

## GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TERAPIA INHALATORIA CON ÓXIDO NÍTRICO

### I. FINALIDAD

Contribuir con la disminución de la morbimortalidad neonatal, en recién nacidos con Hipertensión Pulmonar, mediante la terapia inhalatoria con Óxido Nítrico

### II. OBJETIVO

#### 2.1. GENERAL

Estandarizar el procedimiento terapéutico denominado Terapia Inhalatoria con Óxido Nítrico para el manejo de la Hipertensión Pulmonar del Recién Nacido.

#### 2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

Describir los requerimientos básicos, indicaciones y pasos a seguir para la realización del procedimiento de Administración de Óxido Nítrico Inhalado en Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido

### III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Instituto Nacional Materno Perinatal – Departamento de Neonatología - Servicio de Cuidados Intensivos Todo neonato que tiene los criterios de indicación de Terapia Inhalatoria de Óxido Nítrico.

### IV. NOMBRE PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

GUÍA DE TERAPIA INHALATORIA DE ÓXIDO NÍTRICO con Código **CPMS:** 93463.01 Administración de óxido nítrico inhalado en Hipertensión Pulmonar primaria y secundaria

### V. DISPOSICIONES GENERALES

#### 5.1. DEFINICIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El óxido nítrico inhalado (ONi) se administra después de su dilución con una mezcla de oxígeno y aire, a través de la ventilación asistida. Su efecto supone un importante papel en el aumento del flujo sanguíneo pulmonar

#### 5.2. CONSIDERACIONES IMPORTANTES

Normalmente, los vasos sanguíneos que van a los pulmones del feto están fuertemente estrechados antes del nacimiento. Los pulmones no necesitan gran cantidad de flujo sanguíneo antes del nacimiento porque es la placenta, y no los pulmones, la encargada de eliminar el dióxido de carbono y transportar el oxígeno al feto. Inmediatamente después del nacimiento, se corta el cordón umbilical y, por lo tanto, los pulmones del recién nacido deben asumir la función de oxigenar la sangre y retirar el dióxido de carbono. Para conseguirlo, el líquido que rellena los sacos de aire (alvéolos) debe ser reemplazado por aire y las arterias pulmonares, que llevan el oxígeno a los pulmones, deben

ensancharse (dilatarse) de modo que circule por los pulmones una cantidad suficiente de sangre y estén oxigenados.

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPP) es un síndrome asociado a diversos problemas cardiopulmonares, caracterizados por una alta resistencia vascular en los pulmones (RVP) por lo que se generan cortocircuitos extrapulmonares de derecha a izquierda, generalmente a través del conducto arterioso o del foramen oval. Los cortocircuitos extrapulmonares secundarios a una alta resistencia vascular pulmonar (RVP), incrementada en casos graves de hipertensión pulmonar persistente en los recién nacidos, puede acompañarse de hipoxemia grave, que responde pobremente a medicamentos vasodilatadores y a la terapia con oxígeno. La habilidad del ON inhalado para reducir selectivamente la RVP y aminorar la mezcla de sangre venosa-arterial, permite una rápida mejoría en la oxigenación de recién nacidos con HPP

El óxido nítrico es el vasodilatador fisiológico más rápido y potente. Cuando se administra por vía inhalatoria tiene una vida media muy corta y se metaboliza en el lecho vascular pulmonar, sin llegar a la circulación sistémica, lo que explica su efecto pulmonar selectivo, desempeña un importante papel en la regulación del tono vascular pulmonar. Su efecto más importante es la vasodilatación pulmonar, reduce la presión arterial y venosa pulmonar, sin afectar la presión arterial sistémica. Actúa en el músculo liso vascular activando la enzima guanilciclase al unirse al grupo hemo transformando el trifosfato de guanosina (GTP) a monofosfato de guanosina (GMP) cíclico. Esto causa relajación y modifica la activación de la proliferación de los miocitos. El ONi relaja la musculatura de las arteriolas pulmonares mejorando la relación ventilación/ perfusión y disminuye la mezcla intrapulmonar porque solo llega a los alveolos ventilados adecuadamente, con lo que hay un aumento de la oxigenación arterial, además de disminuir la resistencia vascular pulmonar, el ONi reduce el flujo de albumina hacia el alveolo disminuyendo la presión capilar pulmonar e inhibe la adhesión y activación de los neutrófilos sobre la célula endotelial, con el consiguiente efecto antiinflamatorio.

