

## RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACION Y MONITOREO DE OXIDO NITRICO INHALADO

Dres. J.C. Vasallo, R. Magliola, M.J. Althaba, L. Landry, A. Charroqui, M. Balestrini, C. Cernadas, M.T. Mazzuchelli, E. Dominguez, C. Cannizzaro, P. Bellani, C. Couceiro, P. de Sarasqueta, A. Villa

### INTRODUCCION

EL óxido nítrico (NO) es una molécula gaseosa presente normalmente en el organismo mediando un importante número de procesos fisiológicos. Uno de sus principales roles a nivel vascular es el de regular el tono vasomotor. Este factor difusible es liberado a partir del endotelio en condiciones basales y en respuesta a una amplia variedad de estímulos, como por ejemplo ATP, ADP, bradiquinina, histamina, trombina, etc. El incremento de calcio estimula la producción de NO a partir del aminoácido L- arginina por una óxido nítrico-sintetasa.

Una vez producido el NO difunde al músculo liso vascular donde activa a la guanilato ciclase produciendo GMPc, el que a su vez causa una profunda relajación por medio de la disminución intracelular de calcio y por la defosforilación de las cadenas ligeras de miosina.

El endotelio presenta una función reguladora sobre el tono vascular intrínseco mediante la producción de ciertas sustancias endógenas que lo modulan. Diversos ensayos con preparaciones aisladas de vasos sanguíneos con y sin endotelio responden en forma diferente a un variado número de compuestos que inducirían la liberación de sustancias vasoactivas por el endotelio, entre las que se encuentra el NO.

El óxido nítrico (NO) es un gas que administrado por vía inhalatoria tiene un efecto vasodilatador pulmonar selectivo, propiedad de importancia clínica. Cuando el NO difunde al espacio intravascular su actividad biológica es limitada por su unión con la hemoglobina (Hb) inactivándose antes de ingresar a la circulación sistémica por lo que no produce hipotensión arterial sistémica.

El NO se puede brindar a pacientes en forma inhalatoria mediante un sistema de administración y monitoreo portátil de celdas electroquímicas, blender de alta precisión, oxímetros y controles periódicos de metahemoglobinemia.

En el campo pediátrico el NO ha demostrado su utilidad en el tratamiento de pacientes que presentan hipertensión pulmonar en el post operatorio de cirugía cardiovascular. Su uso ha sido incorporado en el laboratorio de hemodinamia para la evaluación de cardiopatías congénitas que cursan con hipertensión pulmonar. También ha sido utilizado, aunque con resultados variables, en el tratamiento de niños con distres respiratorio del adulto. En los pacientes recién nacidos ha sido incorporado en el tratamiento de la Hipertensión pulmonar del recién nacido (HPPRN) así como en otras patologías que cursan con hipertensión pulmonar, siendo los resultados de los estudios multicéntricos realizados sumamente alentadores. El NO es también de utilidad en el post operatorio de trasplante de pulmón donde es administrado con el fin de disminuir la resistencia vascular pulmonar elevada que se presenta en esta condición. Su utilización a largo plazo está siendo además investigada para el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar primaria y con displasia broncopulmonar.

La inhalación de altos niveles NO(>200 ppm) en el campo experimental fue casi inmediatamente tóxica, produciendo una severa metahemoglobinemia y edema pulmonar. Las concentraciones relativamente bajas (6-20 ppm) de NO que parecen ser efectivas en los estudios clínicos parecerían ser seguras en pulmones normales, sin embargo no se conoce todavía el riesgo potencial de inducir toxicidad pulmonar (particularmente en combinación con FiO<sub>2</sub> alta), en pulmones dañados o con mayor susceptibilidad a injuria oxidante como es el caso de la población de prematuros. Además el NO ha sido tam-

bién asociado con una acción potencialmente carcinogénica aún no confirmada.

El NO es una droga de experimentación, que no ha sido aprobada aún para su uso por la FDA en los Estados Unidos fuera de protocolos de investigación clínica. En la Argentina tampoco está permitido su uso en forma habitual. Además, existe evidencia de su riesgo en pacientes prematuros >34 semanas de edad gestacional, con hemorragia intracraneana severa y en el embarazo, condiciones que contraindican su uso. Por otro lado, no parece apropiada su utilización en pacientes con hipertensión pulmonar crónica o considerada fija, excepto para evaluación de la respuesta vasodilatadora al NO o en presencia de HTP secundaria a fallo ventricular izquierdo.

En todos los casos y por tratarse de una droga sólo aprobada para uso compasivo y bajo protocolos de investigación estrictos deberá obtenerse el consentimiento escrito de los padres o tutores.

El interés del grupo de trabajo sobre NO de nuestro hospital en publicar estas recomendaciones para su utilización, es compartir la experiencia adquirida primero con un protocolo experimental en animales y en una segunda etapa bajo un estricto protocolo de investigación clínica en un grupo de pacientes seleccionados.

Por las razones expuestas anteriormente creemos que esta droga no debería utilizarse fuera de protocolos de investigación y cumpliendo con todos los requisitos de controles y monitoreo necesarios.

