

Oxido Nítrico Inhalado en Cirugía de Válvula Mitral en Pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar. (Estudio Preliminar)

Pastor Luna Ortiz*, Octavio González Chón**, Javier Molina Méndez**, Jorge Romero Borja**, Ulises Beltrán Lupi**, Ma. del Carmen Lesprón Robles**, Bernardo Fernández Rivera**, José Miguel Casanova Garcés[†]

RESUMEN

El óxido nítrico, es considerado actualmente como una de las terapéuticas alternativas para la hipertensión arterial pulmonar ya sea primaria o secundaria tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos.

Se llevó a cabo un estudio prospectivo en el cual se incluyeron pacientes portadores de valvulopatía mitral e hipertensión arterial pulmonar. Se administró óxido nítrico inhalado a la dosis de 40 ppm y FiO_2 mayor a 75% a través de la máquina de anestesia. Estos pacientes fueron sujetos a cambio valvular mitral (ya sea mecánica o biológica) y se valoraron parámetros hemodinámicos (presiones pulmonares, sistémicas, gasto cardíaco y otras derivadas de la colocación de catéter de flotación pulmonar), valorando la disminución de la presión arterial pulmonar. Una vez terminada la cirugía se suspendió la administración de dicho gas y se tomaron muestras sanguíneas de metahemoglobina. Los resultados revelaron que el óxido nítrico a la dosis de 40 ppm fue capaz de reducir las resistencias vasculares pulmonares en 17%, se encuentra libre de efectos deletéreos cardiovasculares y no presenta niveles tóxicos de metahemoglobina.

Palabras clave: Oxido Nítrico. Hipertensión pulmonar, anestesia.

SUMMARY

NITRIC OXIDE IN MITRAL VALVE REPLACEMENT IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. PRELIMINARY REPORT

Nitric Oxide has been used as a therapeutic alternative in the treatment of pulmonary hypertension during anesthesia. We developed a prospective study in patients with mitral valve disease associated with pulmonary hypertension in which nitric oxide was used to decrease pulmonary vascular resistance during the operative procedure. Nitric oxide, was administered by inhalation at a dose of 40 ppm, FiO_2 greater than 75%. All patients had mitral valve replacement and hemodynamic parameters were measured during the procedure (pulmonary pressure, arterial pressure, cardiac output and all measurements derived through right heart catheterization).

At the end of the procedure and after stopping the nitric oxide inhalation, methahemoglobin levels were measured.

Our results showed that nitric oxide administered in dose of 40 ppm can reduce pulmonary vascular resistance in 17% compared with levels taken before surgery. Nitric Oxide is a safe gas, used as an adjuvant in the treatment to pulmonary hypertension during anesthesia. No side effects were noticed and methahemoglobin levels were found at non toxic levels.

Key words: Nitric Oxide. Pulmonary hypertension. Anesthesia

* Jefe del Departamento de Anestesia, ** Médicos Adjuntos al Departamento de Anestesia, [†]Jefe del Departamento de Bioestadística. Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez»

El óxido nítrico, una molécula potencialmente tóxica, actualmente se encuentra involucrada en un número importante de funciones fisiológicas en donde se incluye la relajación del músculo liso, inhibición plaquetaria y regulación inmune entre otras^{1,2}. Sin embargo, aun ciertos detalles bioquímicos son pobremente entendidos. Durante la década de los 80's se iniciaron los primeros estudios acerca de la capacidad del endotelio vascular para modular su tono vascular, descubriéndose la actividad del Factor de relajación derivado del endotelio (FRDE). En 1987, el óxido nítrico (NO) fue identificado con actividad idéntica al FRDE^{3,4}, siendo producido a partir de la L-arginina por la sintetasa del óxido nítrico en las células endoteliales.