Tras administrar el ONi mediante inhalación difunde desde el lado alveolar al músculo liso vascular, al llegar al espacio intravascular, se une rápidamente a la hemoglobina y forma nitrosilhemoglobina (ONHb), que es oxidada a metahemoglobina con producción de nitratos. Este mecanismo evita la hipotensión sistémica y limita el efecto vasodilatador del ONi a la circulación pulmonar. Además la ONi produce una bronco dilatación moderada, disminuye la agregación plaquetaria, la adhesión de los neutrófilos y la liberación de mediadores, entre otros.

Hay estudios randomizados del uso de ONi en neonatos con Hipertensión Pulmonar Persistente revelan que 58% de recién nacidos a término y prematuros tardíos con hipoxia responden al ONi en 30-60 min. Por otro lado se establece que el uso de ONi no reduce la mortalidad en ningún estudio

analizado, lo que reduce la necesidad de ECMO de un 64% a un 46%; y la incidencia de enfermedad pulmonar crónica, sin aumentar efectos a largo plazo (2 años) en el neurodesarrollo, comportamiento u otras complicaciones médicas.

## VI. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

Existen múltiples propuestas sobre cómo realizar el manejo y destete del ONi y es importante establecer una estrategia de manejo.

### 6.1. REQUISITOS

- Diagnóstico de hipertensión pulmonar por medio de ecocardiograma funcional realizado por médico cardiólogo y / o pediatra neonatólogo con adiestramiento ecográfico.
- Consentimiento informado (Firmado por el familiar) y en situaciones de emergencia o crítica se procederá conforme a la Ley.

### 6.2. INDICACIONES

- Neonatos con edad gestacional mayor o igual a 34 semanas.
- Edad cronológica menor de 15 días de vida.
- Diagnóstico de hipertensión pulmonar e hipoxemia severa por:
  - Clínica: Gradiente de PaO<sub>2</sub> pre-post ductal mayor de 15 mmHg o gradiente de saturación de Hb (SatO<sub>2</sub>) pre-post ductal mayor del 5%.
  - Gasometría: PaO<sub>2</sub> post ductal menor de 60mmHG CON FiO<sub>2</sub> 100% en dos muestras de gases arteriales tomadas con un intervalo de 30 minutos.
  - Ecocardiografía Funcional:
    - Anatomía cardíaca normal
    - Dilatación del lado derecho del corazón.
    - Septum auricular desplazada a la izquierda.
    - Lado izquierdo colapsado.
    - Shunt cardíaco de derecha a izquierda.
    - Presión sistólica pulmonar de la arteria pulmonar > 30 mmHg o 2/3 presión sistólica sistémica.
- Índice de oxigenación (IO) mayor de 25 en dos controles de gases arteriales post-ductales sucesivos tomados con intervalo de 30 minutos  
$$IO = \frac{MAP \times FiO_2 (\%)}{PaO_2}$$
- En el tratamiento pre y postoperatorio de hipertensión pulmonar asociado a cardiopatías congénitas.
- En el preoperatorio del manejo de la transposición de grandes vasos con septum íntegro que cursa con hipoxemia grave a pesar de tener conducto arterioso patente y comunicación intraauricular post Raskind.
- Manejo de Hipertensión pulmonar post-operatorio en cardiopatías con mezcla izquierda –derecha como: Canal Atrio-ventricular común, Comunicación intraventricular grande y tronco arterioso.

## 6.3. DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL PROCEDIMIENTO

### 6.3.1. Estabilizar al paciente

- Asegurar una presión arterial media (PAM) igual o mayor de 45mmHg.
- Asegurar un adecuado volumen pulmonar, si es necesario considerar el uso de ventilación de alta frecuencia.
- Evitar todo aquello que acentúe la hipertensión pulmonar y/o produzca hipotensión sistémica.
- Asegurar ambiente térmico neutro y con mínima estimulación, posición de decúbito dorsal con cabecera levantada 30°, colocación de circuito cerrado de aspiración de secreciones
- Instalar accesos venosos centrales: Catéter venoso umbilical o catéter central de inserción periférica.

### 6.3.2. Dosis

**Dosis inicial** de 20 ppm. A los 30 -60 minutos tomar gases arteriales para determinar la respuesta al tratamiento. En pacientes cardiopatas congénitas considerar 10 ppm.