### **POST-OPERATORIO DE CIRUGIA CARDIOVASCULAR (CCV)**

Si bien el valor normal de la presión media en la arteria pulmonar es de aproximadamente 15 mmHg, la interpretación de los valores de la presión pulmonar siempre debe realizarse teniendo en cuenta el tipo de cardiopatía, la corrección quirúrgica y el modelo fisiopatológico subyacente.

Las crisis de hipertensión pulmonar (HTP) en el postoperatorio inmediato de la CCV son un evento frecuente en ciertas cardiopatías: tronco arterioso, anomalía total de retorno venoso, canal A-V, CIV grandes, transposición de grandes vasos con CIV, etc. que puede contribuir al cuadro de bajo débito cardíaco, aumentando los riesgos de morbimortalidad en el período posquirúrgico inmediato; los vasodilatadores no selectivos comúnmente usados como parte del tratamiento (nitroglicerina, nitroprusiato), si bien parecen actuar por liberación de NO, tienen como complicación frecuente el producir hipotensión arterial sistémica.

El NO, además de disminuir selectivamente la resistencia vascular pulmonar, puede aumentar el intercambio gaseoso mediante la mejoría de la relación ventilación/perfusión (V/Q), disminuyendo el shunt intrapulmonar que posee un efecto vasocon-

trictor. Así, cuando es administrado a pulmones dañados como en el caso de neumonía o aspiración meconial, el NO inhalado tenderá a dirigirse en forma preferencial a las unidades pulmonares que se encuentren mejor aireadas. Esto aumenta el flujo de sangre a las regiones mejor ventiladas y disminuye la perfusión a aquellas pobremente aireadas, mejorando la relación V/Q. Por este mecanismo de "microselectividad" podría tener un rol complementario en otras patologías con extenso compromiso pulmonar parenquimatoso, como el Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA).

El NO se indica en pacientes con hipertensión pulmonar severa en el período perioperatorio de algunas cardiopatías congénitas, cuando fracasa el tratamiento convencional. Existe evidencia de su utilidad en pacientes con HTP con monitoreo directo de la presión pulmonar, cuando la misma supera el 50% del valor de la presión media sistémica. Además, se describe su utilidad en pacientes con cirugías de By-pass de ventrículo derecho (Fontan o similares), donde discretos aumentos de las presiones pulmonares disminuyen severamente el gasto cardíaco. En estos casos podría ser una indicación el aumento del gradiente transpulmonar (gradiente entre la aurícula izquierda y la derecha) >15 mmHg en pacientes sin fenestración (shunt de derecha a izquierda) y >10 mmHg en pacientes con fenestración.

Existe un número importante de pacientes en los cuales no se realiza rutinariamente el monitoreo de la presión pulmonar, donde el NO podría estar indicado ante la evidencia clínica, ecocardiográfica y eventualmente oximétrica de HP severa.

Finalmente, la administración preventiva de NO podría tener lugar en pacientes con alto riesgo de presentar crisis de HTP en el período postoperatorio (desde la salida de bomba), tales como el tronco arterioso, la anomalía total de retorno venoso, variedad infradiaphragmática u obstructiva y la transposición completa de los grandes vasos con CIV. Recomendamos realizar todos los esfuerzos para contar con un adecuado monitoreo de la presión de la arteria pulmonar durante la administración de óxido nítrico ya que esto permite una administración más precisa en términos de indicación y respuesta al tratamiento. La técnica recomendada para el monitoreo es la colocación en cirugía de un catéter a través del tracto de salida del VD. El catéter debe ser similar al que se coloca en AI, de un diámetro no mayor a 3,5 Fr.

Existen otras posibles indicaciones, de utilidad menos demostrada que las anteriores: pacientes sometidos a estudios hemodinámicos para diagnóstico de reversibilidad de la HTP, pacientes con HTP sin asistencia respiratoria mecánica o con síndrome de dificultad respiratoria del adulto e hipoxemia severa con tratamiento convencional.

## RECIÉN NACIDOS CON HIPERTENSION PULMONAR

La liberación de NO al nacimiento se produce en parte por el aumento del flujo pulmonar, el incremento en la oxigenación y tal vez por la ventilación. Estos hallazgos llevaron a postular la hipótesis de que una capacidad disminuida de liberar o mantener la liberación de NO endógeno puede contribuir a la fisiopatología del Síndrome de Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HPPRN). Estudios en animales demostraron que la respuesta al NO está presente precozmente en el feto de cordero inmaduro así como en animales a término.

Cuando la circulación pulmonar fracasa en lograr una disminución de la resistencia vascular pulmonar (RVP) o en mantenerla sostenidamente baja al nacimiento, se instala el Síndrome de HPPRN. Aunque el síndrome puede ser idiopático, existe una amplia variedad de trastornos clínicos que comparten esas características fisiopatológicas, pudiendo llevar a la instalación del mismo: hernia diafragmática, sepsis, enfermedad de membrana hialina grave y neumonía.

