

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
HOSPITAL GENERAL DOCENTE  
"DR. AGOSTINHO NETO"  
SERVICIO DE NEONATOLOGIA  
GUANTANAMO

## UTILIDAD DEL OXIDO NITRICO EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA DEL RECIEN NACIDO.

*Dra. Marisel Armas López<sup>1</sup>, Dra. Luisa M. Borges Escandón<sup>1</sup>, Dra. Nieves Fraga Álvarez<sup>2</sup>, Dra. Sulay Pérez de la Iglesia<sup>2</sup>, Dr. Reinaldo Elías Sierra<sup>3</sup>.*

Agradecemos la colaboración de la estudiante de 5to. año de medicina Ivette Pereira.

### RESUMEN

La enfermedad pulmonar hipoxémica presenta una elevada incidencia en la etapa neonatal. En los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias que intentan mejorar la oxigenación del paciente, disminuir el daño asociado a la ventilación mecánica y permitir la recuperación del daño pulmonar, entre las que se cuenta el empleo del óxido nítrico. En este trabajo se aborda el estudio de su utilidad en la insuficiencia respiratoria aguda neonatal, se citan pruebas y se establecen reflexiones. Del análisis realizado se observa que este gas mejora la oxigenación en neonatos con enfermedad pulmonar hipoxémica y se obtiene una ligera mejoría de la ventilación. Son necesarios estudios prospectivos que analicen si la utilización concomitante y precoz de otras medidas puede ser más eficaz, y su impacto en la supervivencia del recién nacido.

**Palabras clave:** OXIDO NITRICO/uso terapéutico; INSUFICIENCIA RESPIRATORIA/terapia; SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA/terapia.

### INTRODUCCION

La enfermedad pulmonar hipoxémica, por lesión pulmonar directa o debida a una enfermedad sistémica, muestra una importante morbilidad y mortalidad.<sup>1,2</sup> En los

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Neonatología.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Pediatría.

<sup>3</sup> Especialista de II Grado en Medicina Intensiva.

últimos años se han desarrollado nuevas estrategias de ventilación mecánica, como la hipercapnia permisiva<sup>3</sup>, la ventilación con volúmenes bajos<sup>4</sup>, la ventilación con el pulmón abierto<sup>5</sup>, la ventilación de alta frecuencia<sup>6</sup> y la ventilación líquida parcial<sup>7</sup>, y tratamientos complementarios como el óxido nítrico (ON)<sup>8</sup>, el surfactante<sup>9</sup> y la posición en prono<sup>10</sup>, que intentan mejorar la oxigenación del paciente, disminuir el daño asociado a la ventilación mecánica y permitir la recuperación del daño pulmonar.

En neonatos, diferentes enfermedades, como la hipertensión pulmonar primaria persistente, el síndrome de dificultad respiratoria, el síndrome de aspiración meconial, la neumonía o la sepsis, la hernia diafragmática congénita, determinan la génesis de una insuficiencia respiratoria. En la contemporaneidad, pese a disponer de diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de esta última afección<sup>11-13</sup> su letalidad es aún muy elevada. Recientemente se ha introducido en su terapia el óxido nítrico (ON), lo que ha motivado la realización del presente trabajo, con el propósito de mostrar su utilidad en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria del neonato.

## **DESARROLLO**

El ON es una molécula con acción vasodilatadora selectiva pulmonar, por activar la enzima guanyl ciclasa, lo que incrementa la producción de GMP<sub>c</sub> y, por tanto, la relajación de la fibra muscular lisa.<sup>14-16</sup> Es el vasodilatador endógeno más importante<sup>17</sup>, y desde su introducción terapéutica, hace más de 10 años, ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.<sup>18</sup>

En la insuficiencia respiratoria aguda la afectación pulmonar no es homogénea, y coexisten alvéolos bien ventilados con otros con edema o atelectasias. En estos pacientes, el ON inhalado sólo llega a los alvéolos bien ventilados y ocurre una vasodilatación de las arterias que los irrigan y se redistribuye el flujo sanguíneo pulmonar desde las áreas dañadas no ventiladas a las áreas sanas bien ventiladas. Esta redistribución del flujo sanguíneo disminuye el cortocircuito intrapulmonar y mejora la oxigenación.<sup>19-20</sup>

Se recomienda emplear el ON por vía inhalatoria, en concentraciones constantes, en rangos terapéuticos de una parte por millón o menos durante el ciclo respiratorio.<sup>10</sup> La dosis que mejora la oxigenación oscila alrededor de las 10 ppm.<sup>21-23</sup> Durante su empleo se deben monitorizar los efectos tóxicos del gas, que incluyen la metahemoglobinemia (atribuible a concentraciones muy elevadas de ON), daño pulmonar directo (atribuible a un exceso de dióxido de nitrógeno), y la contaminación ambiental.