**Respuesta satisfactoria:** Incremento de PaO<sub>2</sub> mayor de 20mmHg y descenso del índice de oxigenación (IO) a menos de 25.

**Respuesta parcial:** Incremento de PaO<sub>2</sub> entre 10 -20 mmHg. Se puede considerar un ensayo de 40 ppm y controles gasométricos entre 30 -60 minutos.

**Sin respuesta:** No incremento de PaO<sub>2</sub> o un incremento menor de 10 mmHg.

En pacientes con respuesta satisfactoria se continuará con la misma dosis por 4-6 horas, en el que el requerimiento de FiO<sub>2</sub> cae a 0,6 -0,8 y el IO < 10, luego se inicia el descenso del 50% de ONi cada hora hasta la dosis mínima eficaz próxima 5 ppm y que puede llegar a 1 ppm manteniendo el FiO<sub>2</sub> < 0,6 y PaO<sub>2</sub> >60. Con el descenso puede ser necesario elevar el FiO<sub>2</sub> transitoriamente hasta 0,8 (no más de 1 hora). Si esta elevación se hace permanente volver a la concentración de ONi previa e intentar retirar en 12 a 24 horas posteriores.

Ante la falta de respuesta, se disminuye el ONi de forma progresiva y lenta (10, 5, 3, 1 ppm cada 10 minutos) hasta retirarlo. No existe motivo para retrasar más de 4 horas la retirada del ONi tras una respuesta negativa.

### 6.3.3. Monitoreo.

Monitoreo continuo de ON/N<sub>2</sub> para:

- Mantener un nivel de N<sub>2</sub> inferior a 2 ppm.
- Considerar que el N<sub>2</sub> es tóxico para el epitelio respiratorio.
- Considerar que el ON debe ser discontinuado si el N<sub>2</sub> es mayor a 5ppm.

Control de metahemoglobina:

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres  
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

- Ligado al peroxinitrito formado a partir del NO<sub>2</sub>, se presenta sobre todo en los prematuros o cuando coexiste una inflamación pulmonar lo que puede favorecer la aparición de fibrosis pulmonar o displasia broncopulmonar.
- Está demostrado daño potencial sobre ADN, con el riesgo mutagénico y carcinogénico.

Alteración de la función plaquetaria (inhibición de la agregación plaquetaria y adhesión) con prolongación del tiempo de sangría, incrementando el riesgo de hemorragias sobre todo intracraneal. Efecto de rebote posterior a la suspensión.

Monitorización de funciones vitales, oximetría de pulso (pre-postductal en pacientes con Hipertensión pulmonar), flujo urinario y BHE estricto.

Mantener una temperatura (37°C en la vía aérea) y humidificación óptima de los gases administrados.

#### 6.3.4. Destete

- Retirar ONi con FiO<sub>2</sub> inferior a 0,6 y monitorizar que no se produzca: Incremento de la presión en arteria pulmonar. Efecto rebote con necesidad de aumentar FiO<sub>2</sub> más del 15% con respecto al valor previo.
- Si al disminuir o retirar el ONi la oxigenación desciende notablemente reiniciar el tratamiento con la dosis previa e intentar después de 12 a 24 horas retirarlo nuevamente.

- Gasometrías post destete:

Si PaO<sub>2</sub> post destete disminuye menos del 20 % de la PaO<sub>2</sub> pre destete y es para intentar bajar al siguiente valor de destete.

Si PaO<sub>2</sub> post destete disminuye más del 20 % de la PaO<sub>2</sub> pre destete y mayor de 60 mmHg mantener la dosis de ON y esperar el intervalo de 12 a 24 horas además es menor de 60 mmHg incrementar la dosis de ON al nivel de pre destete.

La duración del tratamiento con ONi es menor a cinco días (con una media de 2 días). Si se requiere por más de cinco días: descartar otras causas de hipertensión pulmonar.

