



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: USO TERAPÉUTICO DEL ÓXIDO
NÍTRICO EN UNIDADES DE
HOSPITALIZACIÓN PEDIÁTRICAS**

Autor: SOFÍA OCAÑA FERNÁNDEZ

Fecha: 22-07-2020

Tutor: MARÍA JESÚS JIMÉNEZ CEREZO

ÍNDICE

1	RESUMEN	3
2	INTRODUCCIÓN.....	3
3	OBJETIVO.....	4
4	MATERIAL Y MÉTODOS	4
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
5.1	GASES MEDICINALES	5
5.2	ORIGEN DEL NO	7
5.3	BIOSÍNTESIS DEL NO	8
5.4	MECANISMO DE ACCIÓN DEL iNO.....	9
5.5	USO CLÍNICO DEL iNO	9
5.6	EFICACIA DEL iNO	10
5.7	TOXICIDAD DEL iNO	13
5.8	POSOLOGÍA DEL iNO.....	15
5.9	FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DEL iNO	15
6	CONCLUSIÓN	17
7	BIBLIOGRAFÍA.....	17

1 RESUMEN

El óxido nítrico (NO) es un gas que se conoce como contaminante atmosférico desde hace bastante tiempo, pero no es hasta finales del siglo pasado cuando se empieza a estudiar su importancia en el organismo humano. El siglo XXI comienza con la aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) del óxido nítrico inhalado para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica en neonatos. Este gas puede ser sintetizado en nuestro organismo a través de L-Arginina, calmodulina y otros cofactores, interviniendo en numerosos procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Actualmente, se considera un gas medicamento administrado por inhalación y es utilizado en unidades de hospitalización pediátricas. Como gas medicamento, requiere una detallada identificación mediante el etiquetado y una correcta utilización ya que su uso supone algunos riesgos. Actúa como vasodilatador selectivo pulmonar y mejora la insuficiencia respiratoria hipoxémica, lo que le convierte en una terapia perfecta para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en el recién nacido.

Palabras clave: óxido nítrico, óxido nítrico inhalado, neonato, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, gas medicinal.

ABSTRACT

Nitric oxide (NO) is a gas that has been known as an atmospheric pollutant for quite some time, but it was not until the end of the last century when its importance in the human organism began to be studied. The 21st century begins with the Food and Drug Administration (FDA) approval of inhaled nitric oxide therapy for the treatment of hypoxemic respiratory failure in neonates. This gas can be synthesized in our organism through L-Arginine, calmodulin and other cofactors, intervening in numerous physiological and pathophysiological processes. Currently, it is considered an inhalation-administered drug gas and is used in pediatric hospital units. As a medical gas, it requires detailed identification through labeling and correct use, since its use involves some risks. It acts as a selective pulmonary vasodilator and improves hypoxemic respiratory failure, making it an optimal therapy for the treatment of pulmonary hypertension in the newborn.

Keywords: *nitric oxide, inhaled nitric oxide, persistent pulmonary hypertension of the newborn, medical gas.*

2 INTRODUCCIÓN

Los gases medicinales se definen en el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente como: “el gas o mezcla de gases destinado a entrar en contacto directo con el organismo humano y que, actuando principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, se presente dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias. Se consideran gases medicinales los utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico <<in vivo>> o para conservar y transportar órganos, tejidos y células destinados al trasplante, siempre que estén en contacto con ellos”.¹

Dentro de los gases medicinales, podemos encontrarnos gases medicinales medicamentos y gases medicinales productos sanitarios. Ambos pueden usarse para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar una enfermedad, pero sólo los gases medicinales ejercen su acción por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos. Los gases medicinales productos sanitarios no pueden ejercer estas últimas acciones, pero sí pueden contribuir a ellas. ¹

El óxido nítrico inhalado (iNO) es considerado un gas medicamento. Este actúa reduciendo la presión arterial pulmonar y mejorando la relación ventilación-perfusión al actuar como un vasodilatador selectivo pulmonar.² Es una terapia óptima para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en el recién nacido. Este gas es el único aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) como vasodilatador pulmonar y es uno de los pocos agentes terapéuticos aprobados para su uso en neonatos a través de investigaciones clínicas. ³

Una de las principales funciones del óxido nítrico (NO) en el pulmón es la regulación del tono vascular pulmonar, causando una vasodilatación potente y selectiva. Eso es lo que llevó a su aprobación por la FDA para el uso de iNO como vasodilatador pulmonar en recién nacidos a término y a corto plazo (más de 34 semanas de gestación) con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada con evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar. ⁴

3 OBJETIVO

El objetivo de este trabajo consiste en la descripción mediante la revisión bibliográfica del uso clínico del óxido nítrico inhalado en neonatos. A su vez, se detallará el mecanismo de acción, la eficacia, toxicidad, posología y formas de administración de este gas.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo de fin de grado se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de información basada en diversos artículos científicos publicados en los últimos años obtenidos de bases de datos como *PubMed, MedLine, Uptodate, Vademecum, CIMA, Science direct, Pediamecum...*, libros y páginas web relacionadas con el tema del trabajo. Los documentos utilizados para realizar este trabajo han sido publicados mayoritariamente en los últimos 5 años.

Las citas bibliográficas se han realizado siguiendo las normas de citación del estilo Vancouver.

