

# El recién nacido con HTPP y la administración de óxido nítrico inhalado

Klgo. Juan Eduardo Romero T  
Profesor Adjunto Universidad de Chile  
Magister Educación en Ciencias de la Salud

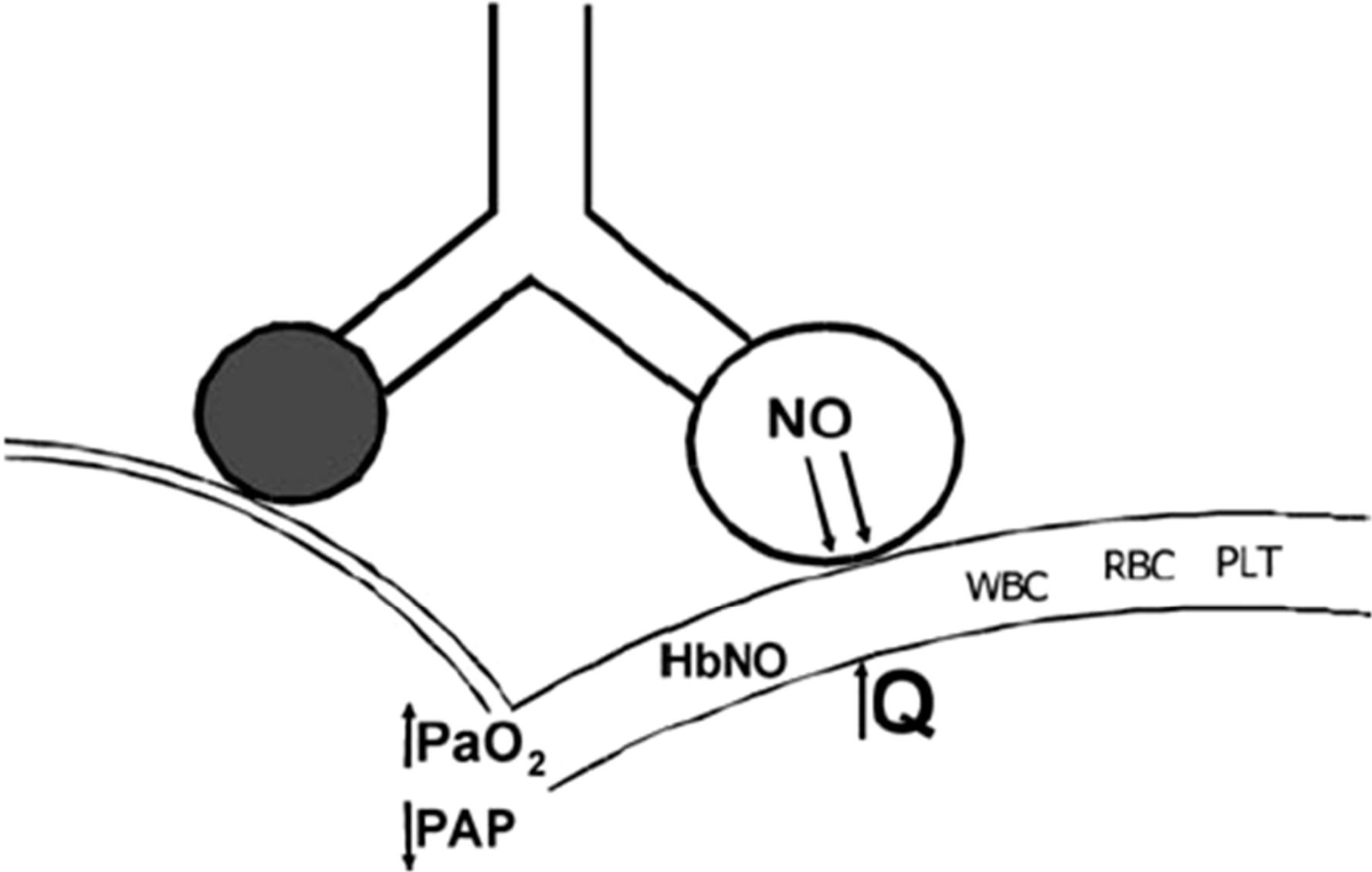
# Hipertensión pulmonar

- Presión de arteria pulmonar aumenta a niveles sistémicos o suprasistémicos
- Caída de Presión Arterial sistémica
- Disminución de oxigenación arterial
  
- Neonatología y pediatría
  - PAP sistólica o media  $> 2/3$  de PA sistémica

# Manifestaciones clínicas de la HTP

- Hipertensión pulmonar persistente
  - SDR neonatal
  - Síndrome aspirativo meconial
  - Hernia diafragmática
  - Sepsis
- HTP post cirugía cardíaca (Shunt I-D)
- Retiro de Circulación Extra Corpórea (ECMO)

# Efectos de la HTP sobre V/Q



AMERICAN  
ASSOCIATION FOR THE  
ADVANCEMENT OF  
SCIENCE

# SCIENCE

18 DECEMBER 1992  
VOL. 258 • PAGES 1853-2008

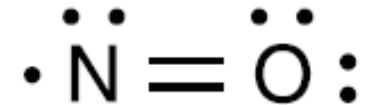
\$6.00

JUST SAY  
**NO**

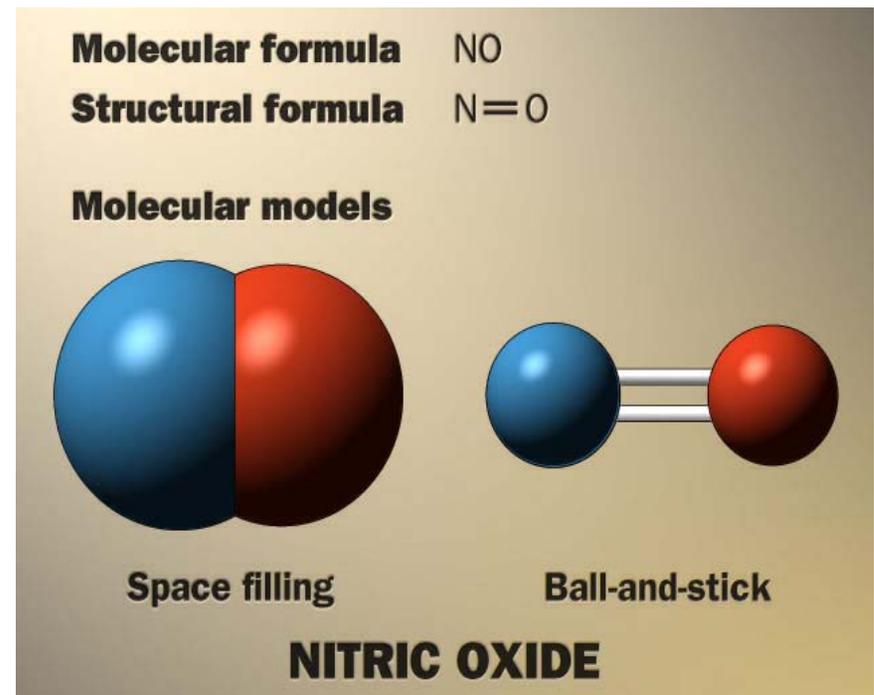
MOLECULE OF  
THE YEAR

*[Faint, illegible text, likely a list of featured articles or authors]*

# Características del óxido nítrico



- Se presenta en estado gaseoso
- Producción normal en células humanas (0.001-0.04 ppm)
- Contaminante ambiental (0.02-0.2 ppm)
- Vida media breve
- Es entregado a los vasos sanguíneos por los alveolos ventilados
- Se combina con hemoglobina y forma metahemoglobina



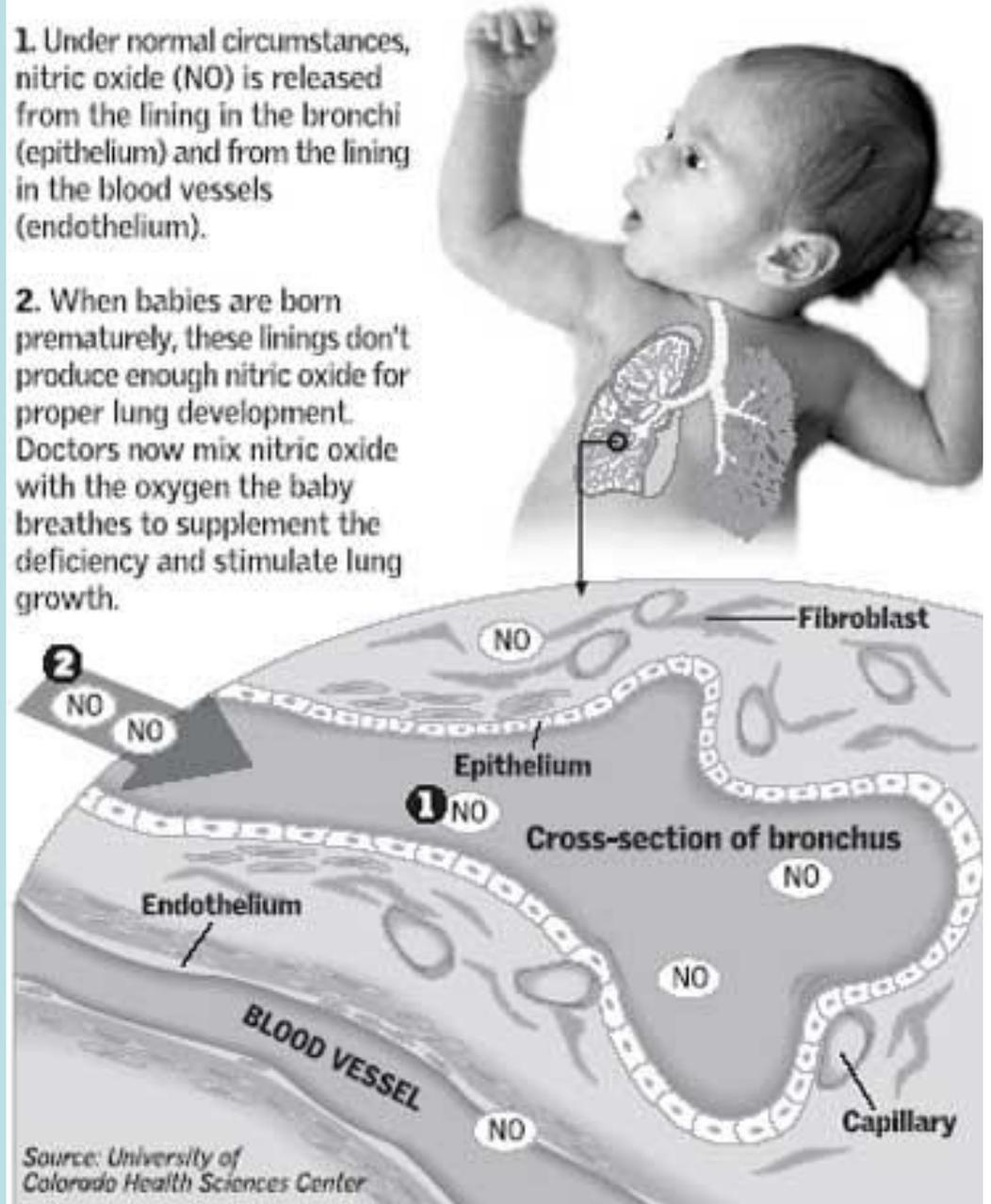
# iNO

- Óxido nítrico inhalado
  - Fármaco de la vía aérea
  - Sin efectos sistémicos directos
- Vasodilatador selectivo de vasculatura pulmonar
  - Reducción de hipertensión pulmonar
- Mejorar relación V/Q
  - Vasodilatación selectiva pulmonar en los alvéolos bien ventilados

## How nitric oxide works

1. Under normal circumstances, nitric oxide (NO) is released from the lining in the bronchi (epithelium) and from the lining in the blood vessels (endothelium).