Varios investigadores han informado que su empleo por vía inhalatoria facilita la oxigenación<sup>25-27</sup>, y mejora la insuficiencia respiratoria hipóxica en neonatos nacidos a término o próximo a éste. El estudio Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group Trial demostró que su empleo redujo la necesidad de oxigenación con membrana

extracorpórea (ECMO)<sup>28</sup> y la incidencia de enfermedad pulmonar crónica<sup>29</sup>, sin advertir durante el seguimiento durante dos años después, que el gas afectara el neurodesarrollo, el comportamiento o que causara alteraciones médicas en los neonatos tratados<sup>30</sup> Éste no fue eficaz en neonatos con hernia diafrágica congénita.<sup>31</sup>

Sin embargo, aunque hay evidencias de que el ON mejora la oxigenación en recién nacidos pretérmino hipoxémicos, no se ha comprobado que mejore la supervivencia.<sup>27</sup>  
<sup>32</sup> Se propone emplearlo cuando fracasa la terapéutica ventilatoria con ECMO, y sólo se sugiere su empleo en aquellos centros que disponen de esta opción ventilatoria.<sup>10</sup>

## **CONSIDERACIONES FINALES.**

Algunos investigadores informan que el ON mejora la oxigenación en neonatos con enfermedad pulmonar hipoxémica y mejora ligeramente la ventilación. Se precisan estudios prospectivos que analicen si la utilización concomitante y precoz de otras medidas puede ser más eficaz, así como su impacto en la supervivencia del recién nacido.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
2. Martino AR, Pfenninger J, Bachmann DC, Minder C, Wagner B. Cambios en la epidemiología del síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños. *An Esp Pediatr* 1999;50:566-70.
3. Bigatello LM, Patroniti N. Permissive hypercapnia. *Curr Opin Crit Care Med* 2001;7:34-40.
4. Sangalli F. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
5. Sockol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002787.
6. Arnold JH. High frequency ventilation in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1:93-9.
7. Hirschl RB, Croce M, Gore D, Wiedemann H, Davis K, Zwischenberg R, *et al.* Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:781-7.

8. Committee on Fetus and Newborn: Use of Inhaled Nitric Oxide. *Pediatrics* 2000; 106 (2): 344-45.
9. Archer SR. Primary Pulmonary Hypertension: A Vascular Biology and Translational Research "Work in Progress". *Circulation* 2000; 102: 2781-2791.
10. Herce JL, Sánchez EG, Sanza CG, Lucas MR, Alcaraz RA, Carrillo AA. Efecto del óxido nítrico, la postura en prono y la administración de surfactante en niños con enfermedad pulmonar hipoxémica. *Anales de Pediatría* 2003; 58 (2): 234-49.
11. Walsh MC, Tyson JE, Wright L. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105:14-20.
12. Hageman JR, Adams MA, Gardner TH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Trends in incidence, diagnosis and management. *Am J Dis Child.* 1984; 138:592-595.
13. John E, Roberts V, Burnard ED. Persistent pulmonary hypertension of the newborn treated with hyperventilation: clinical features and outcome. *Aust Paediatr J.* 1988; 24:357-361
14. Ignarro IJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987; 84:9265-9269.
15. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biologic activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987; 327:524-526.
16. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction [published correction appears in *Circulation.* 1991;84:2212]. *Circulation.* 1991; 83:2038-204.
17. López-Herce J, Carrillo A, Alcaraz A. Óxido nítrico: alteraciones en patología humana y utilidad terapéutica en el tratamiento de la enfermedad pulmonar en la infancia. *An Esp Pediatr* 1994;41:293-308.
18. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, *et al*: Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000;342: 469-74.
19. 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.
20. Klinger JR. Inhaled nitric oxide in ARDS. *Crit Care Clin* 2002; 18:45-68.
21. Lopez J, De Lucas N, Carrillo A, Bustinza A, Moral R. Surfactant treatment for acute respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1999;80:248-52.
22. Curley MA, Thompson JE, Arnold JH. The effects of early and repeated prone positioning in pediatric patients with acute lung injury. *Chest* 2000;118:156-63.

23. López A, Bernardo B, Lopeze HJ, Cristina AI, Carrillo A. Methaemoglobinaemia secondary to treatment with trimethoprim and sulphamethoxazole associated with inhaled nitric oxide. *Acta Paediatr* 1999;88:915-8.
24. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JJ, Perez JA, *et al.* Low-Dose Nitric Oxide Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *New Engl J Med* 2000; 342 (7): 469-74.
25. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J. Safety of withdrawing inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 1999; 104:231-236.
26. Wessel DL, Adataia I, Van Marter LJ. Improved oxygenation in a randomized trials of inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 1997;100(5). Available at <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/100/5/e7>.
27. 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; 354:1066-1071.
28. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997; 336:597-604.
29. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000; 342:469-474.
30. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study 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; 136:611-617.
31. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1997; 99:838-845.
32. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomized controlled trial. *Lancet*. 1999; 354:1061-1065.