Para la búsqueda de información se han utilizado las siguientes palabras: óxido nítrico, óxido nítrico inhalado, neonato, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, INOmax, VasoKINOX, gas medicinal.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 GASES MEDICINALES

Los gases medicinales utilizados en el ámbito hospitalario se pueden dispensar en distintos formatos. El tipo de suministro se acordará entre el centro hospitalario y el proveedor de fases y dependerá de la característica del gas a usar, de la cantidad consumida por el centro sanitario, de la logística del suministro del producto y de la disponibilidad de espacios y accesos en el centro sanitario. Los tipos de suministro que nos podemos encontrar son los siguientes:

- Gases comprimidos y gases licuados a temperatura ambiente: son suministrados al paciente directamente desde la botella.
- Gases licuados como líquidos criogénicos: son suministrados a través de la red de distribución del hospital.
- Gases producidos en el propio centro sanitario: son suministrados a través de la red de distribución hasta los distintos puntos de uso. ¹

El óxido nítrico medicinal, es suministrado en forma de botella o bloques de botellas, comprimido o licuado a temperatura ambiente, y están regulados en el Real Decreto 2060/2008 en cuanto a las supervisiones periódicas, identificación de dichas botellas y tipos de conexión entre distintos grifos, encontrando diferentes tamaños y materiales. Todos los gases medicamento deberán ser suministrados dentro de unos formatos con tamaño autorizado. Los bloques de botellas agrupan botellas de unos 40 o 50 litros de capacidad, interconectadas entre sí constituyendo un único envase. El número de botellas es variable, suelen ser agrupaciones de 16-18 botellas. ¹

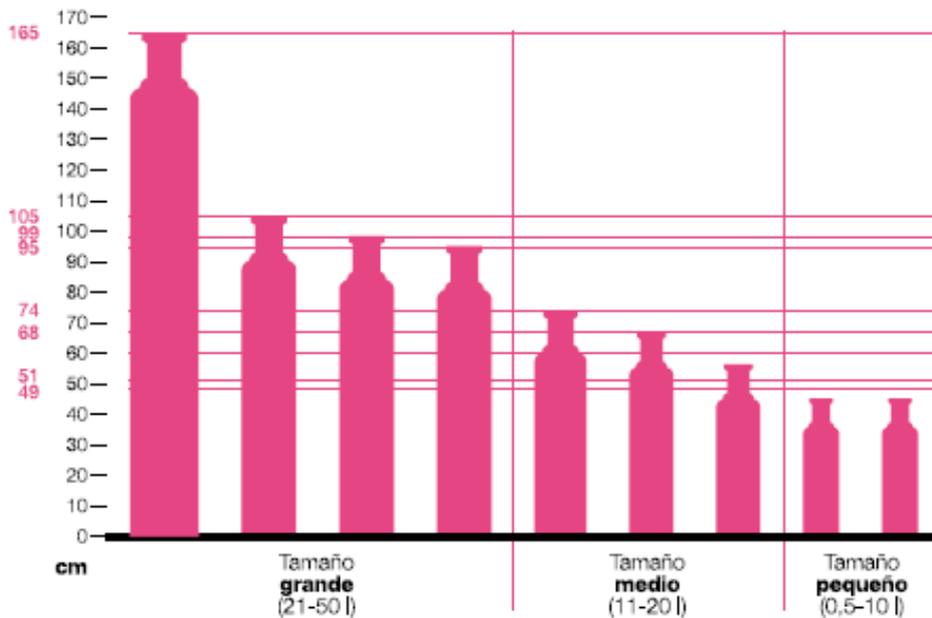


Figura 1: Tamaño de las botellas de gases. ¹

Las botellas tienen que estar identificadas de tal manera que el usuario sea capaz de distinguir claramente la denominación del gas, los riesgos asociados, el fabricante y los usos. Estas se encuentran coloreadas mediante un código para poder distinguir el gas que contiene, en el caso del óxido nítrico medicinal, de color azul turquesa y blanco.¹

Tipo de Gas	Colores (Ojiva/cuerpo)	Imagen
Oxígeno (ME)	Blanco / Blanco	
Aire (ME)	Blanco con franjas negras / Blanco	
Óxido Nitroso / Protóxido de Nitrógeno (ME)	Azul oscuro / Blanco	
Óxido Nítrico (ME)	Azul turquesa / Blanco	
Mezcla de Óxido nítrico con Oxígeno 50% (ME)	Blanco y Azul oscuro / Blanco	
Helio (ME)	Marrón / Blanco	
Dióxido de carbono (PS)	Gris	

ME: Medicamento. PS: Producto Sanitario.

Figura 2: Identificación de colores de las botellas de gases medicinales.¹

Los gases medicinales son considerados mercancías peligrosas y deben llevar:

- Etiquetado como medicamento o producto sanitario, en el que se debe indicar:
 - Etiqueta de llenado donde aparezca lote y caducidad e identificación del laboratorio fabricante.
 - Prospecto en el caso de los medicamentos.
 - En el caso de Productos Sanitarios las Instrucciones de Funcionamiento para el usuario (I.F.U.).
- Etiqueta de seguridad, en la que se deberá indicar:
 - Denominación del gas.
 - Símbolo de riesgo, clase y N^o UN. (ADR).
 - Frase de riesgo.
 - Frase de seguridad.
 - Fabricante del gas.

En el caso del óxido nítrico, se puede producir un riesgo de presión, al ser un gas comprimido, y un riesgo de intoxicación, al ser un gas tóxico. Al suministrarse en envases de acero al carbono y de aluminio, que pueden alcanzar pesos superiores a 100 kg, y en la manipulación pueden aparecer riesgos de caída de estos envases y sus consecuencias, debido al elevado peso de la carga. Por tanto, en las fichas de seguridad de cada gas, se indicarán particularidades y propiedades para su uso más adecuado. ¹

Pictograma	Significado
	Gas comprimido
	Gas comburente
	Gas inflamable
	Gas Tóxico
	Gas corrosivo

Figura 3: Pictogramas ADR (Acuerdo Europeo sobre Transporte Internacional de Mercancías Peligrosas por Carretera). ¹

