en los tratados con ON y de 47% en los niños tomados como control (sin significación estadística). El total de días de ventilación para los sobrevivientes fue menor que los del grupo tratado con ON inhalado ($p = 0.046$). En contraste con los estudios no controlados, no hubo diferencia en la incidencia de hemorragia intracraneal entre sendos grupos. La incidencia de leucomalacia periventricular tampoco fue distinta entre ambos.

El ON a dosis bajas mejora la oxigenación de neonatos prematuros con IRH severa, sin que ocurra un

incremento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas, incluyendo hemorragia intracraneal, pero no mejora la mortalidad y la displasia broncopulmonar.⁴⁴ Por otra parte, el ON dado precozmente después del nacimiento, revierte el curso progresivo de la insuficiencia respiratoria y la hipertensión pulmonar en niños prematuros.⁴⁵ Además, el ON inhalado a dosis bajas puede llegar a ser efectivo en terapia antiinflamatoria pulmonar mediante la disminución de los neutrófilos en el tejido pulmonar: evitando la lesión inflamatoria que conduce a la enfermedad pulmonar crónica. Hasta hoy no hay evidencia suficiente para recomendar su empleo a dosis mayor de 5 ppm en los recién nacidos prematuros pero prematuros tratados con ON parecen tener un mejor desarrollo neurológico a los dos años de edad. Un metaanálisis reciente mostró que no hay datos que apoyen el empleo de ON en prematuros con insuficiencia respiratoria severa.⁴⁴

Referencias

1. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of newborn. *J Pediatr* 1997; 131: 55-62.
2. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340: 818-819.
3. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abraham SH. Low-dose inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340: 819-820.
4. Roberts JD, Fineman JR, Morin FC, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 1997; 336: 605-610.
5. Wessel DL, Adatia I, Van Marter LJ, Thompson JE, Kane JW, Stark AR et al. Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1997; 100: e7.
6. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatrics* 1998; 101: 325-334.
7. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 597-604.
8. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Pérez JA et al. Low-dose inhaled nitric oxide treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000; 342: 469-474.
9. Levin DL, Heymann MA, Kitterman JA, Gregory GA, Phibbs RH, Rudolph AM. Persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J Pediatr* 1976; 89: 626-630.
10. Gersony WM. Neonatal pulmonary hypertension: pathophysiology, classification, and etiology. *Clin Perinatol* 1984; 11: 517-524.
11. Drummond WH, Gregory GA, Heymann MA, Phibbs RA. The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1981; 98: 603-611.