Los hallazgos comunes incluyen:

- 1- Resistencia vascular pulmonar elevada, lo que produce hipertensión pulmonar.
- 2- Vasorreactividad pulmonar anormal.
- 3- Shunt de derecha a izquierda a través del ductus arterioso y / o del foramen oval.
- 4- Hipoxia severa.

El tratamiento actual que reciben los recién nacidos con hipertensión pulmonar en nuestro medio incluye la hiperventilación con asistencia respiratoria mecánica (ARM), alcalinización, hiperoxia, drogas cardiotónicas y vasodilatadoras. A pesar de este tratamiento agresivo la mortalidad y morbilidad siguen siendo un problema significativo a través del tiempo.

El intento de reducir la RVP con hiperventilación e hiperoxia causan la mayoría de las veces severo daño pulmonar. Además, la terapéutica con drogas vasodilatadoras pulmonares como la tolazolina, las prostaciclina, la prostaglandina E y el nitroprusiato, frecuentemente fracasa debido a la producción concomitante de hipotensión sistémica y a la incapacidad de lograr o mantener la vasodilatación pulmonar.

La evolución clínica también es dependiente del gasto cardíaco, requiriendo la mayoría de los pacientes soporte cardiotónico para mantener un gasto cardíaco adecuado.

En muchos casos los pacientes que no responden al tratamiento clínico actual requieren su ingreso a ECMO (Oxigenación de Membrana Extracorpórea), no disponible por el momento en nuestro país, falleciendo por lo tanto en hipoxia irreversible.

El tratamiento efectivo de la hipertensión pulmonar en el recién nacido ha sufrido la falta de un agente que causara vasodilatación pulmonar selectiva en forma sostenida.

Recientemente se ha demostrado que el NO inhalado puede ser uno de estos agentes debido a que produce un incremento en la oxigenación de recién nacidos con severa hipertensión pulmonar que en muchos casos lleva a la curación con disminución de las secuelas. De igual modo, la administración de NO puede ser de utilidad en el tratamiento de pacientes con insuficiencia respiratoria en los que fracasa el tratamiento convencional máximo de hipertensión pulmonar, definido como: ventilación con FiO<sub>2</sub> 100 %, hiperventilación para mantener un pH mayor o igual a 7.5, sedación con go-teo continuo de fentanilo, parálisis muscular, soporte inotrópico y/o a ventilación de alta frecuencia.

Los parámetros más recientemente adoptados para definir hipoxemia severa refractaria al tratamiento convencional máximo son: un índice de oxigenación (IO) mayor o igual a 20, documentado en 3 EAB seguidos con un intervalo mínimo de 30 min durante un período de 2 hs., y deterioro clínico agudo con PaO<sub>2</sub> menor o igual a 50, a pesar de terapéutica máxima.

$$OI = \frac{\text{Map (Presión Media en la vía aérea)} \cdot \text{FiO}_2 \cdot 100}{\text{PaO}_2}$$

Es aconsejable la administración previa de surfactante ya que el NO podría tener algún efecto deletéreo sobre la fisiología y síntesis del mismo.

Así mismo es importante el monitoreo de presión arterial invasiva, preferentemente por medio de un catéter arterial umbilical y el monitoreo continuo de saturación y PaO<sub>2</sub> postductal. Es necesario contar con la posibilidad de realizar un ecocardiograma previo para descartar cardiopatía congénita estructural y confirmar la hipertensión pulmonar.

Debido a las publicaciones acerca del riesgo de sangrado durante la administración de NO y a la particular susceptibilidad de los recién nacidos al sangrado intracraneano es conveniente realizar una ecografía cerebral previa al tratamiento. Por otra parte la presencia de una hemorragia intraventricular masiva contraindicaría el tratamiento con NO.

En síntesis, podemos decir que en pacientes con hipertensión pulmonar el NO inhalado puede mejorar los indicadores de oxigenación, reducir las crisis de HTP, disminuir los requerimientos de ARM en tiempo e intensidad y mejorar la morbi mortalidad.

## PROTOCOLO DE ADMINISTRACION Y MONITOREO de NO

### Técnica de administración y monitoreo de NO a) Preparación y descripción del gas (NO)

El NO se ofrece en cilindros que contienen el gas en concentraciones de 300 o 1000 partes por millón (ppm) en mezcla con nitrógeno. Los cilindros

deberán tener un contenido de dióxido de nitrógeno (potencialmente tóxico) de un valor máximo según las normas internacionales en vigencia.

**b) Sistema de administración de NO**

La administración de NO inhalado a través de un respirador requiere de:

- Sistema de administración de NO propiamente dicho. (Flechas blancas y negras).
- Sistema de monitoreo de gases (Flechas negras).
- Sistema de extracción de gases (Flechas blancas).