5.2 ORIGEN DEL NO

El interés en este gas comenzó en 1980 cuando Furchgott y Zadawwaski investigaron el efecto relajante de la acetilcolina en el músculo liso arterial y el requisito del endotelio vascular para que la acetilcolina produzca dicho efecto. Propusieron que la acetilcolina estimulaba la formación de una sustancia en la célula endotelial que causaba relajación del músculo liso. Lo denominaron el “factor relajante derivado del endotelio” (EDRF). Ferrige, Palmer y Moncada identificaron en 1987 al factor relajante derivado del endotelio como NO.⁵ Posteriormente, tres científicos norteamericanos, Robert Furchgott, Louis J. Ignarro y Ferid Murad identificaron de forma independiente la molécula simple de NO como EDRF y obtuvieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología. Poco después, las investigaciones clínicas y animales revelaron que el iNO era un vasodilatador específico de los pulmones.⁶

Antes de estas observaciones, el NO se conocía principalmente como un contaminante atmosférico generado durante los procesos de combustión. En la atmósfera, en presencia de

oxígeno, reacciona para formar dióxido de nitrógeno (NO₂). Tanto el NO como el NO₂ son contaminantes del aire y contribuyen a la formación del *smog*. El término *smog* está formado por los términos anglosajones *smoke* (humo) y *fog* (niebla) y hace referencia a una combinación de humo, niebla y diversas partículas que se encuentran en la atmósfera en lugares con altos índices de contaminación que llega a provocar graves problemas de salud.⁷

5.3 BIOSÍNTESIS DEL NO

En el organismo humano, el NO es un gas liberado por la conversión de L-Arginina en L-Citrulina, requiriendo también la disposición de calmodulina y de cofactores. Los cofactores que intervienen son flavin mononucleótido (FMN) , flavin adenina dinucleótido (FAD), tetrahidrobiopterina y NADPH.⁸

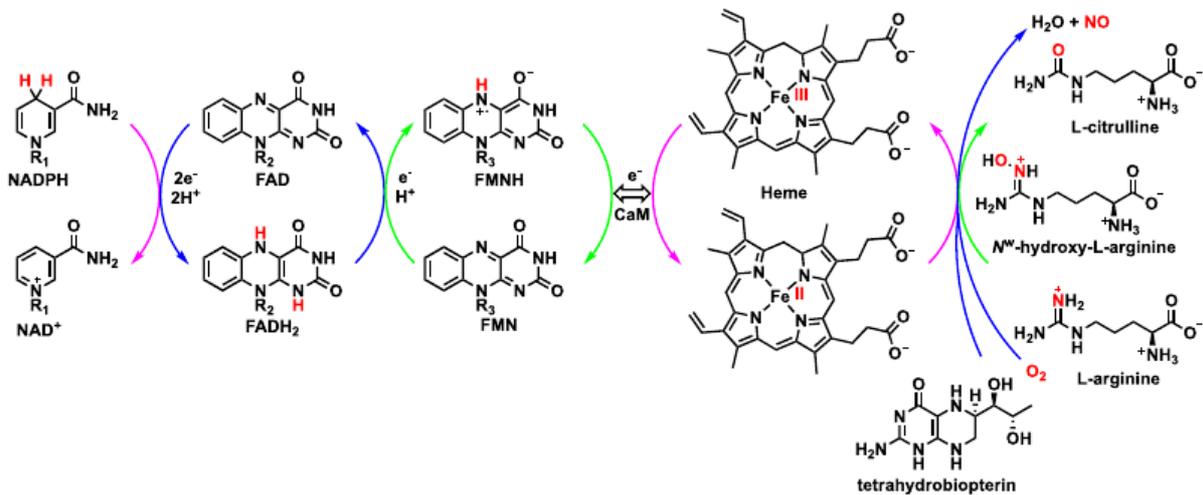


Figura 4: Esquema de síntesis del NO⁸

La reacción es catalizada por la óxido nítrico sintetasa (NOS). Cuando la calmodulina está presente, el NADPH dona electrones que son transportados por el FAD y FMN hasta el grupo hemo. Entonces, la L-arginina se transforma en N-hidroxi-L-arginina y después en NO y L-citrulina.⁸ El óxido nítrico difunde hacia las células subyacentes y activa la guanilato ciclasa (GC), esto produce el aumento intracelular de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), mediador de los efectos fisiológicos⁹, que serán comentados posteriormente.

Dentro de los sistemas biológicos, la enzima óxido nítrico sintasa facilita la producción de NO. En los mamíferos existen diferentes isoformas de NOS: endotelial, neuronal e inducible. La forma endotelial es importante para regular el tono del músculo liso vascular; la neuronal produce NO para actuar como neurotransmisor difusible; y la forma inducible genera grandes cantidades de NO, que dependiendo de las circunstancias puede ser protectora o patológica. Por tanto, la molécula de NO puede desempeñar funciones en el organismo de protección, regulación o toxicidad.¹⁰

5.4 MECANISMO DE ACCIÓN DEL iNO

El NO es una molécula pequeña y lipófila que atraviesa fácilmente las membranas celulares y entra en la célula adyacente del músculo liso vascular. En esta célula activa la guanilato ciclasa soluble (sGC) y se produce un aumento de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc)³. En el endotelio vascular pulmonar, este aumento, inhibe la entrada de calcio extracelular e impide la liberación del intracelular, inhibiendo la vasoconstricción y favoreciendo la vasodilatación.¹¹ Debido a la disminución de los niveles de calcio intracelular, el GMP cíclico regula el tono vascular, la fibrosis, la proliferación y la inflamación.