2. When babies are born prematurely, these linings don't produce enough nitric oxide for proper lung development. Doctors now mix nitric oxide with the oxygen the baby breathes to supplement the deficiency and stimulate lung growth.



Jonathan Moreno, Jeff Coertzen | The Denver Post

Nitric oxide (NO) can be provided exogenously through inspiratory gas.

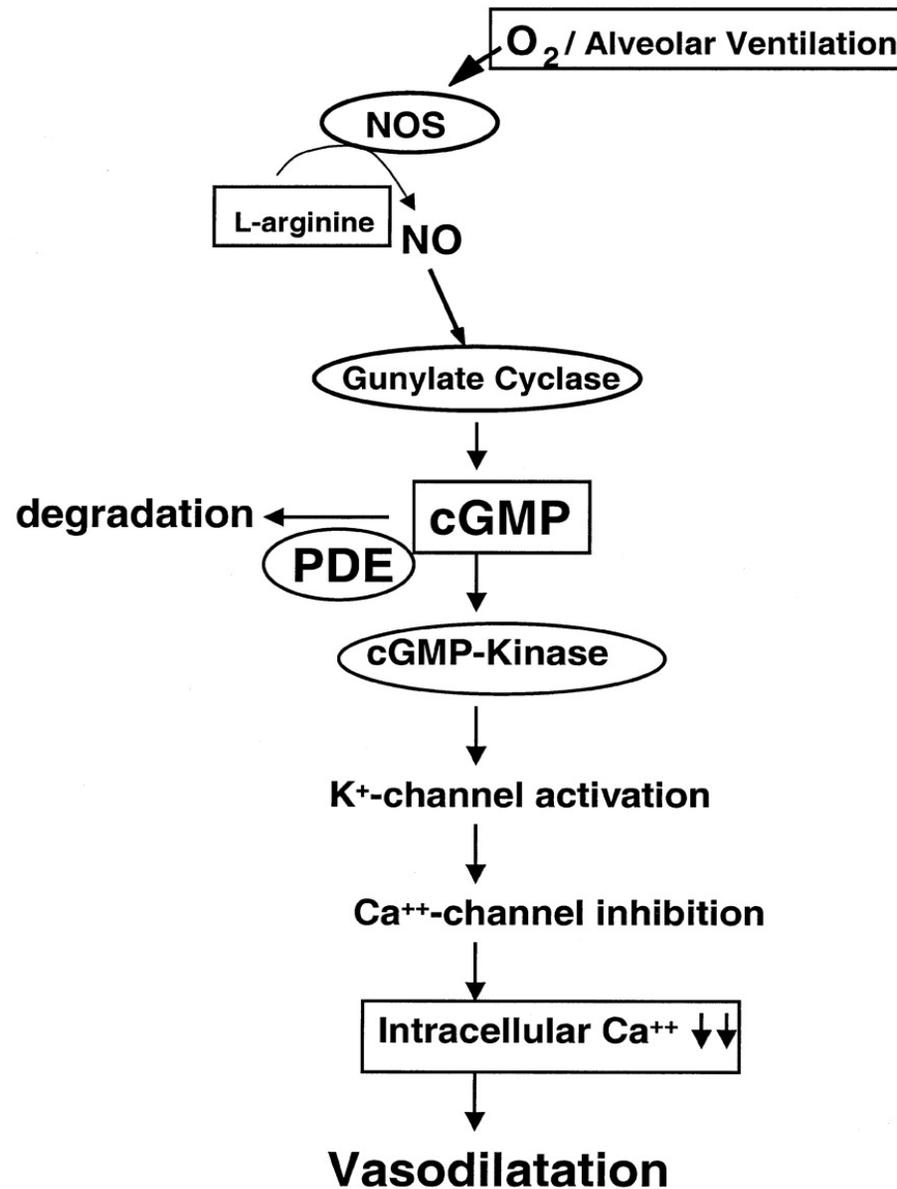
When inhaled, NO travels through the trachea and bronchioles into the alveoli.

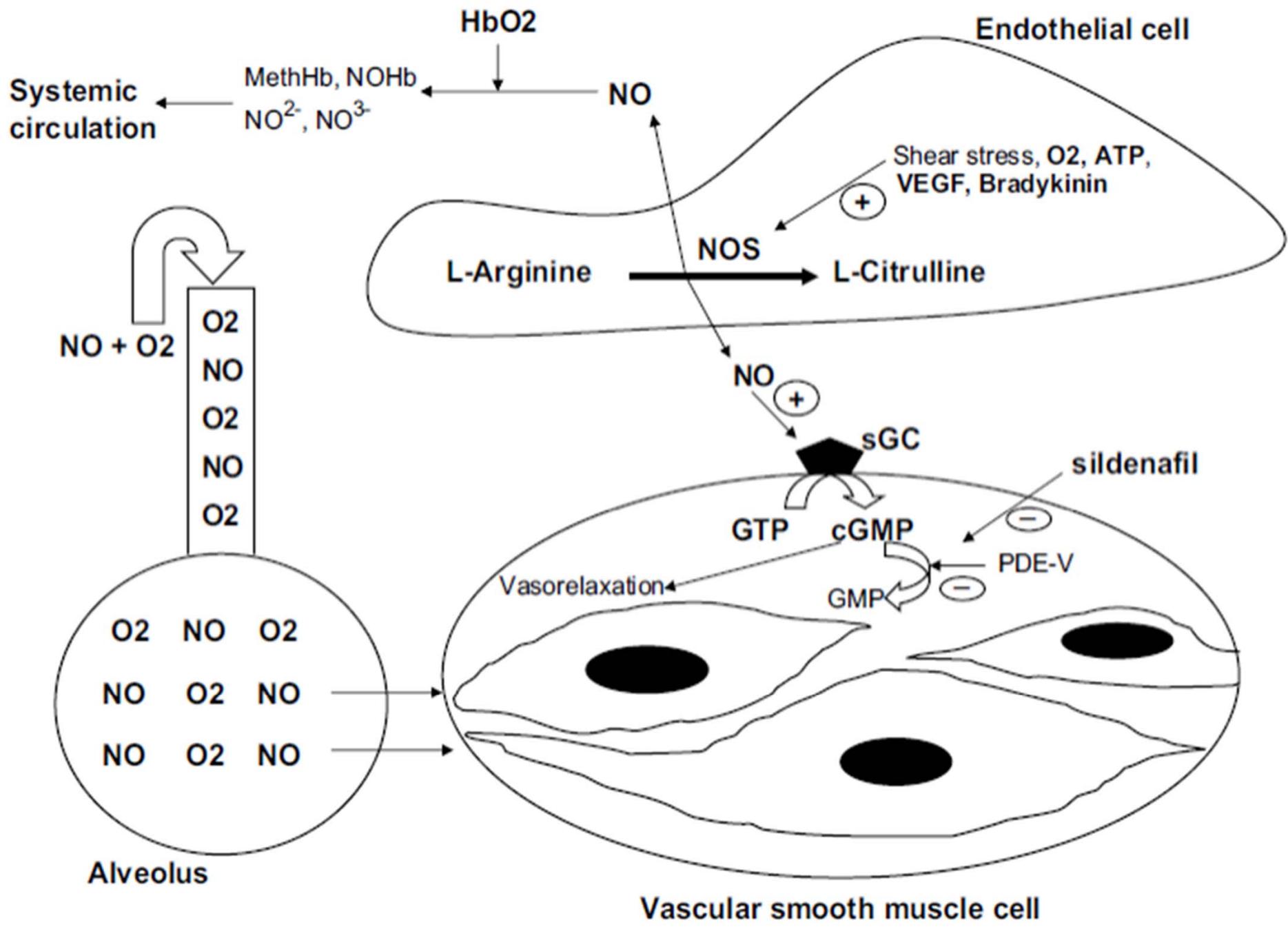
The NO molecules travel through the alveoli and the epithelial cells.

Nitric Oxide  
(NO)