*Sistema de Administración para respiradores de flujo continuo. (tipo Sechrist). (Figura 1).*

El tanque de NO posee una llave que regula la apertura y cierre del mismo. Tiene dos manómetros: el primero marca la reserva del tanque y la aguja debe marcar 2000 PSI. El segundo manómetro es el de presión, cuya aguja debe marcar 50 PSI. A continuación se observa una llave de paso que debe permanecer siempre abierta. La misma se conecta a un flujímetro de alta precisión con su regulador. Del flujímetro sale otro circuito tubular que se extiende hasta la rama inspiratoria del respirador. Se conecta a la misma mediante una conexión en T. Es importante que la conexión del NO sea en la rama inspiratoria, aproximadamente a 20 o 30 cm del tubo endotraqueal, dado que el rango de formación del NO<sub>2</sub> depende, entre otras cosas, del tiempo de exposición del NO y de la concentración de O<sub>2</sub>. En la medida en que se acorte ese período, se reducirán los riesgos de toxicidad, pero a su vez se requiere una mínima distancia para

proporcionar una mezcla homogénea de gases al paciente.

*Sistema de monitoreo de gases*

Desde una segunda conexión en T en la rama inspiratoria sale un circuito que concluye en un aparato de extracción de gases. Antes de la llegada del mismo se intercala un filtro higroscópico y bacteriológico.

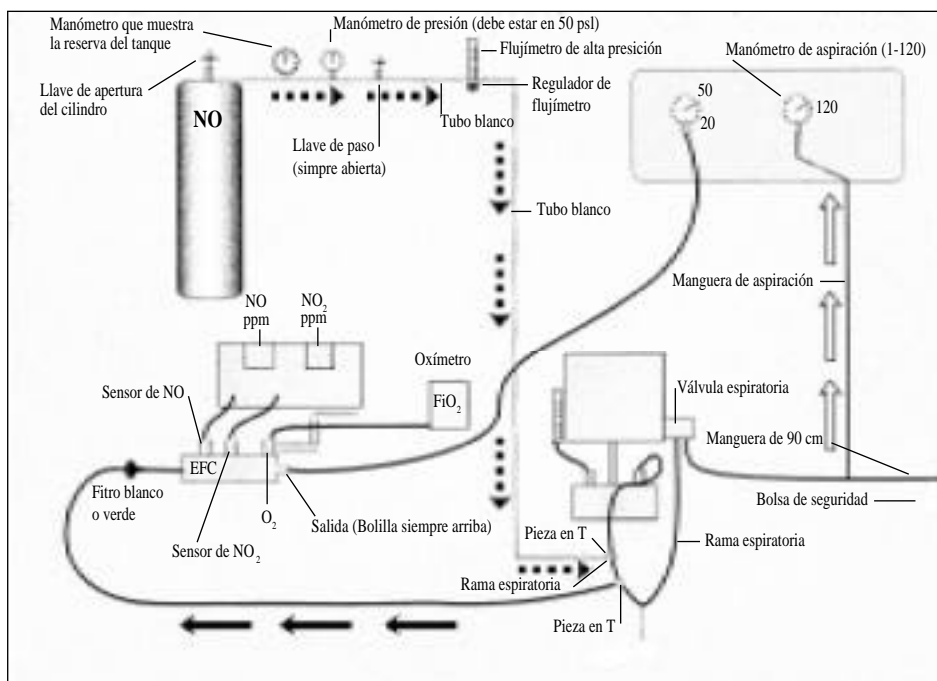
El EFC (Controlador del Flujo Externo del PULMONOX II) tiene tres entradas, una para el sensor de NO, otra para el sensor de NO<sub>2</sub> y una tercera para el sensor del oxímetro que monitorea la FiO<sub>2</sub> que recibe el paciente. Es muy importante verificar que el circuito de llegada al EFC no tenga agua, dado que la humedad puede alterar la medición de las celdas electroquímicas. El sistema de extracción está conectado por un lado al analizador de celdas electroquímicas (PULMONOX II) que mide las concentraciones de los gases administrados y por otro a la aspiración central a través de una tubuladura.

La aguja de dicho manómetro de aspiración debe marcar aproximadamente 30 mmHg (nivel bajo de aspiración).

*Sistema de aspiración de gases*

El sistema de aspiración de gases asegura la salida del NO del circuito del respirador sin contaminar el aire ambiental. El NO y el NO<sub>2</sub> espirado del paciente circulan por la rama espiratoria hasta la válvula espiratoria. De la misma se conecta, a través de la válvula negra, a un circuito tubular que posee una bolsa de anestesia y una válvula unidireccional. Antes de la bolsa, hay una conexión en T que a su vez se conecta a una manguera de aspiración que finaliza en un segundo manómetro de aspiración central cuya aguja debe estar en >120 mmHg (nivel alto de aspiración).

La bolsa de anestesia sirve como indicador visual para asegurar que la aspiración central funciona correctamente. Si la misma no fuera efectiva, la bolsa comenzará a inflarse, aumentando su tamaño. A continuación de la bolsa, debe haber una manguera de por lo menos 90 cm de largo.