#### 6.3.5. Considerar falla de respuesta en:

- Hipo insuflación pulmonar o sobre distensión pulmonar
- Dosis escasa o excesiva
- Neumopatía grave
- Alteración vascular pulmonar ( hernia diafragmática congénita)

### 6.4. CONTRAINDICACIONES

#### Cardiopatías congénitas flujo dependientes

- Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico.
- Estenosis Aortica.
- Drenaje Venoso Anómalo pulmonar total.
- Falla ventricular izquierda severa con hipertensión venosa pulmonar

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres  
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

- Deterioro clínico agudo. Se presenta en neonatos cardiopatas con flujo pulmonar sanguíneo sistémico ductus dependientes (hipoplasia del ventrículo izquierdo, coartación de la aorta pre ductal o retorno venoso pulmonar anómalo con obstrucción del drenaje).
- Fugas de aire (neumotórax)

#### 6.5. COMPLICACIONES

- Toxicidad del dióxido nitroso: la toxicidad del ONi esta fundamentalmente mediada por su metabolito N02, que disminuye las defensas antioxidantes y aumenta la permeabilidad alveolar.
- Metahemoglobinemia: Poco importante ya que no se alcanzan cifras peligrosas (>5%)
- Estrés oxidativo:

Ligado al peroxinitrito formado a partir del N02, se presenta sobre todo en los prematuros o cuando coexiste una inflamación pulmonar lo que puede favorecer la aparición de fibrosis pulmonar o displasia broncopulmonar.

Se ha descrito un daño potencial sobre el ADN, con riesgo mutagénico y carcinogénico.

- Lesión directa celular sobre el alveolo, en especial sobre el agente tensoactivo y proteínas.
- Alteración en la función plaquetaria (inhibición de la agregación y adhesión) con prolongación del tiempo de sangría, incrementando el riesgo de hemorragias, sobre todo lo intracraneal.

#### 6.6. RECOMENDACIONES:

- Evaluación eco cardiográfica previa para diagnóstico de hipertensión pulmonar y descarte de cardiopatías congénitas que puedan cursar con deterioro clínico.
- Sistema de recambio de aire ambiental en la UCI neonatal que cumpla con los estándares recomendados, para evitar la acumulación en el ambiente del ON residual.
- Capacitación permanente de médicos neonatólogos y enfermeras de unidad de cuidados intensivos.

#### 6.7. RECURSOS

##### 6.7.1. RECURSOS HUMANOS

Médico pediatra/neonatólogo

Médico Cardiólogo

Fisioterapeuta cardiorrespiratorio

Enfermera capacitada en terapia inhalatoria.

##### 6.7.2. RECURSOS MATERIALES

###### Óxido Nítrico:

El óxido nítrico es un gas y está disponible en cilindros en concentraciones de 400 y 800 ppm. Para administrarlo, el óxido nítrico debe ser dosificado a través de un equipo dosificador



Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres  
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

especial, que por medio de un inyector de flujo introduce el gas en la rama inspiratoria del ventilador en la concentración deseada. Este inyector es de alta precisión y de corto tiempo de respuesta, el cual, ajusta rápidamente y en forma muy precisa la entrega de ONi. Los niveles de ONi y Óxido Nitroso (NO<sub>2</sub>) deben ser medidos, idealmente, en forma continua en el circuito inspiratorio distal a la conexión del óxido nítrico por medio de una conexión adicional cercana al adaptador del tubo endotraqueal.

**Sistema de administración de óxido nítrico inhalado (ONi)** aprobado por la DIGEMID-MINSA capaz de aportar concentraciones constantes de óxido nítrico en la mezcla de gases utilizada, independiente del tipo de ventilación y sus características, y que permita la monitorización de sus metabolitos debe asegurar una mezcla rápida y minimizar el tiempo de contacto entre el óxido nítrico y el oxígeno, para disminuir la síntesis de dióxido de nitrógeno. El sistema de administración y monitorización controla la administración de óxido nítrico en la rama inspiratoria de ventilación del circuito de respiración del paciente, para aportar una dosis uniforme de óxido nítrico en la respiración asistida al paciente, según establezca el usuario. El sistema debe permitir una ventilación manual en caso de falla mecánica, ya que la interrupción brusca del ONi es peligrosa; debe permitir también su desplazamiento, en caso de traslado del paciente, así como la utilización de una reserva de ON

#### **6.7.3. MATERIAL MÉDICO FUNGIBLE**

Botellas de aluminio de ONi equilibrado con N<sub>2</sub> de 400 - 800 ppm.  
Accesorios de uso individual que correspondan al Sistema de Administración y Monitorización de óxido nítrico:

- Tubuladuras de teflón, ya que el polietileno se degrada en presencia de ON y NO<sub>2</sub>.
- Conexión del ON en el circuito inspiratorio del respirador a menos de 10 centímetros de la conexión del paciente