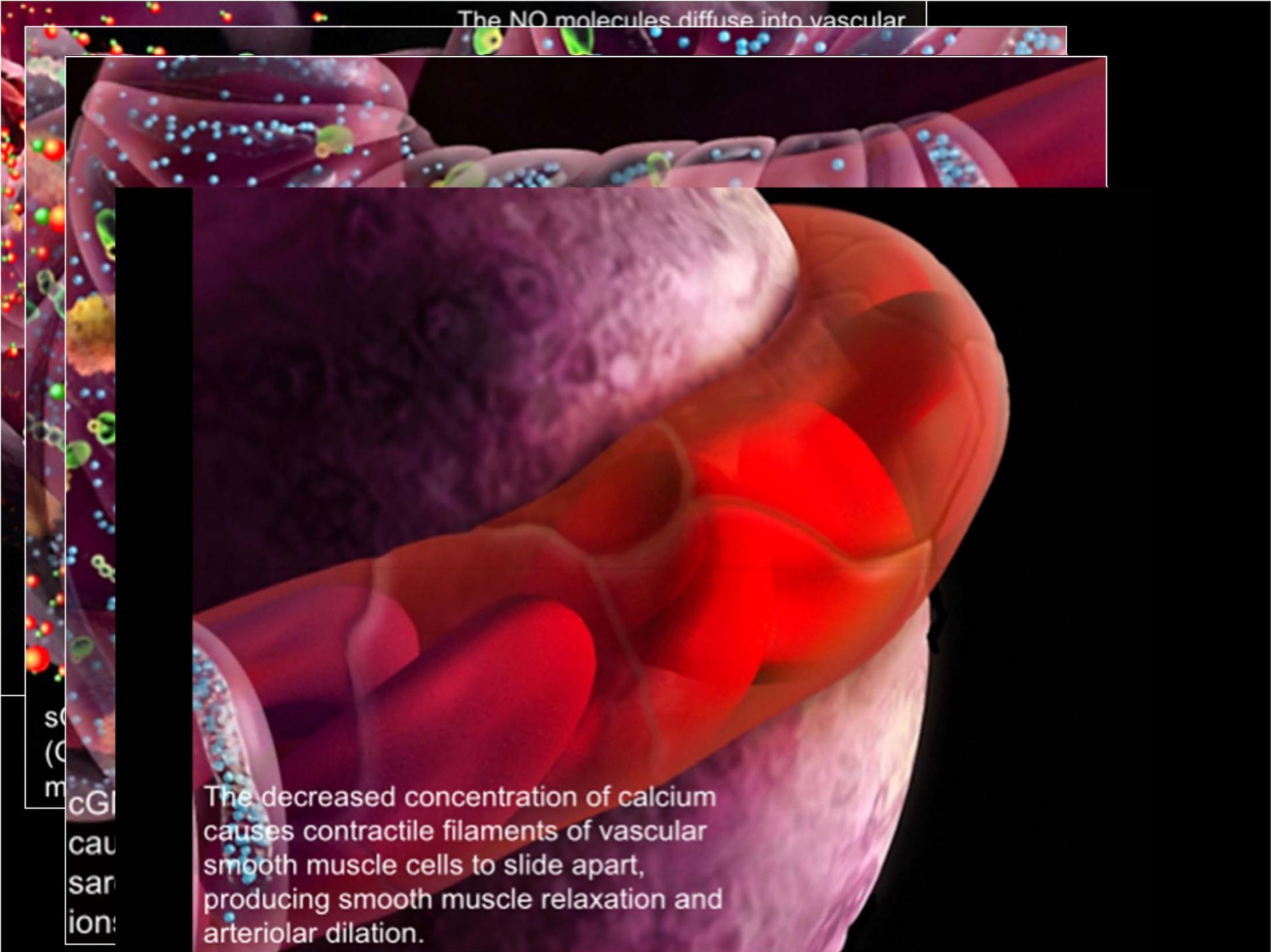


# Mecanismo de acción del NO



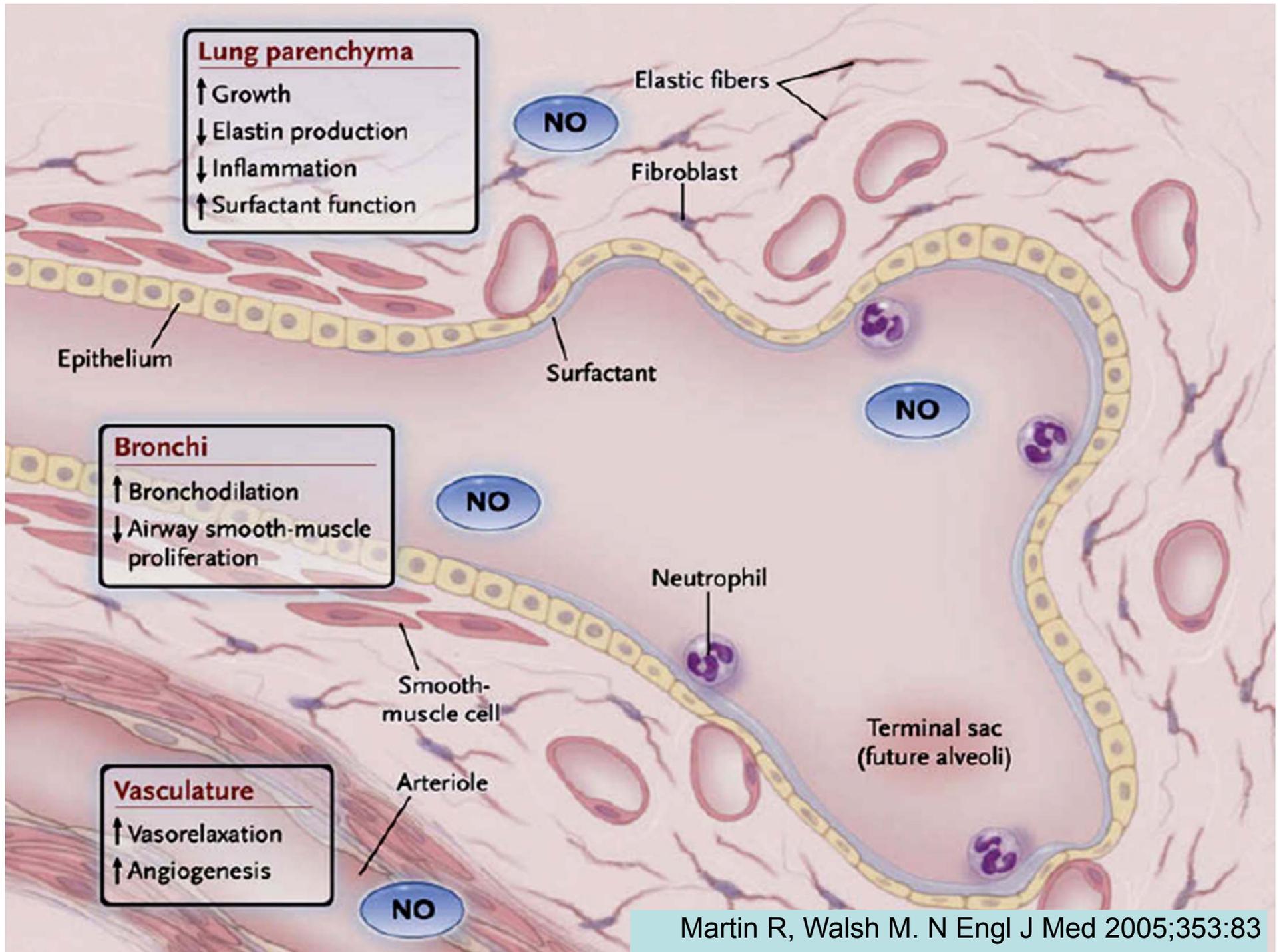


The NO molecules diffuse into vascular



so  
(C  
m  
cG  
cau  
sar  
ion:

The decreased concentration of calcium causes contractile filaments of vascular smooth muscle cells to slide apart, producing smooth muscle relaxation and arteriolar dilation.



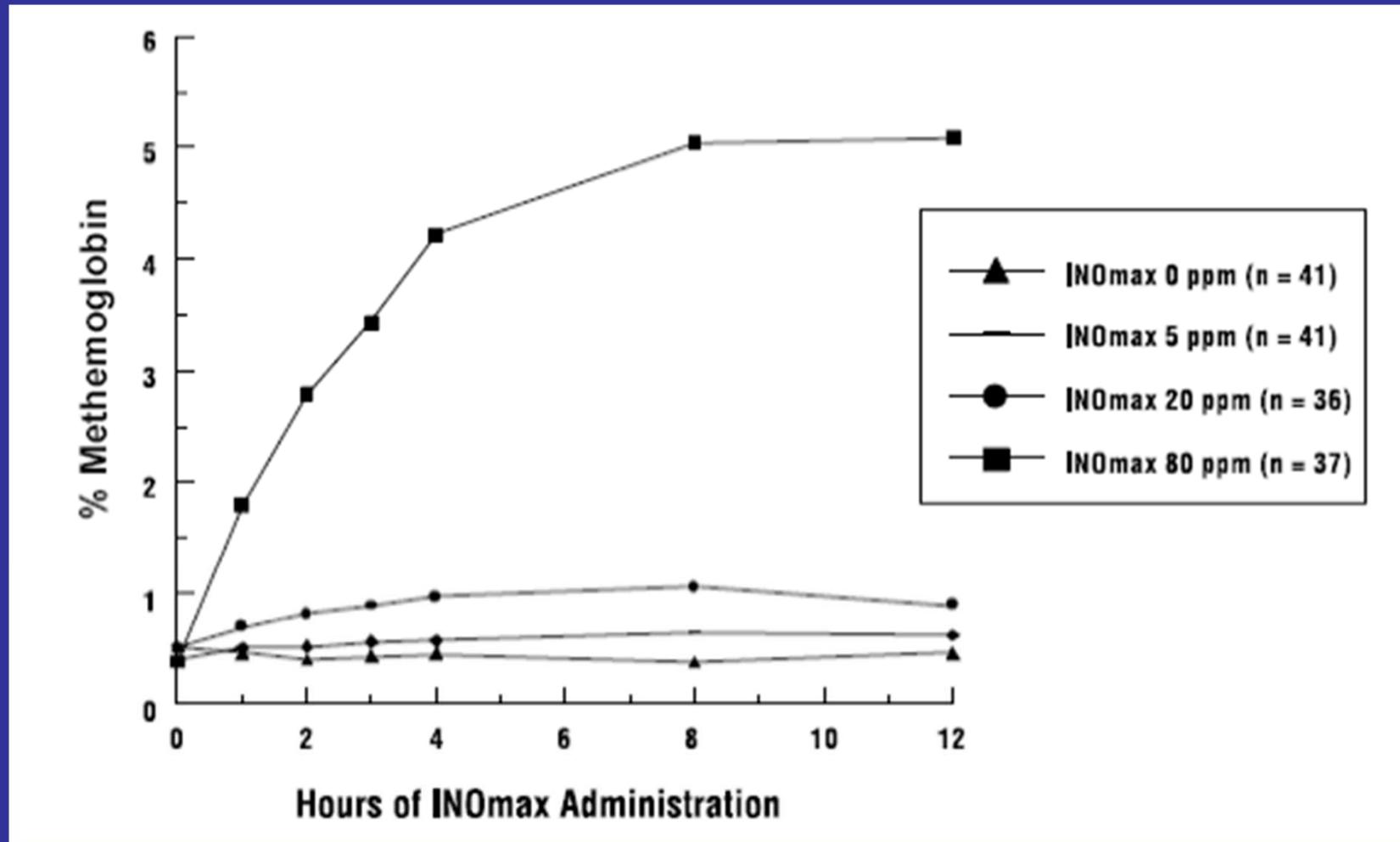
# Indicaciones clínicas

“Tratamiento de neonatos de término y pre-término con falla respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar primaria”.

# Efectos adversos del óxido nítrico inhalado

- Formación de niveles tóxicos de Metahemoglobinemia
  - Suspender iNO, si  $>7\%$
  - Discrepancia entre  $\text{SatO}_2 / \text{PaO}_2$
  - Piel y sangre descolorida (parda)
  - Control diario \*
- Formación de Dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ )
  - Radical libre
  - Irritante de la vía aérea
  - Puede causar daño pulmonar

# Metahemoglobina y NO: Relación dosis dependiente



# Efectos adversos del óxido nítrico inhalado

- Efecto rebote
  - Incluso en pacientes sin respuesta aparente
- Disminución de agregación plaquetaria
  - Riesgo de HIV
- Disminución  $FiO_2$ 
  - Factor de dilución de  $N_2$
  - Propelente de NO es nitrógeno

# Resultados de estudios clínicos: Neonatología

- Reducción de necesidad de ECMO
- Mejoría en oxigenación e índices HD y CV
- Fármaco seguro, aprobado por FDA
- Sin cambios en criterios de recuperación



Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. for the Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000; 342: 469-474

Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med*. 1997;336:597-604.

<http://www.fda.gov/cder/da/da1299.html>

# Estudios observacionales

First Author	Year	Design	Number of Subjects	INO Dose (ppm)	PaO <sub>2</sub>	OI
Roberts	1992	Single-center	6	20, 40, 80	NR	NR
Kinsella	1992	Single-center	9	10 - 20	NR	NR
Goldman	1996	Single-center	25	20 - 70	Improved	Improved
Biban	1998	Single-center	21	10 - 40	Improved	Improved
Mercier	1998	Multi-center	121	10 - 80	NR	Improved
Gupta	2002	Single-center	229	25	Improved	Improved

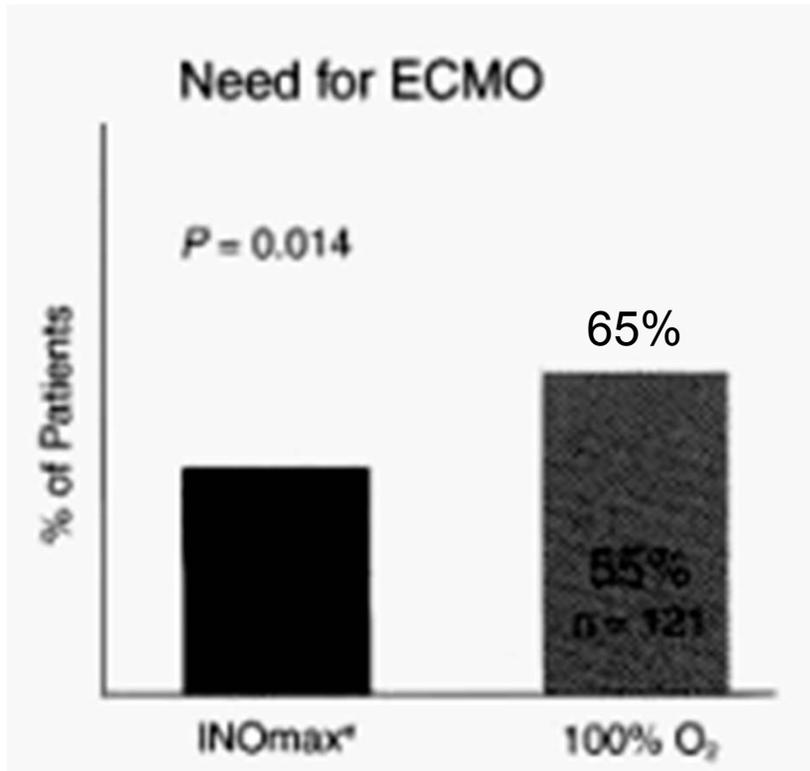
# Estudios controlados

First Author	Year	Subjects (number)	Initial NO Dose (ppm)	Mortality	ECMO Requirement	PaO <sub>2</sub>	OI
Day	1996	11 Control 11 INO	20	Not reported	Not reported	Improved	Improved
Hoffman	1997	29 Control 21 INO	25	No difference	Decreased with INO	Improved	Improved
Wessel	1997	23 Control 26 INO	80	No difference	No difference	Improved	Improved