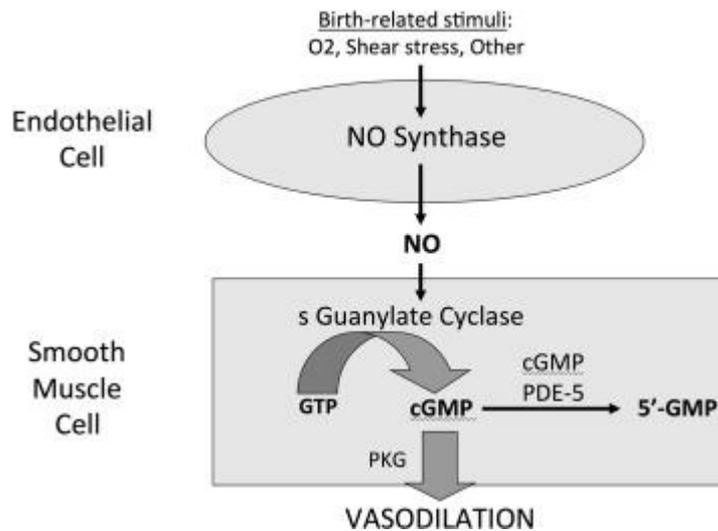


Figura 5: Vía NO-GMPc para el inicio de la vasodilatación pulmonar.¹⁰

El NO, al ser un gas, presenta la forma ideal de administrar un vasodilatador terapéutico al órgano diana, los vasos sanguíneos del pulmón, evitando así la hipotensión sistémica ya que su vida media es corta. La administración debe hacerse a la mínima concentración en la que se consiga el efecto deseado para disminuir la presión pulmonar y así se disminuye el índice de oxigenación (IO), la diferencia arterio-alveolar, la presión arterial de oxígeno y la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea, además de mejorar el pronóstico neurológico.¹²

El NO también mejora el efecto vasodilatador específico pulmonar ya que tiene alta afinidad por las hemoproteínas. Debido a esto, cualquier exceso de iNO que se entregue al pulmón y llegue al torrente sanguíneo, se une rápidamente a la hemoglobina, eliminando el potencial de vasodilatación sistémica y permitiendo que el iNO sea un vasodilatador pulmonar específico. Sin embargo, la unión a las hemoproteínas produce metahemoglobina, un subproducto potencialmente tóxico del uso de iNO.³

5.5 USO CLÍNICO DEL iNO

El óxido nítrico inhalado es un medicamento de uso hospitalario y precisa de prescripción médica. Está aprobado para el uso en neonatos con más de 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de

hipertensión pulmonar, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea. Su uso está limitado a unidades de hospitalización de neonatos con formación suficiente en el uso de los sistemas de suministro y administración de óxido nítrico.¹³⁻¹⁴

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) es el resultado de un fracaso o de una mala adaptación circulatoria al nacer. Se caracteriza clínicamente por una insuficiencia respiratoria hipoxémica (HRF) y una cianosis generalizada por la elevación sostenida de la resistencia vascular pulmonar y una resistencia vascular sistémica normal o baja. Debido a ello, se produce un aumento en la presión en la aurícula derecha, se eleva la presión de llenado diastólico del ventrículo derecho y el retorno venoso pulmonar disminuye.⁵ La PPHN implica el fracaso de la adaptación extrauterina y la elevación continua de la resistencia vascular pulmonar, asociada con altos riesgos de mortalidad y morbilidad. En medicina perinatal, el iNO se estudió inicialmente por sus efectos vasodilatadores pulmonares en lactantes con hipertensión pulmonar y desde entonces se ha convertido en una modalidad de tratamiento importante para los recién nacidos a término y prematuros tardíos con PPHN y HRF. En modelos animales de enfermedad pulmonar crónica neonatal, se demostró que iNO estimula la angiogénesis, aumenta la alveolarización, mejora la función tensioactiva e inhibe la proliferación de células musculares lisas y deposición anormal de elastina.¹⁵

En los recién nacidos prematuros, el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es la principal causa de muerte. Varía del 100% a las 23 semanas de gestación al 50% a las 29 semanas de gestación.¹⁶ Su principal factor etiopatogénico está representado por la deficiencia de surfactante, pero puede empeorar por el desarrollo concurrente de derivación extrapulmonar de derecha a izquierda debido a la hipertensión pulmonar, o derivación intrapulmonar debido a una mala adaptación de ventilación-perfusión. Por lo tanto, se ha sugerido que iNO puede mejorar de manera aguda la oxigenación en estos pacientes debido a su efecto vasodilatador al disminuir la resistencia vascular pulmonar y/o contribuir a una mejor distribución del flujo sanguíneo pulmonar.¹⁵

Los pulmones son uno de los últimos sistemas corporales importantes que maduran en el útero, por lo tanto, los recién nacidos pretérmino nacen con estructuras inmaduras de las vías respiratorias y con una superficie de intercambio de gases disminuida. La patología respiratoria es la consecuencia más común del parto prematuro, que se manifiesta como síndrome de dificultad respiratoria neonatal, resultado de nacer con pulmones estructuralmente inmaduros. Estos recién nacidos, a menudo requieren soporte ventilatorio, tanto invasivo como no, y oxígeno suplementario. Un subconjunto de estos recién nacidos desarrollará una enfermedad crónica neonatal, a menudo con un requerimiento suplementario de oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional corregida.¹⁶

5.6 EFICACIA DEL iNO

Para establecer la seguridad y la eficacia de la terapia con iNO, la Red de Investigación Neonatal NICHD en colaboración con el Grupo de Estudio Canadiense de Óxido Nítrico Inhalado inició el Estudio Neonatal de Óxido Nítrico Inhalado (NINOS), el primer gran ensayo clínico aleatorizado con la terapia de este gas.¹⁷

En el ensayo se probó la hipótesis de que la administración de iNO a lactantes ≥ 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica (HRF) reduciría el riesgo de muerte (para el día 120) o el inicio de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) del 50% de pacientes control al 30% en los tratados con iNO.¹⁷

El ensayo aleatorizó a 235 pacientes con HRF debido a aspiración de meconio, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, neumonía o sepsis, síndrome de dificultad respiratoria o sospecha de hipoplasia pulmonar asociada con oligohidramnios y ruptura prematura de membranas. No se requirió una evidencia ecocardiográfica de hipertensión pulmonar.¹⁷

Se establecieron pautas de gestión de pacientes específicas del centro para optimizar la terapia convencional antes del ingreso al estudio. Se permitió la administración de surfactante o el uso de ventilación de alta frecuencia si se había iniciado antes de la aleatorización.¹⁷