#### **6.7.4. EQUIPOS BIOMÉDICOS**

Equipo de radiografía portátil.  
Monitor multiparámetro (8 parámetros).  
Equipo de ventilación mecánica convencional  
Equipo de ventilación de alta frecuencia  
Equipo para suministro y monitoreo de óxido nítrico  
Equipo de análisis de gases arteriales y de metahemoglobinemia  
Equipo de Oximetría Regional Cerebral/Somática

#### **6.7.5. MEDICAMENTOS**

Fuente de ONi y de Oxígeno  
Sildenafil

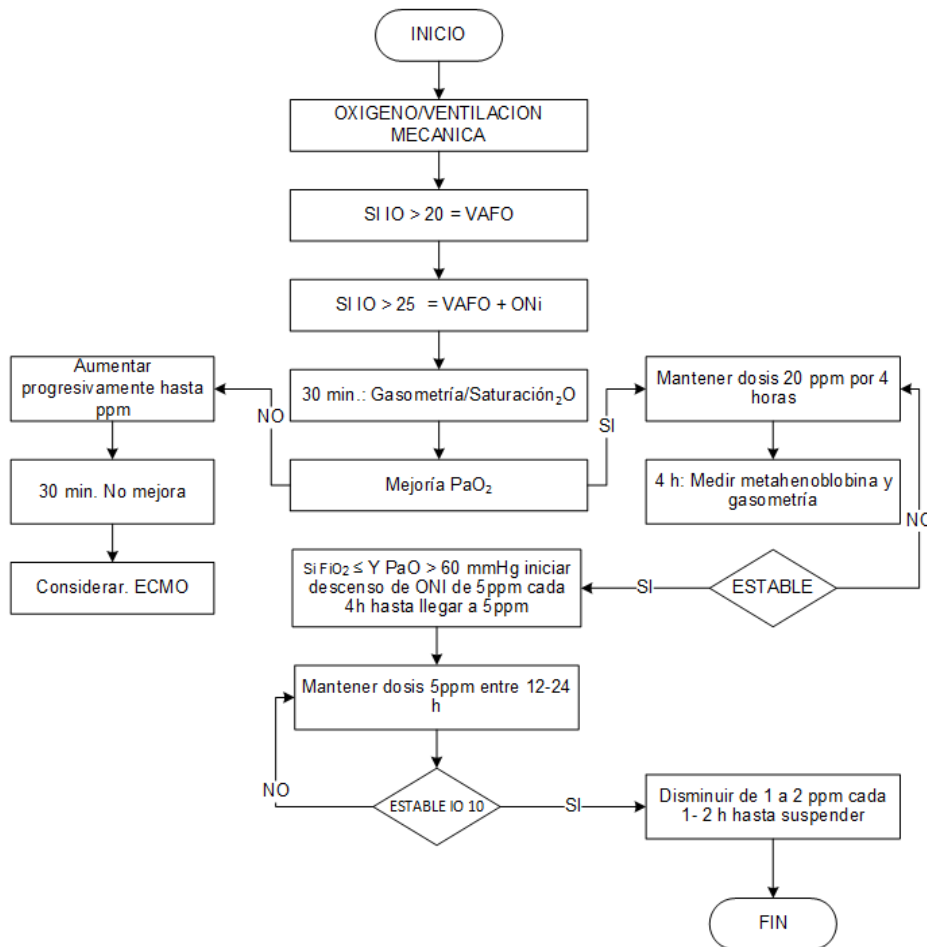
**6.8. NIVEL ASISTENCIAL DE EJECUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO**

Procedimiento de terapia de óxido nítrico se realizará en ambiente hospitalario del Nivel III.