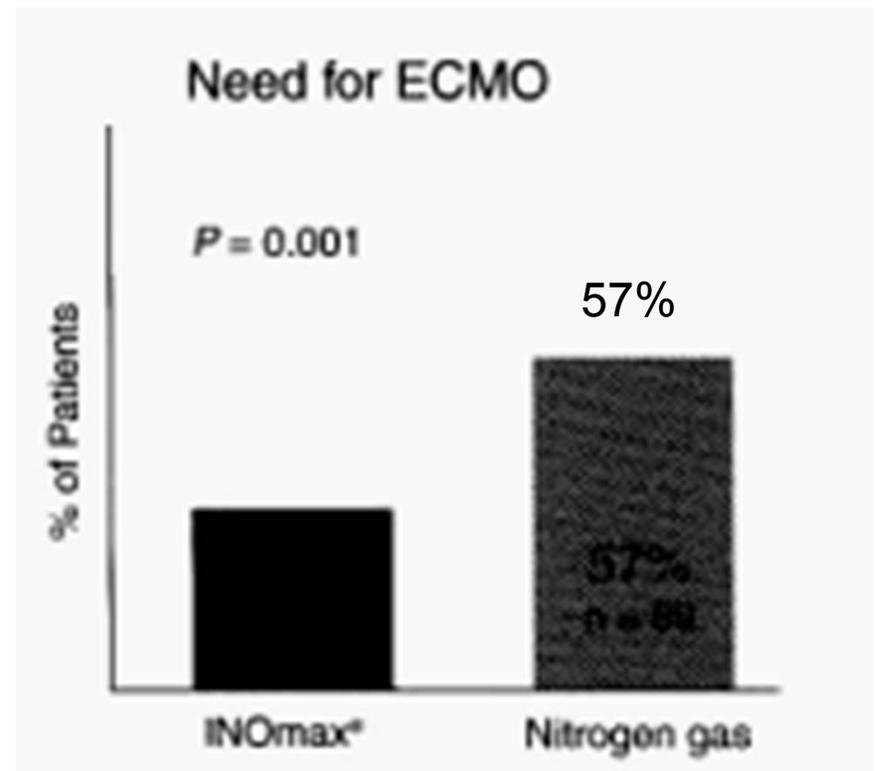
# Ensayos multicéntricos, aleatorios y controlados

First Author	Year	Subjects	INO Dose (ppm)	Mortality	ECMO	P <sub>aO<sub>2</sub></sub>	OI
NINOS	1997	121 Control 114 INO	20 and 80	No difference	Decreased with INO	Improved	Improved
NINOS	1997	28 Control 25 INO (all with CDH)	20 and 80	No difference	Increased with INO	No difference	No difference
Roberts	1997	28 Control 30 INO	80	No difference	Decreased with INO	Improved	Improved
Kinsella	1997	107 INO 98 HFOV	20 and 40	No difference	Not reported	Improvement with combined INO and HFO	Not reported
Davidson	1998	41 Control 114 INO	5, 20, 80	No difference	No difference	Improved	Improved
Clark	2000	122 Control 126 INO	20	No difference with INO	Decreased	Not reported	Not reported
Sadiq	2003	42 Control 43 INO	10	No difference	No difference	Improved	Not reported
Konduri	2004	149 Control 150 INO	5 and 20	No difference	No difference	Improved	Improved

# iNO y ECMO

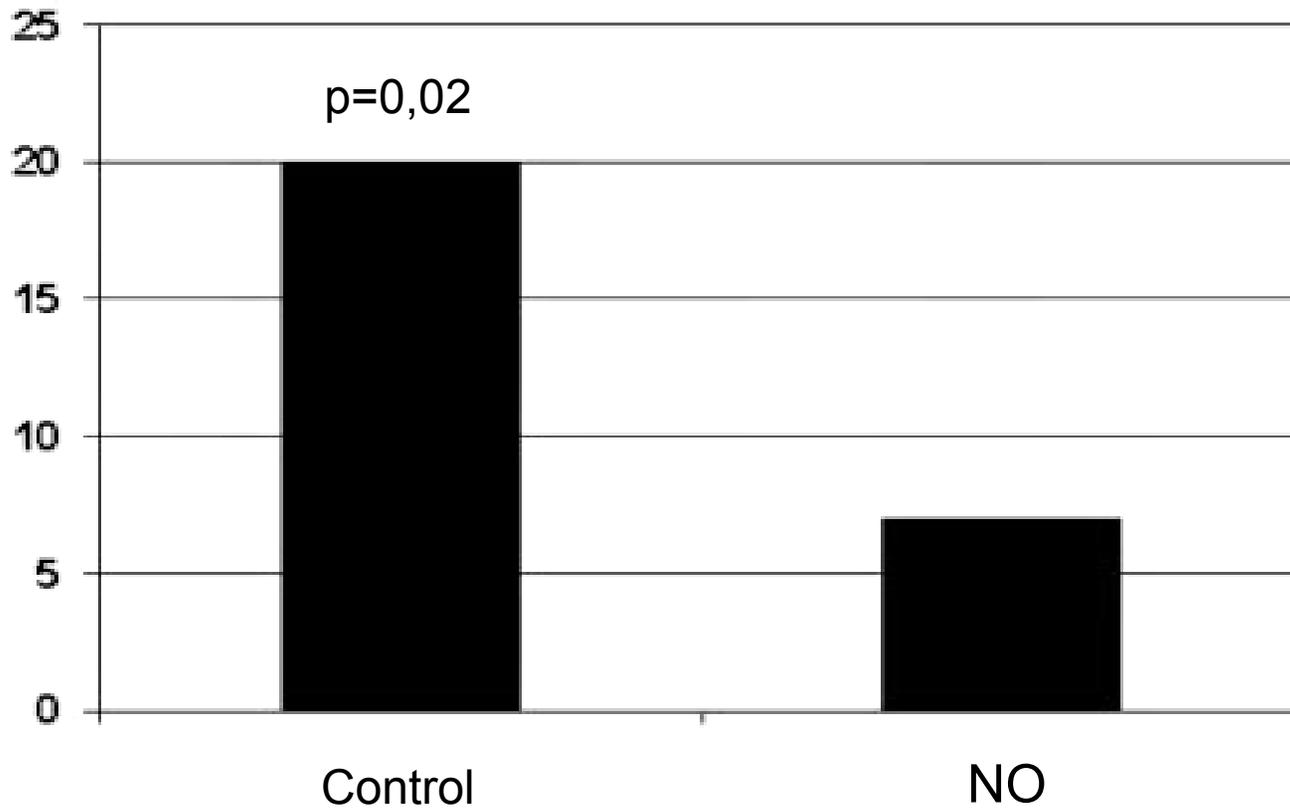


NINOS. N Engl J Med.  
1997;336:597-604.



CINRGI. N Engl J Med.  
2000;342:469-474.

# Disminución de DBP



# Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants.

- Terapia de rescate con iNO en prematuros críticamente enfermos, que cumplen criterios de baja oxigenación, no mejora sobrevida, y no se demuestra disminución de DBP o de lesión cerebral.
- Mejora la oxigenación en corto plazo.
- Existe evidencia de un aumento en HIV severa.
- No debería utilizarse iNO rutinariamente en casos de falla respiratoria hipoxica.
- Parece promisorio el uso temprano de iNO en neonatos de pretermino con compromiso respiratorio moderado.

# Estudios clínicos: Indicaciones en Pediatría



- Cardiopatías congénitas operadas que cursan con HTP
- Titulación de reactividad vascular pulmonar
- Manejo del Síndrome de Distress Respiratorio complejo

# Selección de paciente y estabilización

## Indicación

Falla respiratoria hipoxémica

> 34 semanas gestación

<14 días de vida

IO > 25

Gradiente de SpO<sub>2</sub> pre/post ductal

Ecocardiografía/Doppler que demuestre HTP

## Estabilización

Corrección acidosis (pH >7,35)

Manejo inotrópico/fluidos

## Reclutamiento

- HFOV

- Surfactante



# Criterios de respuesta a iNO

Evaluación de respuesta:

**PaO<sub>2</sub>**

Completa → Aumento >20 mmHg

Parcial → Aumento 10 y 20 mmHg

No → Aumento <10 mmHg

# Weaning de iNO

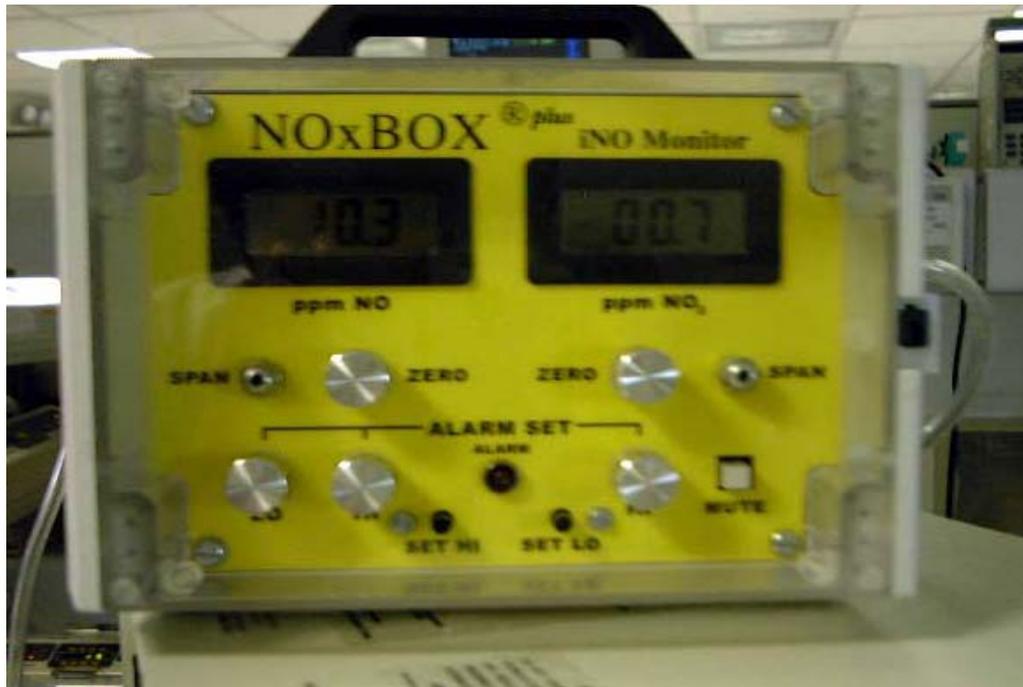
Dosis inicial: 20 ppm → Observar respuesta clínica:

- $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ ,  $\text{SpO}_2 > 90\%$ ,  $\text{FiO}_2 < .60 \rightarrow \downarrow 10 \text{ ppm}$   
 $\text{SpO}_2 \downarrow 5\% \text{ o } < 90\% \rightarrow \uparrow 20 \text{ ppm}$
- $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ ,  $\text{SpO}_2 > 90\%$ ,  $\text{FiO}_2 < 0.60 \rightarrow \downarrow 10 \text{ ppm}$   
 $\text{iNO} \rightarrow 5 \text{ ppm} \rightarrow 1 \text{ ppm}$   
 $\text{SpO}_2 \downarrow 5\% \text{ o } < 90\% \rightarrow \text{Volver a dosis previa de iNO}$
- $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ ,  $\text{SpO}_2 > 90\%$ ,  $\text{FiO}_2 < 0.40$   
 $\rightarrow \uparrow \text{FiO}_2 0.60 \rightarrow 0 \text{ ppm}$
- $\text{FiO}_2 > 0.60 \rightarrow 1 \text{ ppm}$ , suspender en 4 a 8 horas en forma cuidadosa para evitar rebote
- Repetir equipo por 24 horas

# Cilindro de iNO



# Sistema original de administración de óxido nítrico inhalado





# Sistema actual de administración de óxido nítrico inhalado



Inovent Ino Therapeutics

# Equipo iNOvent®

**iNOvent® delivery system**  
**Revisión software 2.00 111281552**  
**Horas: 2917 horas**  
**Copyright © 1996, 2001 Datex-Ohmeda, Inc.**

**Inicializando sistema de entrega...**

**iNOvent** Transport





Línea de muestra de gas (Abs. permanente de 230 mL/min)

Línea de entrega NO

Línea medición flujo VM

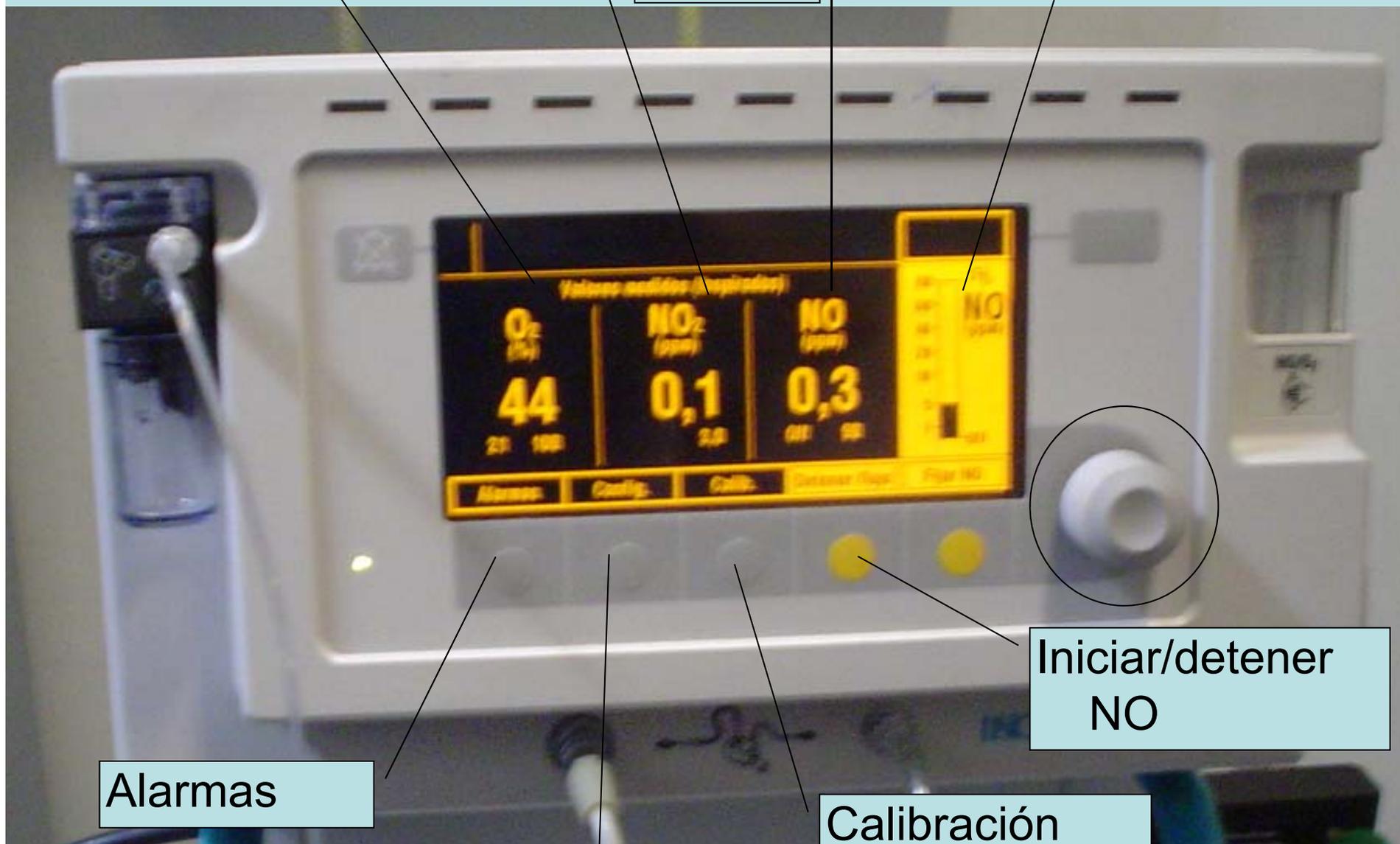
Manómetro de carga de cilindro  
Balón: Lleno 1900 PSI  
Vacío 200 PSI