**Figura 1:** Sistema de administración de NO.

## Protocolo de administración de NO

### Condiciones previas

Todos los pacientes recibirán el tratamiento convencional de la HTP según el médico tratante. Se sugiere evaluar, previo a la administración de NO, las siguientes items:

#### a) Prevención

1. Sedación y analgesia adecuadas.
2. Hiperventilación y/o administración de bicarbonato para lograr un pH > 7.50.
3. Reducir al mínimo necesario el número y tiempo de las aspiraciones del TET.
4. Mejorar el volumen minuto.
5. Evitar la poliglobulia.
6. Mantener el medio interno normal, excepto en lo explicado en el punto 2.
7. Mantener la oxigenación por encima de 90/95% de saturación evitando la sobredistensión pulmonar, optimizando el PEEP y titulando el volumen tidal con una FiO<sub>2</sub> menor de 0.65 después de 24 hs de FiO<sub>2</sub> al 100%.
8. Satúrometría permanente sobre todo durante las aspiraciones.

#### b) Tratamiento

Uso preferencial de drogas inotrópicas con acción vasodilatadora pulmonar (amrinona, isoproterenol) o vasodilatadores arteriales y venosos (nitroprusiato de Na, nitroglicerina).

#### c) Descartar diagnósticos diferenciales

Todo paciente deberá tener una evaluación cardiológica y una ecocardiografía previa a la administración de NO, dirigida a evaluar el grado de HTP, defecto residual, obstrucción venosa pulmonar, hipertensión pulmonar primaria, función ventricular, taponamiento cardíaco u otra condición cardiológica que limite o contraindique el uso de NO.

### Dosis inicial de NO

Todos los pacientes recibirán NO a una dosis inicial de 20 ppm por 15 minutos. Se extraerán muestras de gases en sangre arterial (EAB) inmediatamente antes y 15 minutos después de la administración del gas. Se registrarán en forma simultánea la TA sistólica, diastólica y media, PVC, evidencia clínica de bajo volumen minuto y/o HTP, y en los pacientes que cuenten con ello, medición de presión arterial pulmonar.

A los fines de definir la respuesta a la administración del NO se debe diferenciar la variación de la presión pulmonar y la variación de la PaO<sub>2</sub>.

#### a) Respuesta sobre la HTP pulmonar

Favorable: La disminución de la presión arterial pulmonar a cifras < del 50% de la presión arterial

sistémica, una disminución del gradiente transpulmonar a menos de 15 mmHg (o de 10 mmHg en pacientes con fenestración) y/o resolución clínica de la crisis. Sin Respuesta. Respuesta parcial: modificación de los valores y/o mejoría clínica sin llegar a configurar una respuesta favorable.

#### b) Respuesta sobre la oxigenación arterial

Tipo de respuesta	PaO <sub>2</sub> previa menor de 55 mmHg.	PaO <sub>2</sub> previa mayor de 55 mmHg.
Respuesta completa	aumento a más de 55 mmHg.	aumento >20 mmHg
Respuesta parcial		aumento entre 10 y 20 mmHg
Sin respuesta	aumento a menos de 55 mmHg	aumento < de 10 mmHg

Una vez alcanzada la dosis de respuesta se deberá mantener la misma por un período 12 a 24 hs como mínimo.

En caso de falta de respuesta completa a la dosis inicial de 20 ppm, o que se observe una respuesta parcial sobre la oxigenación, las presiones pulmonares y/o el aspecto clínico, se aumentará progresivamente las dosis de NO en 10 ppm cada 15' hasta 80 ppm. Se considerará fracaso del tratamiento la falta de respuesta a dosis máximas de 80 ppm durante 6 horas de administración, en cuyo caso se deberá retirar el NO.

Se debe considerar el NO como responsable del deterioro hemodinámico expresado como hipotensión arterial sistémica y/o disminución del gasto cardíaco sólo luego de haber descartado otras posibles causas.

Pueden realizarse dos intentos más de tratamiento, separados por un intervalo de 6 horas, antes de aceptar que un paciente es no reponedor en forma definitiva.

### Identificación de la dosis de mantenimiento

Pasadas las primeras 12-24 horas de la respuesta inicial favorable se realizarán descensos graduales (Por ejemplo: de 30 ppm descender a 20, 10 y luego 5 ppm con intervalos mínimos de una hora) de la dosis hasta 5 ppm o la menor dosis que provea la mejor PaO<sub>2</sub>, las menores presiones pulmonares, junto con la mejor oxigenación y/o aspecto clínico, siendo ésta la dosis de mantenimiento o dosis óptima.

### Retiro del NO

Una vez que se ha establecido la dosis óptima de NO y mantenido por un lapso no menor de 24-48 hs, si el paciente se encuentra estable, y teniendo en cuenta diversos factores como la evolución natural de la enfermedad, la indicación de NO (prevención de crisis de HTP, tratamiento, etc), el grado de respuesta inicial y posterior, la labilidad a

procedimientos, los estudios complementarios (ecocardiografía), etc., se deberá intentar retirar el NO, a fin de determinar la real necesidad de continuar con este tratamiento. Previo registro de mediciones de las variables a controlar, se procederá a disminuir gradualmente la dosis de NO, a fin de evitar o reducir el efecto "rebote" inducido por la brusca retirada del NO:

- Si el paciente recibe más de 5 ppm y está hemodinámicamente estable, si la PaO<sub>2</sub> es >60 y la FiO<sub>2</sub> <05 por 12 horas, o la presión pulmonar medida o estimada es menor del 50% de la sistémica, se deberá reducir al 50% de la dosis previa cada 30 minutos hasta 5 ppm.
- Con dosis de 5 ppm, si se mantiene la misma oxigenación, presiones pulmonares y/o estabilidad clínica, reducir gradualmente (cada 60 minutos) el NO inhalado desde 5 ppm a 0 ppm, hasta retirar.