El ensayo NINOS contaba con dos grupos de estudio con características similares en el momento de la aleatorización. En general, el 78% de los lactantes tenían evidencia de hipertensión pulmonar en la ecocardiografía. Más del 70% de los recién nacidos recibieron terapia con surfactante, 50% dentro de las 6 horas previas a la aleatorización.¹⁷

Los resultados del ensayo revelaron que el grupo control experimentó el resultado primario de ECMO/fallecidos el 64% del tiempo frente al 46% para el grupo iNO [(RR=0,72; IC del 95% (0,57-0,91)]. No hubo diferencia de fallecidos entre grupos, el mejor resultado surgió de una menor necesidad de ECMO en los pacientes tratados con iNO, 39% frente a 55% ($p=0,014$). Con la administración inicial de iNO, la oxigenación mejoró en 58 Torr frente a 10 Torr en el grupo control ($p<0,001$).¹⁷

Cuando se realizó el ensayo NINOS, la dosis máxima de iNO que se estaba estudiando en ensayos clínicos neonatales era de 80 ppm. Los pacientes NINOS del grupo iNO se iniciaron a 20 pp, pero aquellos que no recibieron una respuesta adecuada se permitió la opción de aumentar a 80 ppm. La mayoría de los pacientes respondieron a 20 ppm de iNO y sólo unos pocos experimentaron un beneficio adicional a 80 ppm. En total, 11 de los pacientes tratados con iNO a 80 ppm requirieron una reducción de su concentración debido a los elevados niveles de metahemoglobina. Sin embargo, ninguno de los recién nacidos requirió la suspensión por los efectos tóxicos.¹⁷

Simultáneamente con el ensayo NINOS, la Red de Investigación Neonatal realizó un ensayo paralelo separado que investigaba la terapia con iNO en lactantes con hernia diafragmática congénita (CDH). Usando un diseño de estudio similar e hipótesis primaria como la del ensayo NINOS, 53 pacientes con CDH fueron asignados al azar a iNO o control. Las características basales de los dos grupos de estudio fueron similares en el momento de la inscripción. En general, el 76% de los lactantes mostraron evidencia de hipertensión pulmonar en la ecocardiografía. Más del 80% de los recién nacidos recibieron terapia con surfactante antes de la inscripción.¹⁷

En esta población, no hubo una mejoría temprana en la oxigenación y no hubo diferencias en el resultado primario entre el iNO y el grupo control (96% frente a 82%). Sin embargo, más lactantes en el grupo iNO recibieron ECMO, 80% frente a 54% ($p=0,043$). Los únicos beneficios observados de la terapia con iNO en esta población de pacientes fueron la estabilización a corto plazo de los lactantes (para el transporte o la canulación de ECMO) y una mejora en la oxigenación en varios pacientes después de la terapia con ECMO cuando se agregó el iNO.¹⁸

El segundo gran ensayo aleatorizado controlado que demostró la eficacia de la terapia con iNO fue la “terapia de dosis baja de óxido nítrico para la hipertensión pulmonar persistente del estudio de recién nacidos” realizada por los investigadores del Grupo de Investigación Clínica de Óxido Nítrico Inhalado (CINRGI).¹⁹

Estudiaron un grupo similar de recién nacidos con HRF que requieren un índice de oxigenación ≥ 25 (o requieren un pH superior a 7,55 para mantener el oxígeno arterial de ≥ 60 Torr) con el requisito adicional de evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar.¹⁹

En este ensayo, los recién nacidos fueron asignados al azar por las categorías diagnósticas de aspiración de meconio, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria, síndromes de hipoplasia pulmonar, incluidos hernia diafragmática congénita o hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Recibieron iNO a 20 ppm y los pacientes control recibieron nitrógeno. El estudio estableció dosis bajas y una duración mínima de exposición a iNO, intentando reducirlo a 5 ppm cada 4 horas si el recién nacido estaba estable durante el primer día de tratamiento. Luego requirió de una reducción a las 24 horas y la interrupción después de 96 horas de terapia.¹⁹

Un total de 248 neonatos se inscribieron en el estudio. Las características basales entre los dos grupos fueron similares, excepto por el aumento de la atención prenatal antes del tercer trimestre en el grupo iNO y el aumento de la fuga de aire estable en el grupo control.¹⁹

En general, el 38% de los recién nacidos recibieron surfactante antes de la inscripción. La media de duración del tratamiento exitoso con iNO fue de 44 horas, a excepción de dos pacientes que fueron destetados a las 96 horas. Además, de la menor necesidad de ECMO en los recién nacidos tratados con iNO, también experimentaron menos enfermedad pulmonar crónica (definida como requerimiento de oxígeno a los 30 días) 7% frente a 20% ($p=0,02$).¹⁹

La estratificación por diagnóstico respiratorio permitió que el estudio CINRGI mostrara que la terapia con iNO redujo la necesidad de ECMO en la mayoría de las categorías de diagnóstico, excepto para la hernia diafragmática congénita.¹⁹

Estos dos grandes ensayos aleatorizados controlados multicéntricos de terapia con iNO en el recién nacido a término y en el lactante prematuro (NINOS y CINRGI) permitieron validar la seguridad y la eficacia de la terapia con iNO.