FiO2 medida

NO2  
medido

NO  
medido

NO programado

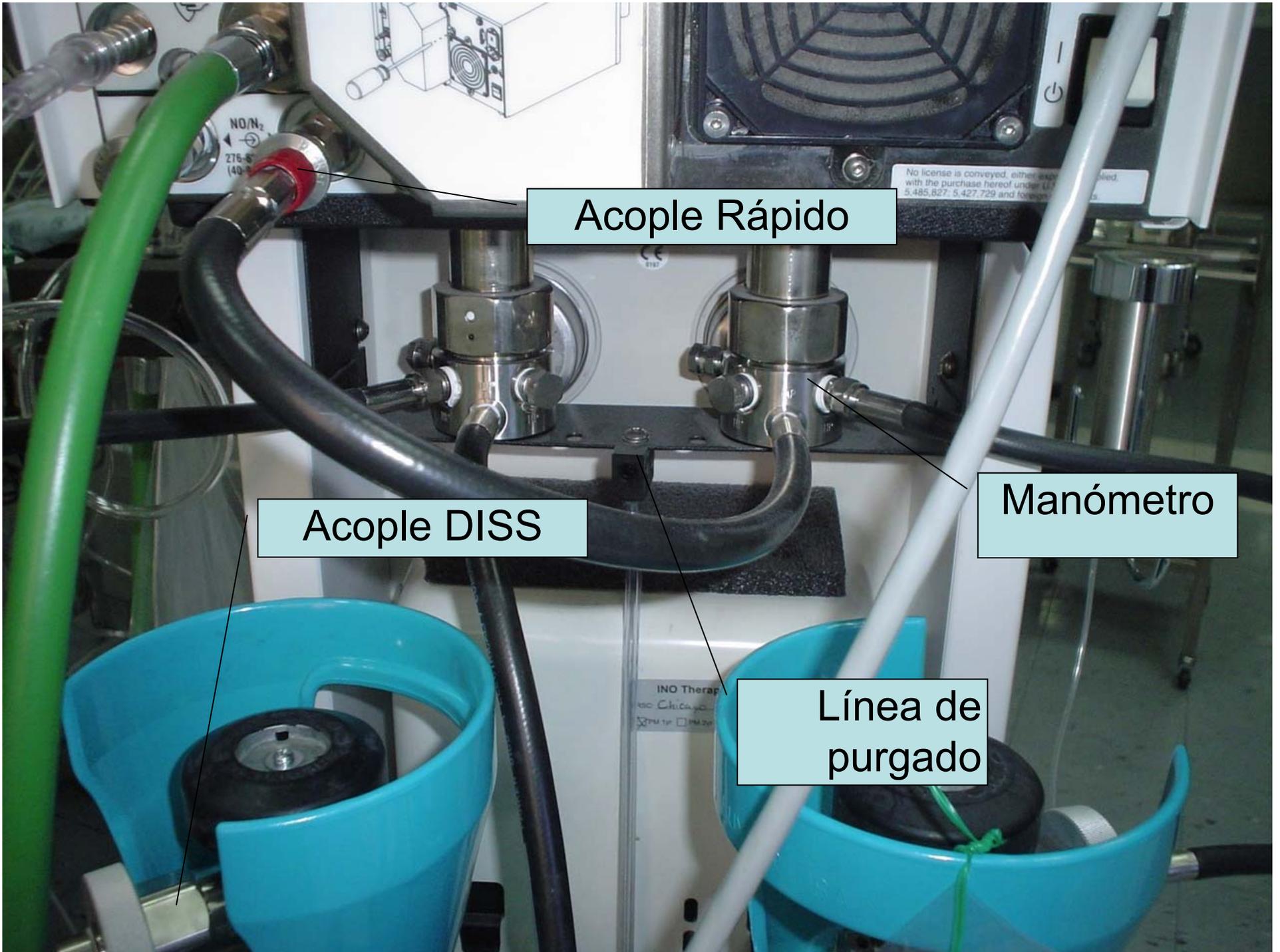


Alarmas

Configuración

Calibración  
Alta y baja

Iniciar/detener  
NO



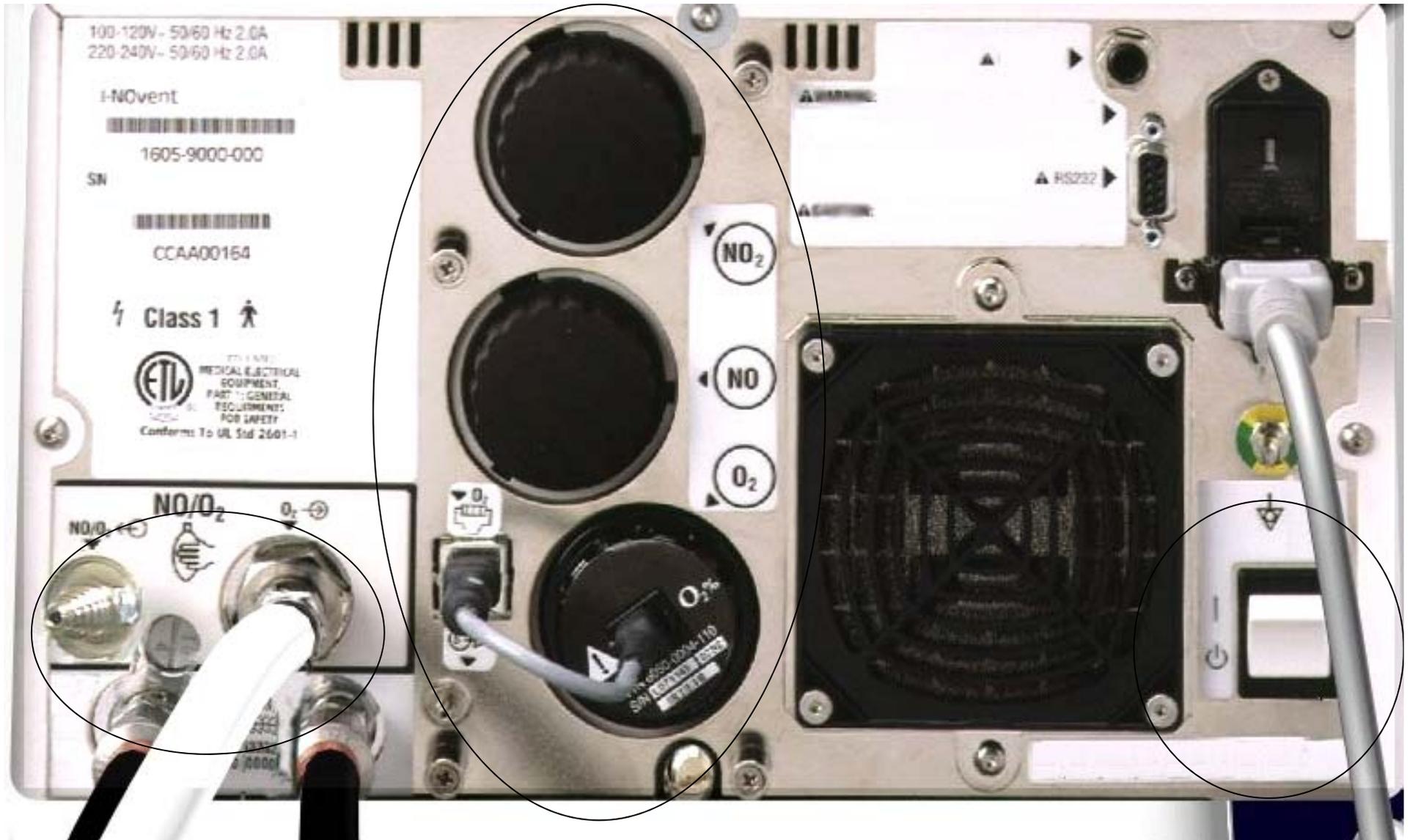
Acople Rápido

Acople DISS

Manómetro

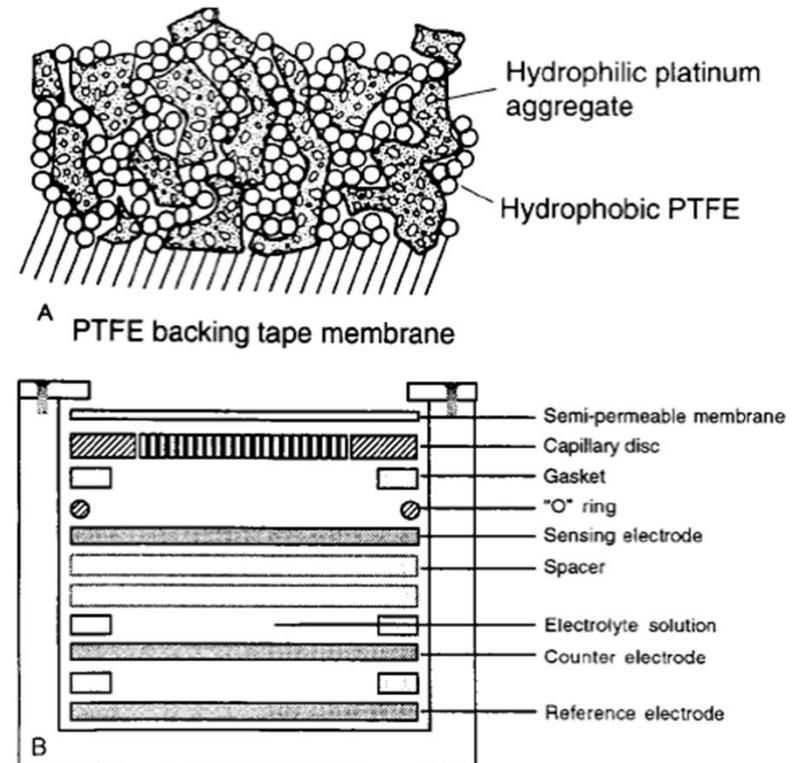
Línea de purgado

# Vista posterior cabezal iNOvent



# Analizadores electroquímicos

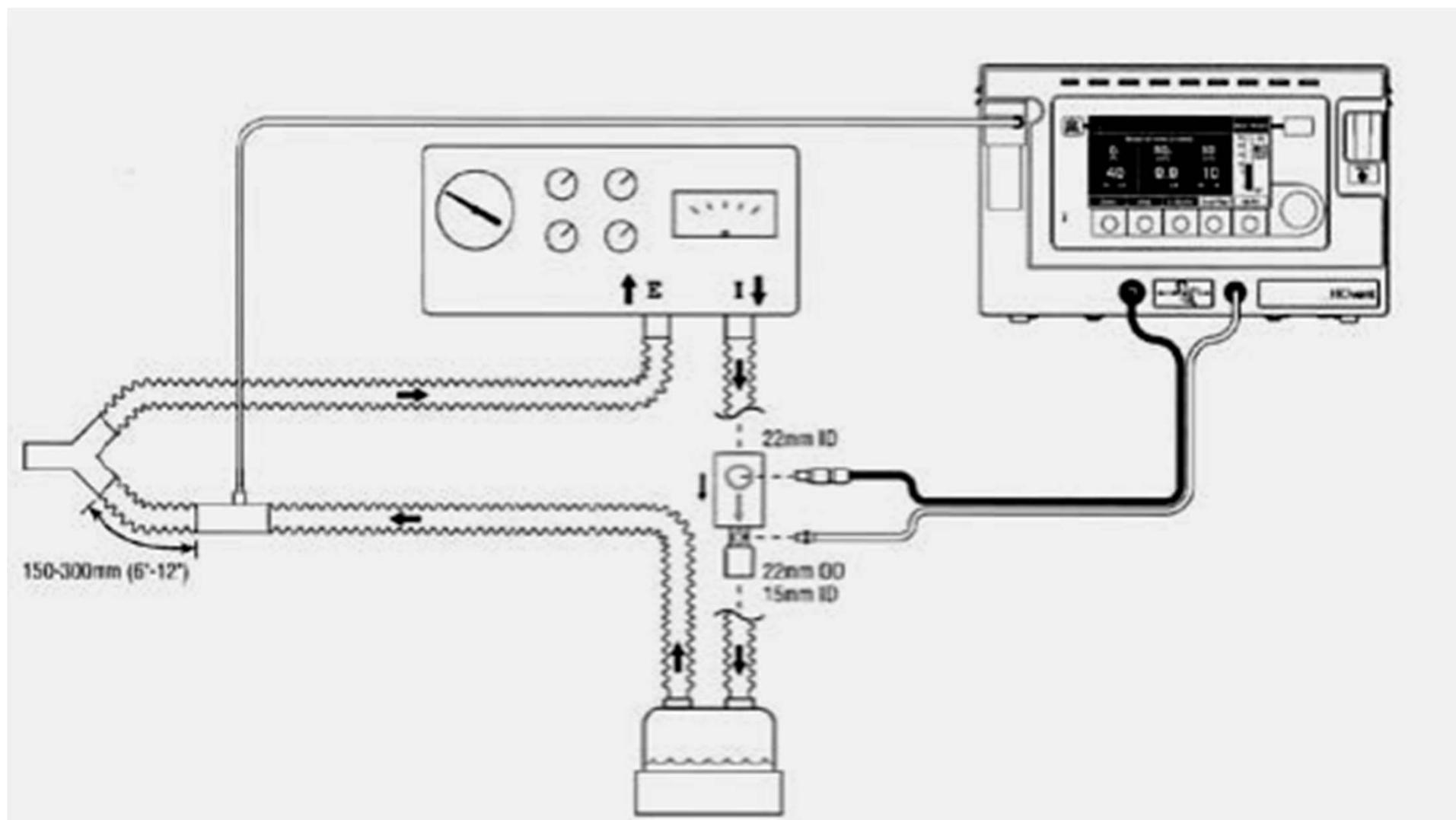
- Bajo costo
- Detectan NO, NO<sub>2</sub> y FiO<sub>2</sub>
- Calibración fácil
- Respuesta rápida
- Pueden utilizarse en línea o en paralelo





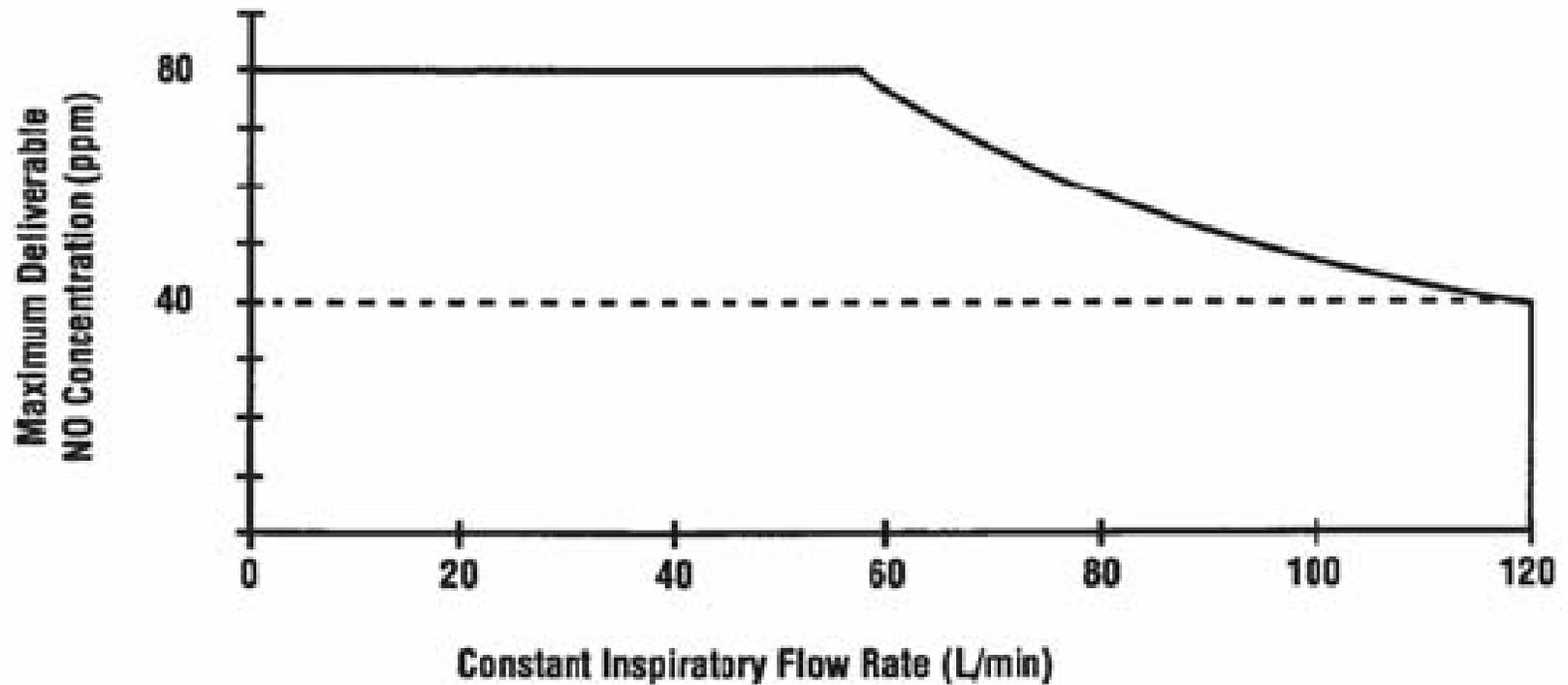
# Sistemas ventilatorios utilizables

- Ventilación mecánica convencional
  - Flujo continuo, demanda o “bias flow”
- Ventilación de alta frecuencia
  - VAFO con o sin espiración activa
- Ventilador de anestesia
  - Utilizar flujo de gas fresco adecuado (>2 lpm)
- Sistemas de ventilación manual
  - AMBU y Sistema de Jackson-Rees