El óxido nítrico como gas, difunde dentro del músculo liso vascular activando la guanidil-ciclasa, aumentando los niveles de 3', 5' guanidil monofosfato cíclico (GMPC) causando relajación muscular. Ciertos vasodilatadores independientes del endotelio como lo son el nitroprusiato de sodio y la nitroglicerina estimulan directamente la liberación intracelular de óxido nítrico y la subsecuente activación de guanidil-ciclasa. Como el óxido nítrico difunde dentro del espacio intravascular, este rápidamente se une a la hemoglobina formando nitrosilhemoglobina, la cual es rápidamente oxidada a metahemoglobina. Esta es reducida de nitrito a nitrato el cual es excretado por riñón.

El objetivo del presente trabajo fue, disminuir la presión arterial pulmonar secundaria a valvulopatía mitral mediante la administración de óxido nítrico (40 ppm) inhalado, transoperatorio administrado a través de la máquina de anestesia.

MATERIAL, METODOS Y PROCEDIMIENTOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y observacional, en donde incluyeron 6 pacientes. Como criterios de inclusión se tomaron: 1. Pacientes de ambos sexos; 2. Edad entre 18 y 70 años; 3. Portadores de valvulopatía mitral (EM.IM.DLM.); 4. Hipertensión arterial pulmonar secundaria. Esta se definió como presión arterial pulmonar sistólica mayor de 30 mmHg o RVS 250 dinas/cm⁵. Como criterios de exclusión se tomaron: 1. Pacientes con hipertensión arterial pulmonar bajo tratamiento con vasodilatadores; 2. Pacientes portadores de dos o más lesiones valvulares; 3. Pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a defectos septales.

A todos los pacientes seleccionados para el estudio se les practicó el siguiente procedimiento: Al ingresar a la sala de operaciones, se les monitorizó despiertos con línea radial mediante técnica de punción percutánea con catéter de diámetro 20 French. Colocación de catéter de flotación pulmonar (Edwards Laboratory, Irvine, CA), diámetro 7.5 French, vía yugular interna tomándose los siguientes parámetros hemodinámicos: gasto cardiaco por termodilución calculándose I.C. (Lit/min/m²), V.L. (ml/lat), I.S. (ml/lat/m²), R.V.S. (Dinas/cm⁵), I.T.V.I. (g/min/m²), I.T.V.D. (g/min/m²), R.V.P. (Dinas/seg/cm⁵), DO₂ (ml/min/m²), VO₂ (ml/min/m²) O₂%. Posterior a estas mediciones se realizó la inducción anestésica con las siguientes drogas: diazepam, fentanyl y pancuronio a las dosis correspondientes por kilogramo de peso.

Se tomaron nuevos parámetros similares al control pero con oxígeno al 100% y sin terapia vasodilatadora. En este momento se inicio la administración de óxido nítrico en una mezcla de 40 ppm en base nitrógeno, mezcla preparada por INFRA-División de Gases Especiales (NITROXIL®) y oxígeno en concentración mayor al 75%. Esta mezcla se administró a través de la entrada de gases frescos en la máquina de anestesia, hasta el inicio de la circulación extracorpórea periodo denominado PRE-CEC. Una vez realizado el procedimiento quirúrgico (cambio valvular mitral) y a una temperatura de 37 °C se reinició la administración de óxido nítrico, periodo al cual se la denominó POST-CEC. No se administró ningún tipo de