#### *Fenómeno de "rebote"*

Es un síndrome clínico de hipertensión pulmonar que puede presentarse al retirar el NO inhalado, generado por la disminución transitoria de la producción de NO endógeno, usualmente secundaria a la administración prolongada de NO (varios días).

Con el fin de atenuarlo se puede aumentar transitoriamente la FiO<sub>2</sub>, asegurando una adecuada sedación, oxigenación, ventilación y estabilidad hemodinámica, y luego retirar el NO absolutamente. Se deberá volver a la dosis necesaria para revertirlo si el paciente presenta hipertensión pulmonar, deterioro clínico o gasométrico compatible con el síndrome de HTP durante el retiro del NO, por un período de 4 a 6 horas si el paciente lo tolera. Se pueden tomar como referencia los valores de aumento de >20% de FiO<sub>2</sub> o >20% PAP en relación al basal con NO o requerimientos de más de 0.60 de FiO<sub>2</sub> con >6 de PEEP para mantener una saturación arterial >90%. En pacientes con cardiopatía cianótica o shunt de derecha a izquierda a nivel extrapulmonar (Por ej., Fenestración en el Fontan, CIA en cirugía correctora de Tronco arterioso, parche fenestrado de CIV en Fallot, etc) se pueden aceptar valores de saturación arterial >85.

#### **Controles a realizar durante la administración de NO**

En todos los pacientes se realizarán controles de signos vitales cada 6 horas como mínimo y cada 15 minutos de modificadas las dosis administradas de NO y NO<sub>2</sub>.

#### **Monitoreo continuo o intermitente de NO**

Se extraerán los gases del circuito del respirador con el fin de monitorear con el Pulmonox la concentración de NO, NO<sub>2</sub> y la FiO<sub>2</sub> administrados al paciente. En caso de haber un solo niño con NO

inhalado, el monitoreo se hará en forma permanente. En caso de haber más de un paciente, el control se hará en forma intermitente, por lo menos una vez cada 6 horas, del circuito paciente y del ambiente.

Tener en cuenta que la dosis de NO administrada en pacientes sin monitoreo continuo solo podrá calcularse mediante el control del flujo correspondiente al NO y del flujo del respirado. Recordar que si cualquiera de estos dos flujos varía también se modificará la dosis de NO que recibe el paciente.

#### **Metahemoglobinemia**

Se medirá cada 6 hs el primer día, cada 12 hs el segundo y luego, si se mantiene estable la administración de NO, cada 12 horas o a las 2 hs de aumentada la dosis. Si la metahemoglobinemia (Mthg) supera el 5%, se deberá disminuir el NO a la mitad independientemente de la fase del tratamiento. Si superara el 10 %, se deberá retirar el NO y administrar Azul de Metileno al 1%, a una dosis inicial de 1 ml/kg/dosis EV en pacientes mayores de 30 días y Vitamina C (Acido ascórbico) 50 mg EV en los menores de 30 días. En todos los casos se deberá controlar posteriormente cada 30 minutos los niveles de Mthb hasta alcanzar valores inferiores al 5 %.

Se puede considerar en los casos graves la administración de dosis adicionales de 500 mg EV de Vitamina C, transfusión de sangre y eventualmente sangría - transfusión.

#### **Falta de respuesta a la administración de NO**

Pueden ser probables causas de la respuesta variable a la administración de NO, o disminución de los efectos:

##### *a) Disminución de la oferta de NO.*

- Por pobre volumen de insuflación pulmonar.
- Por dosis insuficiente de NO.
- Por dosis excesivas de NO (Efecto "paradojal" con pérdida de la selectividad en severa enfermedad pulmonar o toxicidad relacionada con el NO y derivados).

##### *b) Estructura vascular pulmonar anormal.*

- Lesión de los vasos secundaria a la HTP (hipertrofia de la media y engrosamiento de la adventicia) con pobre difusión del NO y/o restricción mecánica de los vasos.
- Lesiones pulmonares congénitas (displasia pulmonar, hipoplasia pulmonar, enfermedad venooclusiva, linfangiectasia, etc).
- Cardiopatía congénita no o subdiagnosticada (CIA, ATRV, AP, CIV residual, etc).
- Disfunción miocárdica. (Por sepsis, isquemia, hipoxia, etc). El NO no mejora la función ventricular, y puede aumentar peligrosamente la postcarga de un VI desfalleciente o con poca com-

- pliance, aumentando el edema pulmonar y disminuyendo paradójicamente la oxigenación.
- En pacientes con estenosis mitral o aurícula izquierda pequeña y no complaciente (por ejemplo, anomalía total de retorno venoso pulmonar), la vasodilatación pulmonar podría generar, a través de un aumento del retorno venoso pulmonar, una sobrecarga relativa de las cavidades izquierdas e hipertensión pulmonar secundaria.
  - Hipotensión sistémica. La relación entre las presiones sistémicas y pulmonares no varía o desmejora pero a expensas de una disminución de la presión arterial sistémica.