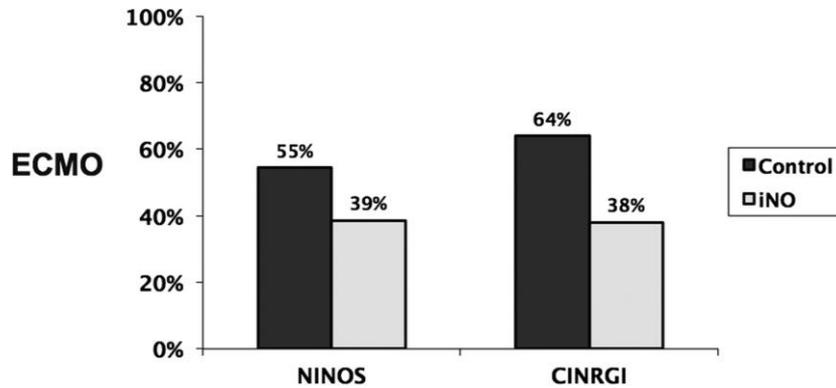


Figura 6: Reducción de la necesidad de ECMO con la terapia de iNO demostrada en los ensayos NINOS y en el CINRGI. ^{17,19}

5.7 TOXICIDAD DEL iNO

-Formación de metahemoglobina: la alta afinidad del NO por la hemoglobina facilita la capacidad vasodilatadora específica pulmonar cuando se proporciona inhalado. Desafortunadamente, también contribuye a una posible toxicidad, la formación de metahemoglobina.²⁰ Afortunadamente, en individuos con actividad adecuada de metahemoglobina reductasa, la exposición a concentraciones de iNO a 20 partes por millón (ppm) o menos es bien tolerada. Sin embargo, cuando iNO se usa en altas concentraciones o en individuos con deficiencias en la metahemoglobina reductasa, la metahemoglobina puede acumularse dando como resultado metahemoglobinemia y la posibilidad de disminución de la entrega de oxígeno a los tejidos.²¹

-Exposición al dióxido de nitrógeno: el NO en presencia de oxígeno, formará dióxido de nitrógeno (NO₂). El NO₂ es un gas más tóxico que el NO y puede ser un irritante pulmonar que provoca exacerbaciones del asma en concentraciones en el rango de 1 ppm. Según la reacción termolecular de NO con oxígeno, la tasa de formación de NO₂ depende de la concentración de oxígeno, el cuadrado de la concentración de NO y la duración del tiempo en el que los dos gases están expuestos entre sí. Para minimizar la cantidad de exposición de NO₂ del paciente, se debe administrar iNO en el circuito de ventilación lo más cerca posible del paciente permitiendo una mezcla adecuada del gas al tiempo que se limita el tiempo de permanencia para la formación de NO₂. Del mismo modo, el uso de la concentración más baja necesaria de iNO y oxígeno minimizará la cantidad de NO₂ formado.²²⁻²³

-Disminución de la agregación plaquetaria/prolongación del tiempo de sangrado: los investigadores observaron una disminución de la agregación plaquetaria en adultos con Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que recibieron terapia con iNO, sin embargo, no experimentaron una prolongación de su tiempo de sangrado. Los voluntarios sanos que recibieron 30 ppm de iNO durante 15 minutos experimentaron una prolongación de su tiempo de sangrado, que volvió al nivel base en poco tiempo después de que la exposición al iNO se detuviese.²⁴ Fisiológicamente el endotelio vascular probablemente contribuye a prevenir la agregación plaquetaria al liberar pequeñas cantidades de NO. A pesar de esta prolongación observada del tiempo de sangrado en voluntarios adultos, los ensayos clínicos aleatorios en neonatos no han revelado una diferencia en las complicaciones de sangrado.²⁵

-Formación de peroxinitrito: la molécula de NO es un radical libre, y por tanto, altamente reactivo. En presencia del radical libre superóxido reacciona fácilmente para formar otro radical libre con potencial daño oxidante, el peroxinitrito. El hecho de que el NO desempeñe el papel de oxidante o antioxidante probablemente dependa del consumo local y de las concentraciones de otras posibles sustancias de interacción presentes. En resumen, cualquiera que sea la toxicidad potencial de iNO, cuanto menor sea la concentración de iNO utilizada, menor será la probabilidad de los eventos adversos.¹⁰

-Hipertensión pulmonar de rebote/hipoxemia: durante las primeras investigaciones clínicas con iNO, se notificó una hipoxia potencialmente mortal al suspender abruptamente el iNO de concentraciones de ≥ 10 ppm.²⁶ Esta disminución rápida de la oxigenación se correlacionó con un rebote de la hipertensión pulmonar, que podría evitarse al destetar el iNO a concentraciones más bajas antes de la interrupción. Como el tratamiento de los infantes con iNO mejora la oxigenación, parece intuitivo que reducir la cantidad de iNO dará como resultado una reducción de la oxigenación. La Red de Investigación Neonatal anticipó este fenómeno y llevó a cabo un estudio de observación prospectivo para acceder al cambio en la oxigenación que ocurre al finalizar la terapia con iNO. En general, el destete de la concentración de iNO es bien tolerado con una modesta reducción en la oxigenación (19 Torr). Sin embargo, se producen reducciones mayores cuando se suspende el medicamento (42 Torr). Por lo tanto, el iNO debe reducirse gradualmente a 1 ppm o menos antes de la interrupción.²⁷⁻²⁸

Los síntomas de una exposición tóxica se reflejan en la siguiente tabla:

APARATO RESPIRATORIO	Tos, taquipnea, disnea, edema pulmonar, cianosis, asfixia.
APARATO CARDIOVASCULAR	Hipotensión.
SISTEMA GASTROINTESTINAL	Nauseas, vómitos, dolor abdominal.
SISTEMA NERVIOSO	Dolor de cabeza, somnolencia, mareos, confusión, convulsiones, inconsciencia.
SISTEMA OCULAR	Enrojecimiento, hinchazón, lagrimeo, fotofobia.
SISTEMA DÉRMICO	Irritación de la piel, sensación de quemazón.