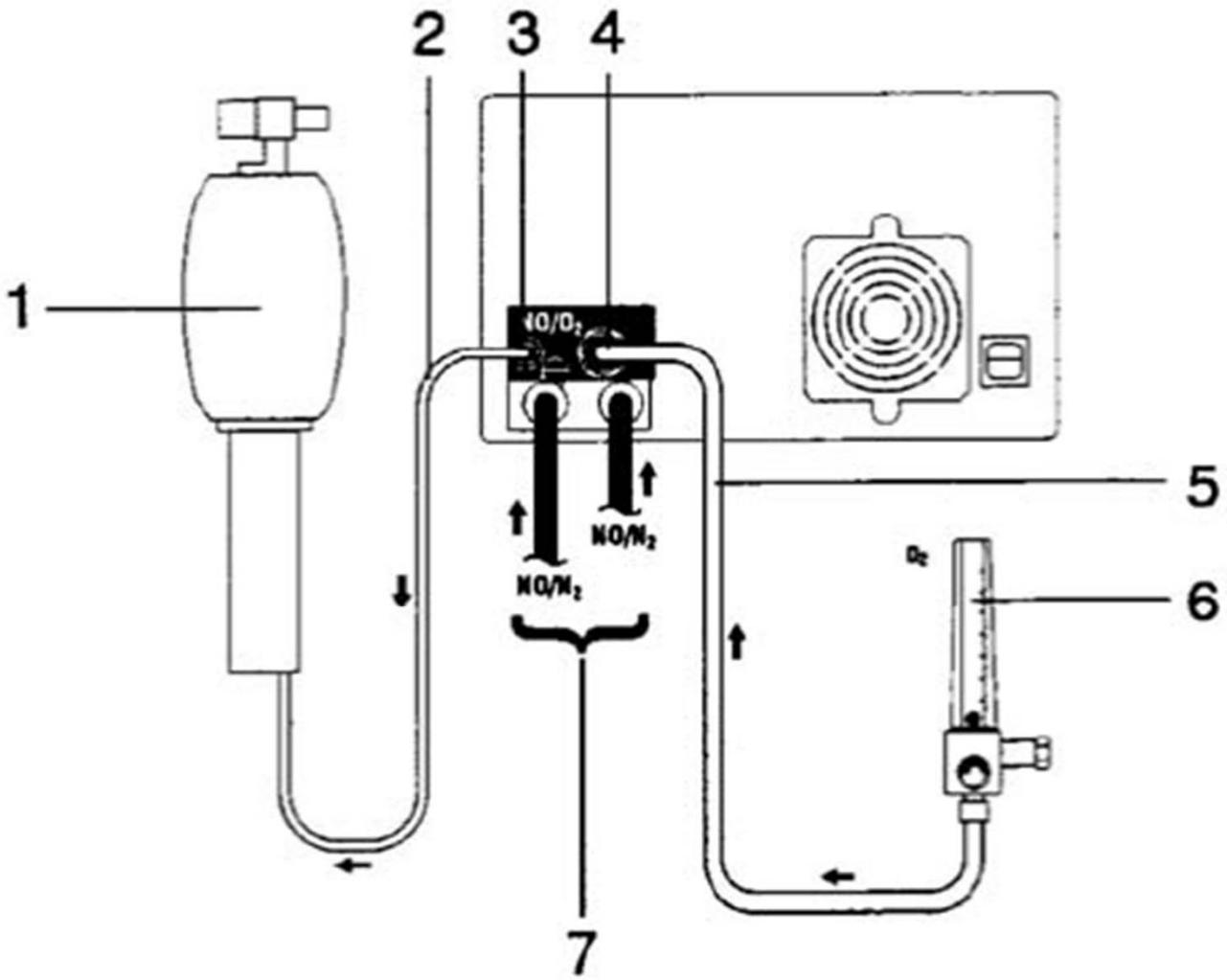




# Concentración máxima de acuerdo a flujo utilizado

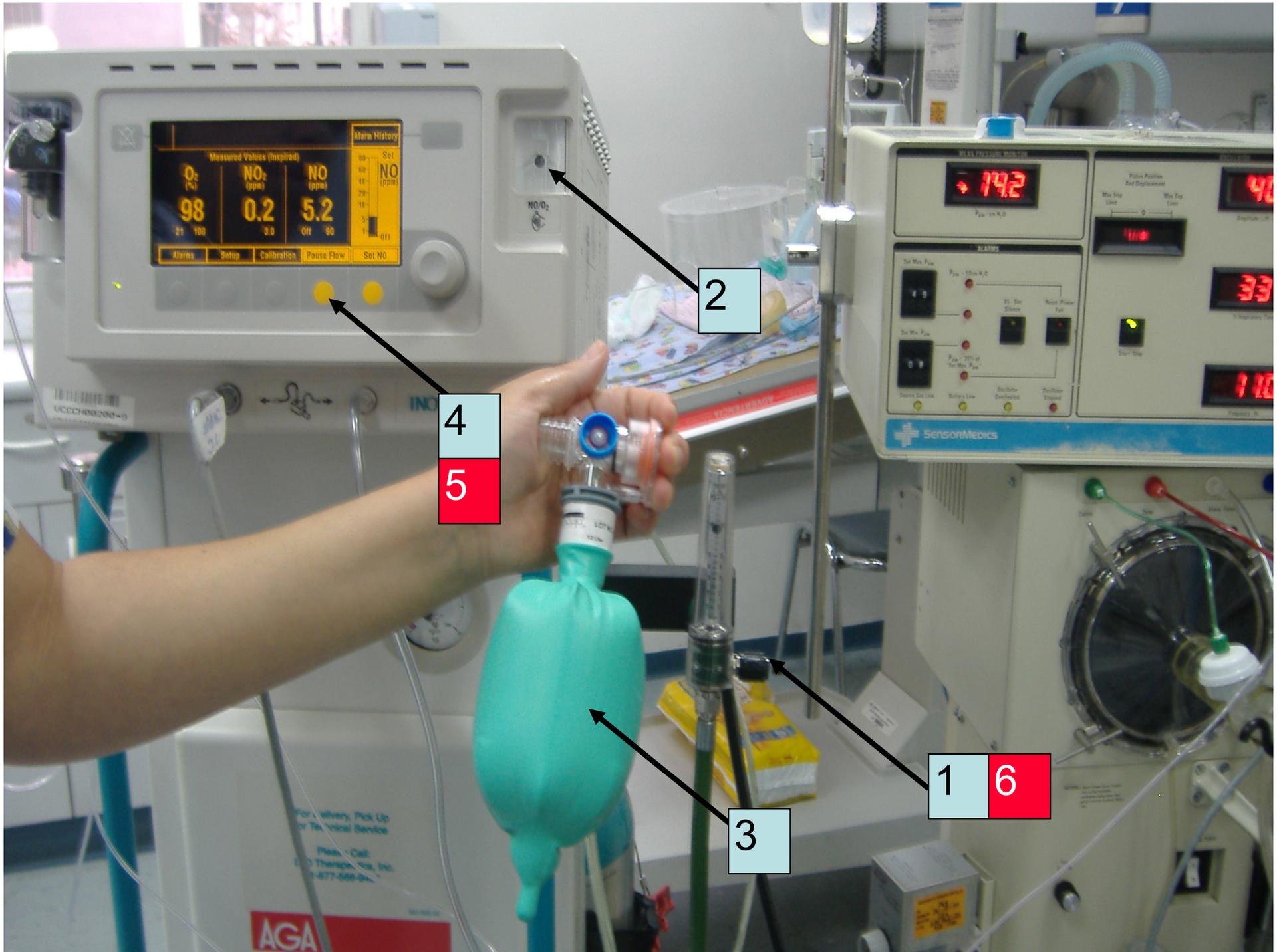


# Sistema de administración manual

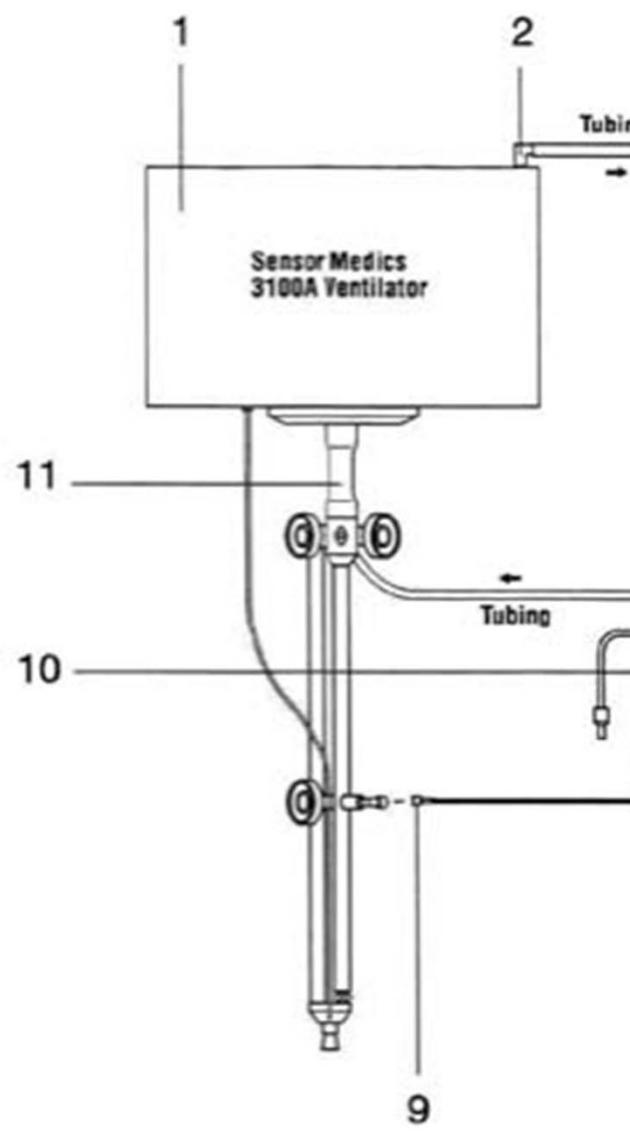




- Debe estar conectado a fuente de O<sub>2</sub> de alta presión
- **Flujómetro compensado**
- Utilizado para ventilación manual
- Usar 15 l/m → 20



# Uso de HFOV +





# Combinación HFOV + iNO

- Aumenta PaO<sub>2</sub> si se usa en conjunto iNO + HFOV

Kinsella. Seminar Perinatology 1997

- Hay impacto en Síndrome de Aspiración Meconial cuando se usa iNO y HFOV

Bahrami K. Ped Crit Care Med 2000

- Uso exitoso de iNO, HFOV y pronos en pacientes con SDRA

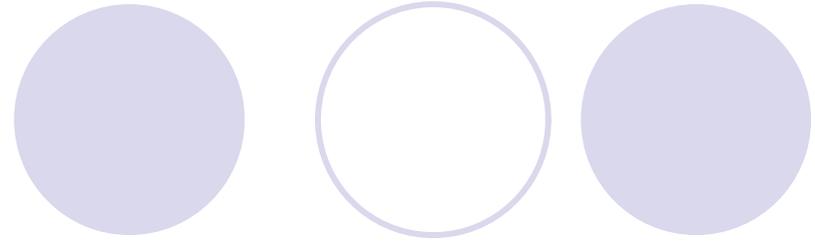
Varkul M. Anesthesiology 2001

# Sistema de administración de óxido nítrico en Chile



- Linde (Ex- AGA): Arrienda a los centros, equipos para la administración del gas.
- Cada centro llama a celular de equipo clínico cuando toma la decisión de conectar a un paciente.
- Equipo clínico concurre al centro y realiza la conexión del equipo al ventilador mecánico.