### CONDICIONES DE RIESGO-TOXICIDAD

Los riesgos tóxicos del NO inhalado, tanto para los pacientes como para el personal de la salud que se expone al mismo, consisten en la formación de metahemoglobinemia y de NO<sub>2</sub> (dióxido de nitrógeno), si bien en términos de importancia para el paciente puede ser prioritario evitar la suspensión brusca de NO.

Para disminuir el riesgo al paciente se debe:

#### 1) Evitar la suspensión brusca y/o inadvertida de NO.

Puede producir por efecto rebote o dependencia al NO crisis de HTP, hipoxemia severa, claudicación de ventrículo derecho e inclusive Paro Cardiorrespiratorio. Por ello se debería a) tener siempre disponible y próximo al paciente un tanque de recambio de NO; b) disponer de una bolsa de resucitación y máscara apropiada, con fuente de NO para los procedimientos de eventual desconexión, extubación y/o aspiración del TET (para no interrumpir la administración del gas durante las aspiraciones sugerimos la utilización de un sistema cerrado estéril de aspiración tipo Trachare); c) un sistema portátil calibrado, para administrar NO durante el transporte.

#### 2) Evitar la injuria pulmonar mediada por el NO y sus derivados.

El NO es oxidado a NO<sub>2</sub> (dióxido de nitrógeno) en presencia de O<sub>2</sub>. El NO<sub>2</sub>, a su vez, en presencia de agua se transforma en ácido nítrico, ácido nitroso y otros subproductos. Estos ácidos pueden provocar daños en las proteínas tisulares, provocando en el pulmón aumento del edema intersticial, y en consecuencia, disminución de la compliance, aumento del shunt intrapulmonar, hemorragia pulmonar e hipoxemia. Se debe disminuir al máximo el tiempo de contacto entre ambos, pero permitiendo una mezcla adecuada, colocando preferentemente el ingreso al circuito inspiratorio aproximadamente a 25 -30 cm del TET. Se desconocen los niveles seguros de NO<sub>2</sub> en el grupo de pacientes con enfermedades vasculares y/o parenquimatosas pulmonares, aunque se recomienda no superar las 3 ppm,

y en aquellos pacientes con rangos mayores de 3 ppm, monitorear cuidadosamente los niveles de NO<sub>2</sub>, la administración de NO, la posibilidad de disminuir el O<sub>2</sub>, el tiempo de contacto de NO con el O<sub>2</sub> o reducir el NO<sub>2</sub> ofrecido al paciente con el agregado de filtros de cal sodada en el sistema.

En caso de superar los 5 ppm se debe disminuir la dosis de NO hasta lograr valores de NO<sub>2</sub> menores de 5 ppm. (Al parecer, existe un consenso general de aceptar los valores del CDC de toxicidad ambiental como límite superior del NO<sub>2</sub>, 5 ppm.)

Se ha aceptado como dosis máximas seguras de inhalación en el medio ambiente de trabajo 25 ppm de NO y 5 ppm de NO<sub>2</sub> por 8 horas. Por todo ello se sugiere utilizar las menores dosis de NO que tengan efecto terapéutico útil y una vez lograda la estabilidad clínica, titular regularmente, cada 24 o 48 horas, la necesidad de NO para disminuir al máximo el tiempo de exposición necesario. Se aceptan como niveles máximos de NO 80 ppm, por encima de los cuales no se han conseguido respuestas favorables y aumentan además, los riesgos de toxicidad del NO y derivados. Hasta el momento, no se ha demostrado que las dosis recomendadas en la práctica clínica impliquen riesgo de toxicidad en el medio ambiente.

#### 3) Evitar intoxicación por metahemoglobinemia.

Asegurar dosajes periódicos de metahemoglobinemia durante la administración de NO sobre todo luego de aumentar la dosis.

#### 4) Evitar la administración de mezcla hipóxica.

Se debe controlar la FiO<sub>2</sub> administrada al paciente, próxima al TET preferentemente, pues los gases de NO balanceados en N puro pueden generar mezclas hipóxicas, especialmente cuando se administran a altas dosis, lo cual puede ser de riesgo en pacientes con hipoxemia refractaria. Esto es particularmente importante en pacientes con crisis de HTP y saturación marginal, donde la administración de altas dosis de NO con tanques de baja concentración (300 ppm, por ej.) puede disminuir en más de 10 puntos la FiO<sub>2</sub>. En este caso se debería elegir un tanque de mayor concentración o disminuir la dosis de NO.