Figura 7: Síntomas de una exposición tóxica a iNO.²⁹

5.8 POSOLOGÍA DEL iNO

Teniendo en cuenta las fichas técnicas de INOmax™ y VasoKINOX™, en hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (PPHN), el óxido nítrico inhalado debe utilizarse sólo después de que la asistencia respiratoria se haya optimizado de acuerdo con las prácticas clínicas más precisas, lo que incluye la optimización del volumen/presión corriente y la funcionalidad pulmonar (ventilación oscilatoria de alta frecuencia, surfactante y presión espiratoria final positiva), de acuerdo con las necesidades de los pacientes. La dosis máxima recomendada es 20 ppm, dosis que no debe excederse. La dosis deberá de ir reduciéndose a 5 ppm cuando sea posible y en las primeras 4-24 horas de terapia, siempre y cuando la oxigenación arterial sea adecuada a la dosis de 5 ppm. Esta terapia deberá mantenerse en 5 ppm hasta observar mejoría en la oxigenación del recién nacido de modo que la FiO₂ (fracción de oxígeno inspirado) se puede mantener por debajo del 60%. El tratamiento se puede mantener hasta 96 horas o hasta la resolución de saturación de oxígeno y el neonato esté listo para la retirada, de manera gradual, del gas inhalado. Aunque la duración del tratamiento puede ser variable, suele ser inferior a 4 días.¹³⁻¹⁴

La retirada ha de ser gradual y se intentará una vez que haya disminuido sustancialmente la ventilación asistida o tras 96 horas de tratamiento. Al interrumpir esta terapia, la dosis deberá mantenerse a 1 ppm de 30 minutos a 1 hora. Si no hay cambios en la oxigenación a esta cantidad, la FiO₂ deberá aumentarse un 10% e interrumpirse la administración de óxido nítrico y monitorizarse de cerca al neonato para controlar la hipoxemia. Si la oxigenación cae más del 20%, se debe reanudar el óxido nítrico inhalado con 5 ppm y volver a estudiar su interrupción tras 12-24 horas. Cuando no se pueda retirar el óxido nítrico a los 4 días, el neonato será objeto de un estudio diagnóstico intensivo en busca de otras patologías.¹³⁻¹⁴

5.9 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DEL iNO

El óxido nítrico inhalado es para uso endotraqueopulmonar. Se administra al paciente por ventilación asistida tras su dilución con una mezcla de oxígeno y aire, usando un equipo de administración de óxido nítrico aprobado con el símbolo CE (Comunidad Europea). La administración intratraqueal directa debe evitarse por el riesgo de provocar lesiones locales al entrar en contacto con la membrana mucosa. Antes de iniciar la terapia, durante la configuración del dispositivo, se comprueba que el aparato esté ajustado a la concentración del gas de la bala.¹³⁻¹⁴

La concentración de iNO proporcionada por el sistema de administración debe ser estable y constante, independientemente del equipo utilizado. Para lograrlo, se usa un ventilador de flujo continuo, convencional u oscilante de alta frecuencia, recomendados en neonatología, y se infunde un flujo bajo de iNO en la rama de inspiración del circuito del ventilador, lo más cerca posible del neonato. Además, el tiempo de contacto entre el oxígeno y el NO en el circuito de inspiración debe mantenerse al mínimo para así evitar la formación de productos de degradación del gas y la aparición de oxidación tóxica.¹³⁻¹⁴

Si los ventiladores son de flujo discontinuo, pueden provocar picos en la concentración de NO en el neonato. Para evitarlo, se debe de usar un sistema adecuado de ventilación del flujo intermitente y debe de poder ajustar la concentración máxima del gas. En algunas

circunstancias especiales si se interrumpe la ventilación mecánica, se podrá administrar iNO a través de presión respiratoria positiva continua para que la cantidad de iNO alcance los mismos efectos que en dicha ventilación. ¹³⁻¹⁴

Debe medirse continuamente en la rama de inspiración del circuito, cerca del neonato, la concentración de iNO inspirado, la concentración de dióxido de nitrógeno y de FiO₂, siempre utilizando un equipo de monitorización aprobado y calibrado, siendo obligatorio un dispositivo médico con la marca CE. Se deberán de establecer los siguientes umbrales de alerta para la completa seguridad del paciente: NO \pm 2 ppm de la dosis prescrita; NO₂ 1 ppm (si se supera, la dosis de NO se deberá de reducir de forma inmediata) y FiO₂ \pm 0,05 ppm. ¹³⁻¹⁴

La presión de la bala de iNO debe estar visible para que se permita, si es necesario, la sustitución de la bala sin pérdida de la terapia. Se debe de disponer de balas de gas de reserva para un recambio en el momento oportuno. La terapia con iNO debe estar disponible para una ventilación manual como succión, reanimación o transporte del paciente. Si se diera el caso de que un paciente en tratamiento con iNO necesitase trasladarse a otro lugar, es conveniente asegurarse del mantenimiento de la continua administración del iNO durante este traslado. ¹³⁻¹⁴

Deberá de vigilarse la formación de metahemoglobina durante una hora desde el inicio de la administración utilizando un equipo analizador que permita distinguir entre la hemoglobina fetal y la metahemoglobina. Los neonatos muestran niveles menores que los adultos de actividad de la metahemoglobina reductasa. Si el nivel es mayor del 2,5%, la dosis de iNO se deberá de disminuir y se estudiará la administración de reductores como podría ser el azul de metileno. Será recomendable repetir las medidas cada uno o dos días. ¹³⁻¹⁴

Además, deberá de monitorizarse la formación de dióxido de nitrógeno antes del inicio de la terapia. Se deben de aplicar unos procedimientos adecuados para poder purgar el NO₂. La concentración de este gas deberá de conservarse lo más baja posible y siempre menor a 0,5 ppm. En caso de no ser menor, tendrá que realizarse una revisión del sistema de administración para ver si el sistema fuese defectuoso, debiendo ser calibrado nuevamente el analizador de NO₂. Si es posible, deben reducirse el iNO y/o la FiO₂. Se deberá de evaluar el sistema de dispensación en caso de cambio inesperado de la concentración de iNO para descartar un mal funcionamiento. ¹³⁻¹⁴

VasoKINOX™ cuenta con un equipo para la administración conocido como SoKINOX™. Este equipo contiene un sensor de flujo, lo que le convierte en universal, es decir, funciona con todos los modos de ventilación, en todo tipo de pacientes. Tiene una pantalla táctil a color que proporciona información clara y organizada. Además, está controlado por alarmas. Es un equipo compacto que incluye un sistema manual de administración de VasoKINOX™ para casos de emergencia, traslado o reclutamiento alveolar. SoKINOX™ está conectado a dos botellas con un interruptor automático para garantizar la continuidad del tratamiento. ³⁰