**VII. ANEXOS**

**ANEXO 1**

**FLUJOGRAMA DE TERAPIA INHALATORIA CON ÓXIDO NÍTRICO**

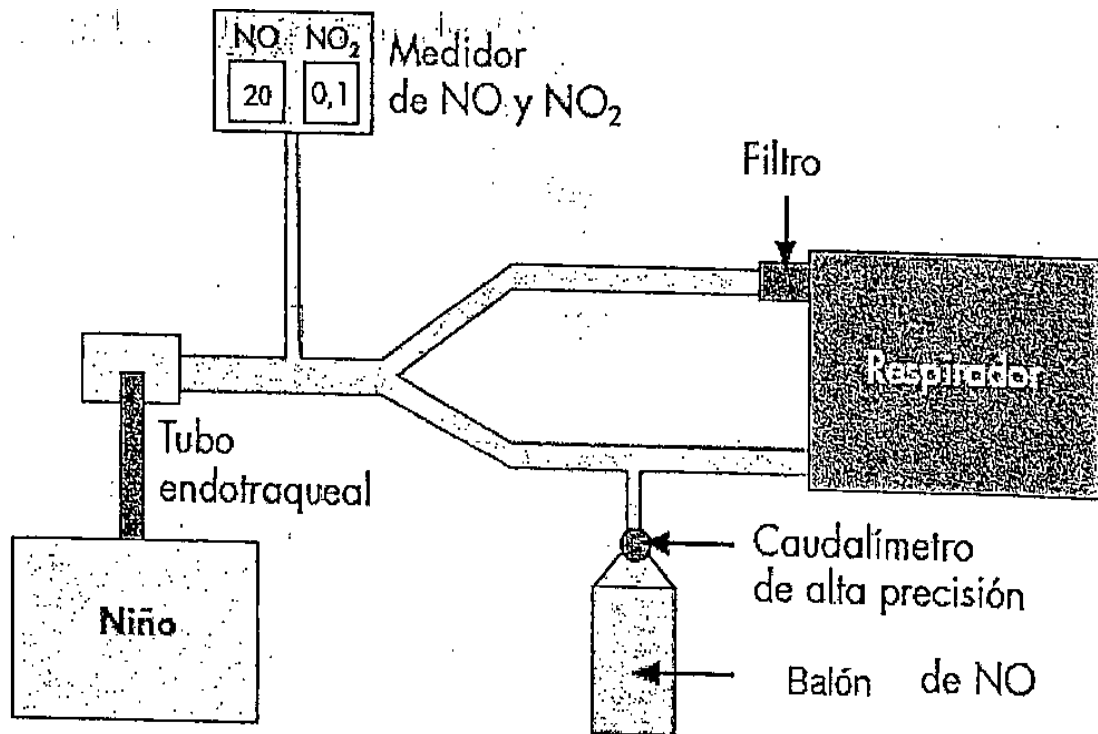




Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres  
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

## ANEXO 2

### Fluxograma del uso de óxido nítrico inhalado



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Carrera S, Cano C, Fernández L, Cordero G, Corral E. Uso de Óxido nítrico Inhalado en la Hipertensión pulmonar del Recién Nacido. *Perinatología y Reproducción Humana*. 2016; 30(2) 69-74.
2. Blasina , Vaamonde ,Olivera. Efficacy and Safety of a novel nitric oxide generator for the treatment of neonatal pulmonary hypertension: Experimental and clinical studies .*Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* .54.2019 . 68-76.
3. Barrigton , Finer N, Pennaforte, Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term (review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 . Pag 1 -63.
4. Series Guía clínica Minsal (Chile). Síndrome de distrés respiratorio del recién nacido. 2011. Pag 35-43.
5. Recomendaciones para utilización de Oxido Nítrico inhalado en Patología Neonatal .*Anales Españoles de Pediatría* 2001.55 Pag 251-255.
6. Golomberg, Sola, Lemus. Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. *Neoreviews volumen 18 ,Nº 5 mayo 2017 . Pag 327-344.*
7. Figueras, Castillo, Elorza,Sánchez Luna. Comité de estándares de la Sociedad Española Española de Neonatología .AEP Recomendaciones para la Utilización del Oxido Nítrico inhalado en Patología Neonatal..*An Pediatric*. 2006,64 (3) 260 -266.
8. Gonzalez B. tratamiento con Oxido Nítrico Inhalado .*Manual de Neonatología*.2011.
9. Robn, Stein. Pulmonary Hipertension in the Neonate . Vol 8 Nº1 January 2010.
10. Khuffsh, Mc Namara. Neonatologist Performed Functional Echocardiography in the Neonatal Intensive care Unit. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* .February 2011. Pag 50 -60.
11. Current concepts About the Persistent Pulmonary Hipertension in the Neoborn.Volumen 18 . *Revista Mexicana de Pediatría*. Nº 5 2014.Pag 183-193.
12. Dra. Cristina Osio. Ecocardiografía para los Neonatólogos. Libro digital PDF. 2020.
13. Respaldiza M, Carlos A, Navarro C, Rosario M, Benot S. Óxido nítrico como tratamiento de la hipertensión pulmonar en prematuros. *Informes de evaluación de tecnologías sanitarias*. AETSA. Sevilla;; 2015