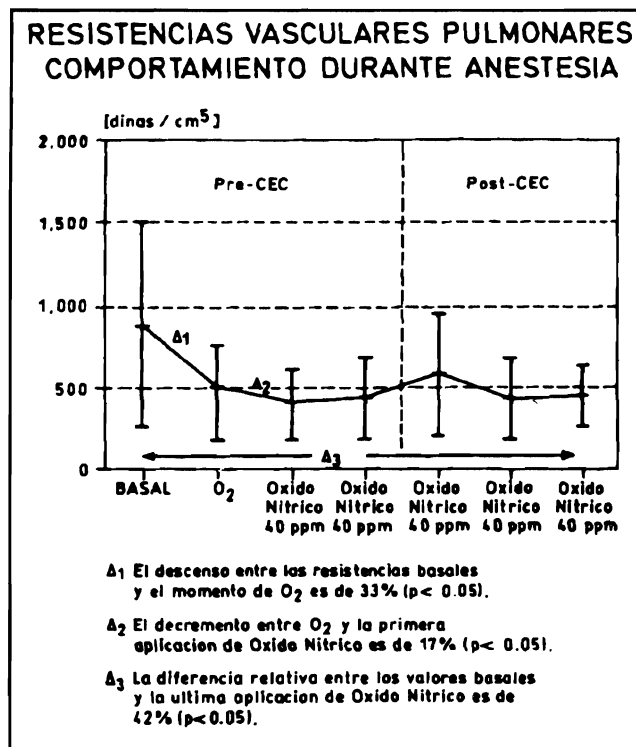


Figura 1.

COMPORTAMIENTO DEL INDICE CARDIACO DURANTE ANESTESIA

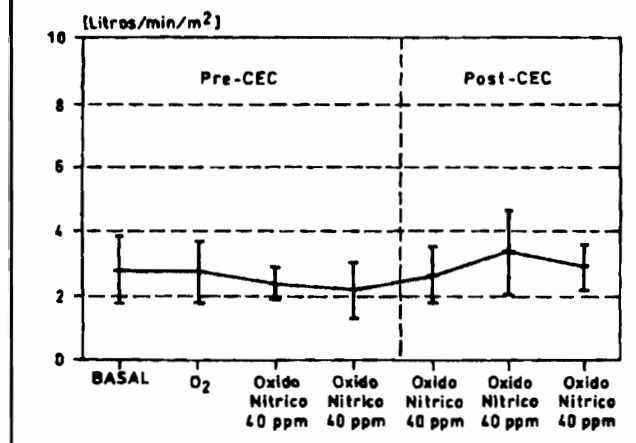


Figura 2.

vasodilatador como nitroglicerina o nitroprusiato de sodio para el manejo de la hipertensión pulmonar postcirculación extracorpórea. Se tomaron parámetros hemodinámicos y dependientes de oxígeno en tres diferentes tiempos: al salir de la circulación extracorpórea, 5 minutos posterior a la administración de protamina y al término de la cirugía. En ese momento se toma muestra venosa a través del catéter central, para cuantificar niveles de metahemoglobina. Al llegar a la unidad de terapia intensiva, se inició con un vasodilatador, dependiendo de las cifras tensionales en la arteria pulmonar, en este momento se dió por terminado el estudio. El método estadístico aplicado fue t de student.

RESULTADOS

Se estudiaron 6 pacientes: 4 hombres y 2 mujeres cuya edad promedio fue de 46.5 años. El común denominador en todos ellos fue la presencia de enfermedad valvular mitral e hipertensión pulmonar. Como se observa en la Fig. 1, el descenso de las resistencias pulmonares basales y la aplicación de oxígeno al 100% es de un 35% ($P < 0.05$) (A_1) - El decremento entre el momento de oxígeno y la primera aplicación de óxido nítrico (40 ppm) es de 17% ($P < 0.05$) (A_2) La diferencia relativa entre los valores basales y la última aplicación de óxido nítrico es de 42% ($p < 0.05$) (A_3).

El índice cardíaco presenta una ligera disminución previo al inicio de CEC, para posteriormente mantenerse en límites normales al término de la cirugía (Fig. 2). En cuanto al índice de trabajo ventricular derecho en función de las resistencias vasculares pulmonares, éste no presentó diferencia estadísticamente significativa entre la aplicación de oxígeno, óxido nítrico pre y post-CEC (Fig. 3).