12. Stevenson DK, Kasting DS, Darnall RA, Argiano RL, Johnson JD, Malachowski N et al. Refractory hypoxemia associated with neonatal pulmonary disease: the use and limitations of tolazoline. *J Pediatr* 1979; 95: 595-599.
13. 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: 103-108.
14. Abman SH, Griebel JL, Parker DK, Schmidt JM, Swanton D, Kinsella JP. Acute effects of inhaled nitric oxide in severe hypoxemic respiratory failure in pediatrics. *J Pediatr* 1994; 124: 881-888.
15. Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Falke KJ. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 499-502.
16. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405.
17. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1620-1624.
18. Robbins CG, Davis JM, Merritt TA et al. Combined effects of nitric oxide and hyperoxia on surfactant function and pulmonary inflammation. *Am J Physiol* 1995; 269: L545-L550.
19. Issa A, Lappalainen U, Kleinman M, Bry K, Hallman M. Inhaled nitric oxide decreases hyperoxia-induced surfactant abnormality in preterm rabbits. *Pediatr Res* 1990; 45: 247-254.
20. Collet-Martin S, Gatecel C, Kermarrec N, Gougerot-Pocidalo MA, Payen D. Alveolar neutrophil functions and cytokine levels in patients with the adult respiratory distress syndrome during nitric oxide inhalation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 985-990.
21. O'Donnell VB, Chumley PH, Hogg N, Bloodworth A, Darley-Usmar VM, Freeman BA. Nitric oxide inhibition of lipid peroxidation: kinetics of reaction with lipid peroxyl radicals and comparison with alpha-tocopherol. *Biochemistry* 1997; 36: 15216-15223.
22. Hallman M. Molecular interactions between nitric oxide and lung surfactant. *Biol Neonate* 1997; 71: 44-48.
23. Antunes MJ, Greenspan JS, Holt WJ, Vallieu DS, Spitzer AR. Assessment of lung function pre-nitric oxide therapy: a predictor of response? *Ped Res* 1994; 35: 212A.
24. Kinsella JP, McQuestion JA, Rosenberg AA, Abman SH. Hemodynamic effects of exogenous nitric oxide in ovine transitional pulmonary circulation. *Am J Physiol* 1992; 262: H875-H880.
25. Roberts JD, Chen TY, Kawai N, Wain J, Dupuy P, Shimouchi A et al. Inhaled nitric oxide reverses pulmonary vasoconstriction in the hypoxic and acidotic newborn lamb. *Circ Res* 1993; 72: 246-254.
26. Finer NN, Etches PC, Kamstra B, Tierney AJ, Peliowski A, Ryan CA. Inhaled nitric oxide in infants referred for extracorporeal membrane oxygenation: dose response. *J Pediatr* 1994; 124: 302-308.
27. Davidson D, Barefleid ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R et al. Safety of withdrawing inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1999; 104: 231-236.
28. Oka M, Ohnishi M, Takahishi H, Soma S, Hasunuma K, Soto K et al. Altered vasoreactivity in lungs isolated from rats exposed to NO gas. *Am J Physiol* 1996; 271: L419-L424.
29. Ivy DD, Kinsella JP, Ziegler JW, Abman SH. Dipyridamole attenuates rebound pulmonary hypertension after inhaled nitric oxide withdrawal in postoperative congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 875-882.
30. Storme L, Rairigh RL, Parker TA, Kinsella JP, Abman SH. *In vivo* evidence for myogenic response in fetal pulmonary circulation. *Pediatr Res* 1999; 45: 425-431.
31. Kinsella JP, Abman SH. Recent developments in pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1995; 126: 853-864.
32. Clark RH. High-frequency ventilation. *J Pediatr* 1994; 124: 661-670.
33. Kinsella JP, Abman SH. Efficacy of inhalational nitric oxide therapy in the clinical management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Chest* 1994; 105: 92S-94S.
34. Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to the use of high frequency oscillatory ventilation in neonatal respiratory failure. *J Perinatol* 1996; 16: S52-S55.
35. Hallmann M, Kankaanpaa K. Evidence of surfactant deficiency in persistence of the fetal circulation. *Eur J Pediatr* 1980; 134: 129-134.
36. Auten RL, Notter RH, Kendig JW, Davis JM, Shapiro DL. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics* 1991; 87: 101-107.
37. Lotze A, Knight GR, Martin GR, Bulas DI, Hull WM, O'Donnell RM et al. Improved pulmonary outcome after exogenous surfactant therapy for respiratory failure in term infants requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1993; 122: 261-268.
38. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. Survanta in Term Infants Study Group. *J Pediatr* 1998; 132: 40-47.
39. Braner DA, Fineman JR, Change R, Soifer SJ. M&B 22948, a cGMP phosphodiesterase inhibitor, is a pulmonary vasodilator in lambs. *Am J Physiol* 1993; 264: H252-H258.
40. Kinsella JP, Torielli F, Ziegler JW, Ivy DD, Abman SH. Dipyridamole augmentation of response to NO. *Lancet* 1995; 346: 647-648.
41. Karamanoukian HL, Glick PL, Zayek M, Steinhorn RH, Zwass MS, Fineman JR et al. Inhaled nitric oxide in congenital hypoplasia of the lungs due to diaphragmatic hernia or oligohydramnios. *Pediatrics* 1994; 94: 715-718.
42. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 345: 1061-1065.
43. Guthrie SO, Walsh WF, Auten K, Clark RH. Initial dosing of inhaled nitric oxide in infants with hypoxic respiratory failure. *J Perinatol* 2004; 24: 290-294.
44. Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 13-22.
45. Hallman M, Aikio O. Nitric oxide in critical respiratory failure of very low birth weight infants. *Paediatr Respir Rev* 2004; S249-252.
46. Mestan KK, Marks JD, Hecox, Huo D. Neurodevelopmental outcome of premature infants with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med* 2005; 353: 23-32.
47. Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD000509.

Correspondencia:
 Dr. Isaias Rodríguez Balderrama
 Servicio de Neonatología del
 Hospital Universitario "Dr. José E. González"
 Ave. Madero y Gonzalitos S/N
 Colonia Mitras Centro, 64460
 Monterrey, N.L. Méx.
 E-mail: irb442000 @ yahoo.com.mx