Figura 8: Equipo SoKINOX™. ³⁰

6 CONCLUSIÓN

Las propiedades y las características fisicoquímicas del óxido nítrico hacen que sea una molécula ideal para su uso como vasodilatador terapéutico en los vasos sanguíneos del pulmón, convirtiéndolo así en una terapia excelente para el tratamiento de la hipertensión pulmonar del recién nacido. Diversos estudios han demostrado su eficacia en este tratamiento y, aunque presente cierta toxicidad si se aumenta la dosis, como ocurre en la mayoría de los fármacos actuales en el mercado, los beneficios de su uso como gas medicinal superan los riesgos de la terapia en neonatos.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. [Internet]. Sefh.es. 2020 [cited 13 April 2020]. Available from: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Gases/GUIAgases2018low.VersionDefinitiva.pdf>
2. [Internet]. Aeped.es. 2020 [cited 19 March 2020]. Available from: <https://www.aeped.es/pediamecum/generatepdf/api?n=83877>
3. Dillard J, Perez M, Chen B. Therapies that enhance pulmonary vascular NO-signaling in the neonate. Nitric Oxide. 2020;95:45-54.
4. Sherlock L, Wright C, Kinsella J, Delaney C. Inhaled nitric oxide use in neonates: Balancing what is evidence-based and what is physiologically sound. Nitric Oxide. 2020;95:12-16.
5. Carrera Muiños S, Cano Villalpando C, Fernández Carrocera L, Cordero González G, Corral Kassian E, Barrera Martínez I et al. Uso de óxido nítrico inhalado en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Perinatología y Reproducción Humana. 2016;30(2):69-74.
6. García A. La emoción del descubrimiento científico. La Lección Magistral Andrés Laguna 2015. Educación Médica. 2016;17(2):38-44.
7. ASALE R. esmog | Diccionario de la lengua española [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. 2020 [cited 15 April 2020]. Available from: <https://dle.rae.es/esmog>

8. Cinelli M, Do H, Miley G, Silverman R. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Medicinal Research Reviews*. 2019;40(1):158-189.
9. Barrington K, Finan N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;.
10. Sokol G, Konduri G, Van Meurs K. Inhaled nitric oxide therapy for pulmonary disorders of the term and preterm infant. *Seminars in Perinatology*. 2016;40(6):356-369.
11. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *NeoReviews*. 2015;16(12):e680-e692.
12. Ramakrishna H, Thunberg C, Morozowich S. Inhaled therapy for the management of perioperative pulmonary hypertension. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2015;18(3):394.
13. FICHA TECNICA INOMAX 800 PPM MOL/MOL, GAS PARA INHALACION [Internet]. Cima.aemps.es. 2020 [cited 20 March 2020]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01194004/FT_01194004.html
14. FICHA TECNICA VASOKINOX 450 PPM MOL/MOL, GAS COMPRIMIDO MEDICINAL [Internet]. Cima.aemps.es. 2020 [cited 20 March 2020]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69773/FT_69773.html
15. Shiraishi J, Kusuda S, Cho K, Nakao A, Hiroma T, Sugiura H et al. Standardization of nitric oxide inhalation in extremely preterm infants in Japan. *Pediatrics International*. 2019;61(2):152-157.
16. Course C, Kotecha S, Kotecha S. Fractional exhaled nitric oxide in preterm-born subjects: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*. 2019;54(5):595-601.
17. The 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*, 336 (9) (1997), pp. 597-604.
18. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*, 99 (6) (1997), pp. 838-845.
19. R.H. Clark, T.J. Kueser, M.W. Walker, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group*. *N Engl J Med*, 342 (7) (2000), pp. 469-474.
20. Raut M, Maheshwari A. Inhaled nitric oxide, methemoglobinemia, and route of delivery. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2017;11(3):364.
21. Vijayakumar N, Badheka A, Ramesh S, Karhade D, Chegondi M, Auslender M et al. 100: Incidence and outcomes of methemoglobinemia in children treated with inhaled nitric oxide. *Critical Care Medicine*. 2020;48:33.
22. Pérez Peñate G. Óxido nítrico inhalado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar crónica grave. 2015.
23. Monsalve-Naharro JA, Domingo-Chiva E, García Castillo S, Cuesta-Montero P, Jiménez-Vizuet JM. Inhaled nitric oxide in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Farm Hosp*. 2017;41(2):292-312.
24. Figueras Aloy J, Castillo Salinas F, Elorza Fernández D, Sánchez-Luna M, Pérez Rodríguez J. Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal. *Anales de Pediatría*. 2006;64(3):260-266.
25. Moncada S, Higgs E. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *British Journal of Pharmacology*. 2009;147(S1):S193-S201.

26. Miller O, Tang S, Keech A, Celermajer D. Rebound pulmonary hypertension on withdrawal from inhaled nitric oxide. *The Lancet*. 1995;346(8966):51-52.
27. Davidson D, Barefield E, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R et al. Safety of Withdrawing Inhaled Nitric Oxide Therapy in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics*. 1999;104(2):231-236.
28. Sokol G, Fineberg N, Wright L, Ehrenkranz R. Changes in arterial oxygen tension when weaning neonates from inhaled nitric oxide. *Pediatric Pulmonology*. 2001;32(1):14-19.
29. Rossi López M, Roca Canzobre S, Pereira Ferreiro A, Pérez Toboada M. Protocolo de manejo del paciente con terapia de óxido nítrico. *Enfermería en cardiología*. 2017;24(72):56-62.
30. Vasokinox™ [Internet]. Air Liquide Healthcare España. 2020 [cited 5 June 2020]. Available from: <https://www.airliquidehealthcare.es/vasokinotm>