DISCUSION

Diversos estudios clínicos^{5,6} en humanos, describieron efectos selectivos vasodilatadores del óxido nítrico inhalado en hipertensión arterial pulmonar primaria con reducción hasta del 30% en RVP (Resistencia Vascular Pulmonar) sin efecto sobre RVS (Resistencia Vascular Sistémica)⁷. En cardiopatías congénitas como la hipertensión arterial pulmonar persistente del recién naci-

INDICE DE TRABAJO VENTRICULAR DERECHO EN FUNCION DE LAS RVP

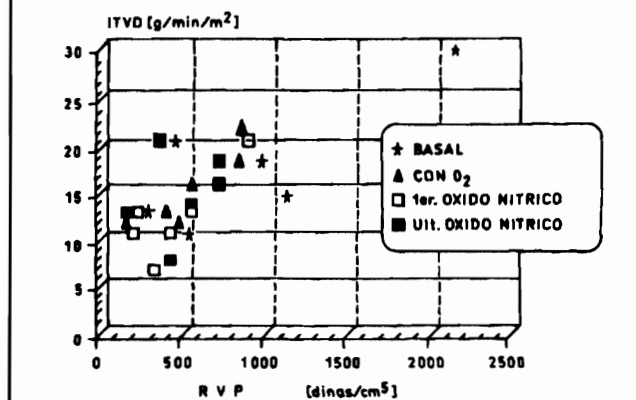


Figura 3.

NIVELES DE METAHEMOGLOBINA

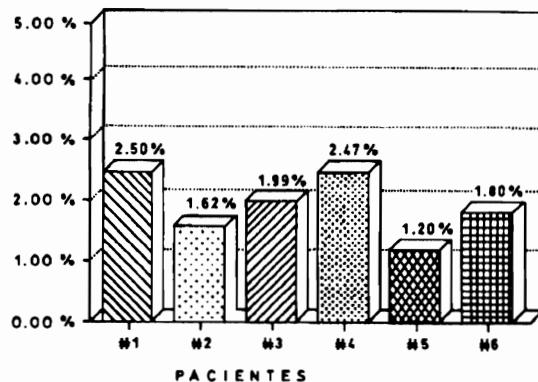


Figura 4.

do (PPHN), el óxido nítrico inhalado ha sido utilizado en dosis entre 10 - 20 ppm incrementando la PaO_2 , sin existir cambios en la presión arterial sistémica⁸. Así mismo ha sido utilizado en el postoperatorio de cirugía cardíaca cuando la terapia vasodilatadora habitual ha sido deletérea⁹.

En la hipertensión arterial perioperatoria el óxido nítrico inhalado es probable que mejore el pronóstico en aquellos pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa que condiciona falla ventricular derecha¹⁰.

Actualmente uno de los usos e investigación del óxido nítrico es en pacientes portadores del Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA), en donde la hipertensión arterial pulmonar aguda es un hallazgo en todos ellos. Los sobrevivientes a esta entidad han demostrado una disminución progresiva de las resistencias vasculares pulmonares en relación a los no sobrevivientes. Es por ello que el óxido nítrico tiene un uso racional basándose en que éste se difunde dentro de la vasculatura pulmonar de regiones pulmonares ventiladas causando relajación de la vasculatura pulmonar y por lo tanto disminuyendo la hipertensión¹¹⁻¹⁶.

Con respecto a su toxicidad, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica (EUA), no ha hecho una evaluación total, sin embargo la Administración de Salud Ocupacional de los EUA permite la exposición de ocho horas diarias hasta 25 ppm de óxido nítrico²¹. Diversos estudios en animales no han demostrado efectos adversos en concentraciones de 10 - 40 ppm de óxido nítrico inhalado por 6 días hasta 6 meses^{17,18}.

El óxido nítrico es un contaminante común; éste se encuentra presente en los fumadores de cigarrillos y es rutinariamente inhalado por periodos cortos en concentraciones de 400 - 1000 ppm por miles de personas.

En la circulación, el óxido nítrico rápidamente se combina con hemoglobina formando methemoglobina. A bajos niveles de exposición de óxido nítrico la meta-hemoglobinemia no ha sido reportada, por ejemplo los ratones expuestos a 10 ppm de óxido nítrico por 6 meses han tenido una concentración de methemoglobina de 0 - 0.3% idéntico a los animales no expuestos^{19,20}. Con respecto a nuestros resultados, solo obtuvimos un 17% de disminución en las resistencias vasculares pulmonares en relación a otros estudios en los cuales reportan hasta un 30% de disminución en RVP. Es criticable y de hecho ya se encuentra contemplado para una segunda fase de investigación, solo valorar el efecto neto del óxido nítrico, utilizan-

do el control, la aplicación del gas y posteriormente la suspensión del mismo, ya que de tal manera, podríamos valorar el efecto *per se* de ese gas como lo fue valorado por Rich²².