Ecuaciones para calcular el descenso de la FiO<sub>2</sub>:

$$\begin{aligned} \text{a) Estimación del Flujo deseado de NO} &= \\ &= \frac{\text{Flujo de respirador} \times \text{Concentración deseada de NO (ppm)}}{\text{Concentración de NO en el Tanque (ppm)}} \end{aligned}$$

$$\text{Ejemplo: } \frac{10 \text{ lpm} \times 80 \text{ ppm}}{300 \text{ ppm}} = 2.6 \text{ lpm.}$$

$$\text{b) FiO}_2 \text{ estimada} = \frac{\text{Flujo deseado de NO}}{\text{Flujo total}} \times 100$$

$$\text{Ejemplo: } \frac{2.6}{10} = 0.26 \times 100 = 26\% \text{ de disminución de la FiO}_2 \text{ inicial}$$

**ANEXO 1**

**BOLSA DE RESUCITACION Y DOSIS DE NO.**

**Ambu adulto: Tanque de NO: 300 ppm. Flujo de O2: 10 LPM.**

Flujómetro	PPM
0,3	5
0,6	10
0,9	20
1,2	32

**Ambu adulto: Tanque de NO: 1000 ppm. Flujo de O2: 10 LPM.**

Flujómetro	PPM
0,1	5
0,25	10
0,5	20
1	40
DM	50

**Ambu pediátrico: Tanque de NO: 1000 ppm. Flujo de O2: 10 LPM.  
(Válvula de Pop Off cerrada)**

Flujómetro	PPM
0,1	5
0,2	10
0,44	20
0,8	40
DM	60

DM: Dosis máxima

**BIBLIOGRAFIA**

- Frostell C, Fratacci M, Wain J et al: Inhaled nitric Oxide. A selective pulmonary vasodilatador reversing hipoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991;83:2038-2047.
- Rossaint R, Flake KJ, López F et al: Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328:399-405.
- Wessel D, Adatia I, Thompson J et al: Inhaled nitric oxide (NO) for the treatment of pulmonary hypertension before and after by-pass (CPB). *Circul* 1992;86 (S): 3088.
- Allman KG, Young JD, Stevens JE et al: Nitric oxide treatment for fulminant pulmonary hypertension. *Arch Dis Child* 1993;69:449-450.
- Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Tuan Dinh-Xuan A et al: Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991;338: 1173-1174.
- Roberts JD: Inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary artery hypertension in the newborn and infant. *Crit Car Med* 1993;21 (9):S374-376.
- Bouchet M, Renaudin MH, Mercier JC, et al: Safety requirement for use of inhaled nitric oxide in neonates. *Lancet* 1993; 341: 968-969.
- Kinsella JP, Neish SR, Ivy DD et al: 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.
- Girard C, Neidecker J, Laroux MC et al: Inhaled nitric oxide in pulmonary hypertension after total repair of total anomalous pulmonary return. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:369.
- Haydar A, Mauriat P, Povard P: Inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertension in patients with congenital heart defects. *Lancet* 1992;340: 1545.
- Roberts JD, Lang P, Bigatello LM et al: Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993;87(2):447-453.
- Selledén H, Winberg P, Gustafsson LE et al: Inhalation of nitric oxide reduced pulmonary hypertension after cardiac surgery in a 3.2 kg infant. *Anesthesiology* 1993;78(3): 413-416.
- Berner M, Beghetti M, Ricou B et al: Relief of severe pulmonary hypertension after closure of a large ventricular defect using low dose inhaled nitric oxide. *Intensive Care Med*, 1993;19:75-77.
- Girard C, Lehot J, Pannetier J et al: Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology* 1992;77:880-883.
- Adatia I, Lillehei C, Arnold JH et al: Inhaled nitric oxide in the treatment of postoperative graft dysfunction after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1311-1318.
- Wessel D, Adatia I, Thompson J E, Hickey P: Delivery and monitoring of inhaled nitric oxide in patients with pulmonary hypertension. *Crit Car Med* 1994; 22: 930-938.
- Abman SH: Inhaled nitric oxide therapy in neonatal and pediatric cardiorespiratory disease. In *Intensive Care in Childhood*. D. Titjboel & E. van der Voort Eds. Ed. Springer. Berlin Heilderberg. 1996;322-336.
- Miyasaka K et al: A safe clinical system of nitric oxide inhalation therapy for pediatric patients. *Ped Pulmonol* 1996; 22:174-181.
- Miller OI, Clermajer DS, Deanfield, JE, Macrae DJ. Guidelines for the safe administration of inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child* 1994; 70: F47-F49.
- Day RW, Guarin M, Lynch JM, Verann DD, Dean JM: Inhaled nitric oxide in children with severe lung disease: Results of acute and prolonged therapy with two concentrations. *Crit Care Med* 1996; 24: 215-221.
- Goldman AP, Delius RE, Deanfield JE, Miller OI, de Leval MR, Sigaston PE, Macrae DJ. Pharmacological control of pulmonary blood flow with inhaled nitric oxide after the fenestrated fontan operation. *Circulation*. 1996;94 [suppl II]: II-44-II-48.
- CDC Recommendations Occupational Safety and Health Standard. *MMWR* 1988;37, suppl S-7:21.