# Sistema nacional de administración de iNO



Centros de administración:

## Santiago

- Hospital Clínico UC
- Clínica Alemana
- Hospital San José
- Clínica Las Condes
- Hospital Luis Calvo Mackenna
- Clínica Dávila
- Hospital Luis Tisné
- Clínica Santa María
- Hospital Sótero del Río

Hospital San Borja Arriarán

Hospital San Juan de Dios

Clínica Bicentenario

## Concepción

- Hospital G. Grant Benavente
- Clínica Francesa



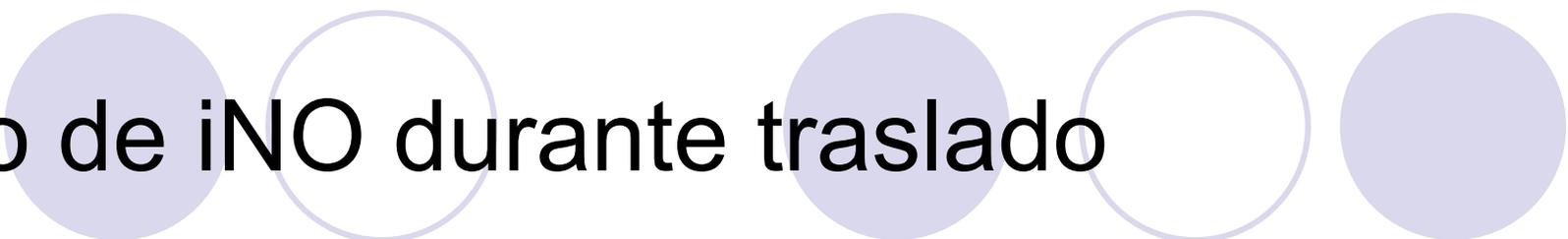
# Nuevos centros a incorporar

- Puerto Montt
- Viña del Mar
- Temuco
- La Serena

# Transporte del paciente con iNO

- **Intrahospitalario**
  - Procedimientos
  - Cirugía cardiaca
  - Traslado de unidad
- **Extrahospitalario**
  - Terrestre
  - Aéreo





# Uso de iNO durante traslado

- Pacientes en VAFO o VMC más iNO que deban ser trasladados a centro ECMO
- Estabilización de pacientes con HTP que deban ser trasladados a un centro con iNO
- Traslado de paciente conectado a VAFO, para evitar descompensación en VMC (\*)

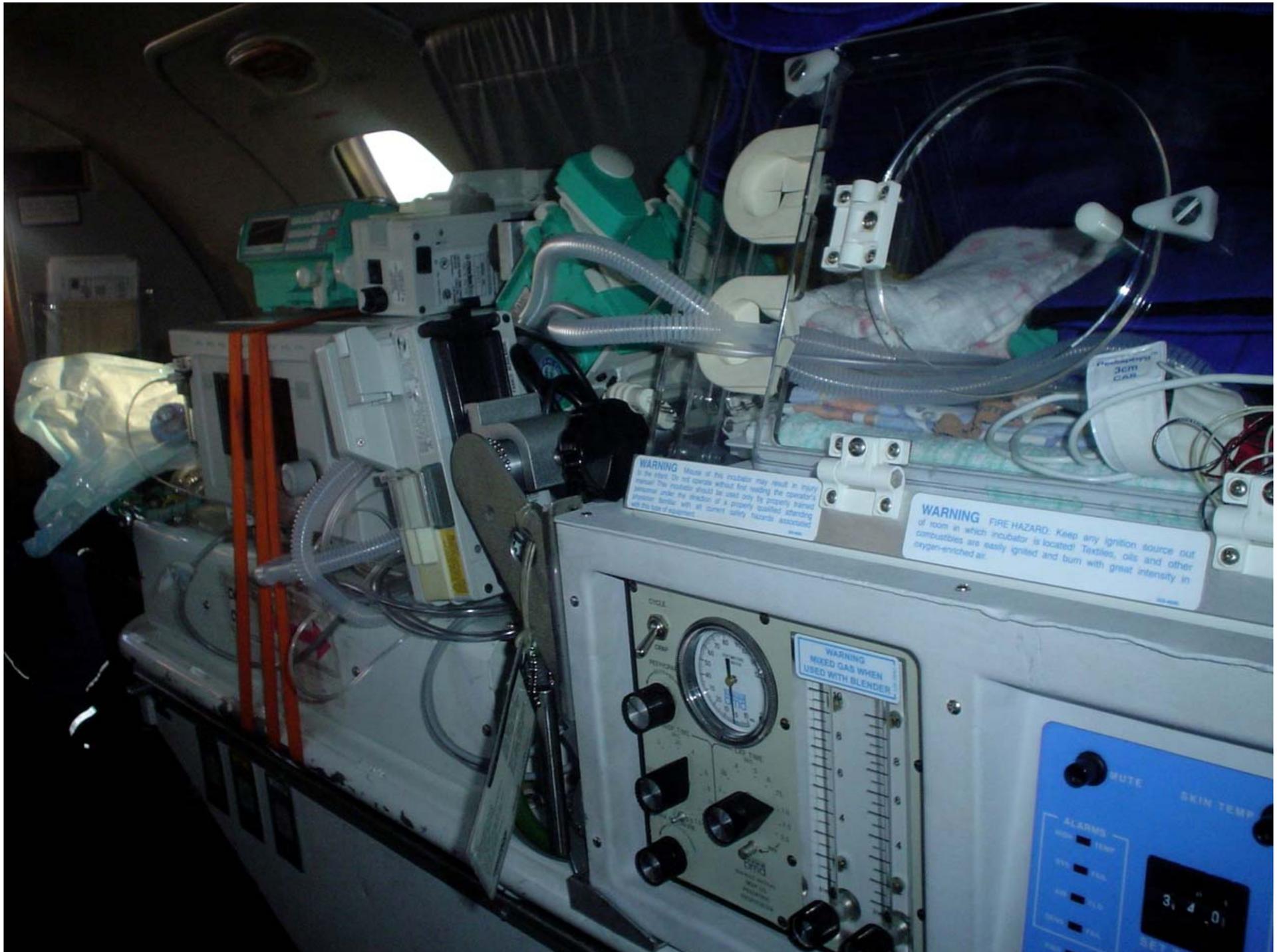






# Traslado aéreo



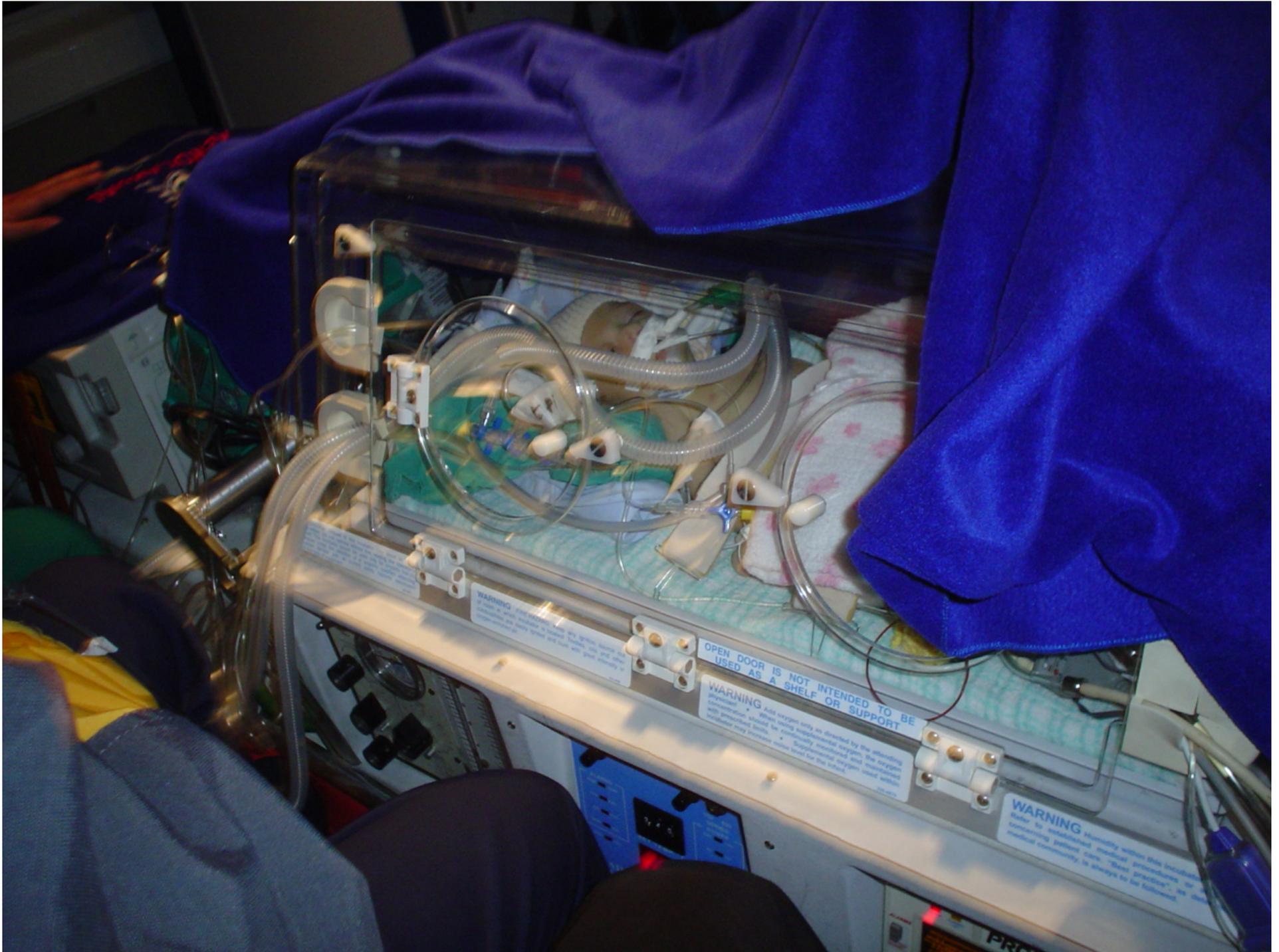


**WARNING** Mask of this incubator may result in injury if the infant is not operated without first reading the operator's manual. This incubator should be used only by properly trained personnel under the direction of a properly qualified attending physician familiar with all correct safety hazards associated with this type of equipment.

**WARNING FIRE HAZARD.** Keep any ignition source out of room in which incubator is located! Textiles, oils and other combustibles are easily ignited and burn with great intensity in oxygen-enriched air.

**WARNING MIXED GAS WHEN USED WITH BLENDER**

MUTE SKIN TEMP  
ALARMS  
HIGH TEMP  
EVEN FAIL  
LOW O2  
LOW O2 FAIL  
34.0  
SET



**WARNING** First responders should be aware of the location of the incubator and the location of the oxygen and nitrogen gas cylinders. The incubator may be used as a source of oxygen and nitrogen gas.

**OPEN DOOR IS NOT INTENDED TO BE USED AS A SHELF OR SUPPORT**

**WARNING** Add oxygen only as directed by the attending physician. When using supplemental oxygen, the oxygen concentration should be continuously monitored and maintained with preprogrammed levels. Supplemental oxygen used within incubator may increase noise level for the infant.

**WARNING** Humidity within this incubator refers to established medical procedures or concerning patient care "Best practice". As standard medical community, it always to be followed.

# Consideraciones

- La administración del gas debe ser continua
- Sistema de ventilación manual debe estar conectada a NO
- Sistema de succión abierta v/s cerrado
- Contar SIEMPRE con sistema de respaldo
- Es un gas de alto costo!!!

# Consideraciones

- Tiempo de respuesta a iNO es rápido (20-30 minutos)
- iNO permite cambios de estrategia ventilatoria
- La efectividad del iNO depende de la mantención del pulmón abierto ("Open Lung")
- No todos los pacientes reponden a iNo
- Suspender uso si no hay respuesta a los 30 minutos, pero lentamente (efecto de rebote)



Proceedings from a special symposium on

*Use of Inhaled Nitric Oxide  
in the  
Hypoxic Newborn*

Presented at the 51<sup>st</sup> International Respiratory Congress of the  
American Association for Respiratory Care  
December 2005 • San Antonio, Texas