Como conclusiones preliminares, ya que aun necesitamos un número mayor de pacientes y experiencia en el uso del óxido nítrico inhalado, solo podemos decir que el óxido nítrico a la dosis de 40 ppm, es capaz de reducir las resistencias vasculares pulmonares en 17%, se encuentra libre de efectos deletéreos cardiovasculares y no es tóxico, ya que los niveles de metahemoglobina se encuentran dentro de límites normales (fig 4). Es en esta década en donde se tiene que definir el papel real del óxido nítrico inhalado en la hipertensión arterial pulmonar aguda y crónica e hipoxemia asociada con SIRPA y otras enfermedades.

REFERENCIAS

1. Marletta MA, Tayeh MA, Havel JM. *Biofactors* 1990; 2:21.
2. Moncada SM, Palmer RMJ, Higgs EAB. Hypertension. *Pharmacol. Rev* 1991; 43: 109
3. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142.
4. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S, *Nature* 1987; 327: 524-526.
5. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991; 83: 2038-2047.
6. Fratacci MD, Frostell CG, Chen TY, Wain JC, Robinson DR, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator of heparin protamine vasoconstriction in sheep. *Anesthesiology* 1991;75: 990-999.
7. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wall-work J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173-1174.
8. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340: 818-819.
9. Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC, Filley S, French P, Estanove S. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology* 1992; 77: 880-883.
10. Zapol WM, Snider MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1977; 296: 476-480.
11. Vlahakes GJ, Turley K, Hoffman JIE. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: Hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation*. 1981; 63: 87-95.
12. Zapol WM, Jones R. Vascular components of ARDS: Clinical pulmonary hemodynamics and morphology. *Am Rev Respir Dis*

- 1987;136: 471-474.
13. **Hurford WE, Zapol WM.** The right ventricle and critical illness: A review of anatomy, physiology, and clinical evaluation of its function. *Intensive Care Med* 1988; 14: 448-457.
14. **Zapol WM, Snider MT, Rie MA, Frikker M, Quinn DA.** Pulmonary circulation during Adult Respiratory Distress Syndrome. In: **Acute Respiratory Failure, Zapol WM., Falke KJ.**, eds. (Marcel Dekker, New York), 1985 pp. 241-270.
15. **Radermacher P, Santak B, Wust HJ, Tarnow J, Falke KJ.** Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions. *Anesthesiology* 1990; 72: 238-244.
16. **Radermacher P, Santak B, Wust HJ, Tarnow J, Falke KJ.** Prostacyclin and right ventricular function in patients with pulmonary hypertension associated with ARDS. *Intensive Care Med* 1990; 16: 227-232.
17. **Oda H, Nogami H, Kusomoto S, Nakajima T, Kurata A, Imai K.** Longterm exposure to nitric oxide in mice. *J Jpm Soc Air Pollut* 1976; 11: 150-160.
18. **Hugod C.** Effects of exposure to 43 ppm nitric oxide and 3.6 ppm nitrogen dioxide on rabbit lung. *Int Arch Occup Environ Health* 1975; 42: 159-167.
19. **Clutton-Brock J.** Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides of nitrogen during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1967; 39: 388-392.
20. **Greenbaum R, Bay J, Hargreaves MD, Kain ML, Kelman GR, Nunn JF, Prys-roberts C, Siebold K.** Effects of higher oxides of nitrogen on the anesthetized dog. *Br J Anaesth* 1967; 39: 393-404.
21. **Pearl, RG.** Inhaled nitric oxide. Edit. *Anesthesiology* 1993; 78:413-416.
22. **Rich FG, Murphy GD, Rooss MC, Johns AR.** Inhaled nitric oxide, selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1993; 78: 1028-1035