

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Óxido nítrico inhalado en hipertensión pulmonar persistente del recién nacido: protocolo de uso en un instituto pediátrico especializado de Latinoamérica

Adria Patricia Paredes-Espinoza<sup>1,2</sup>, Karina Cristina Hernández-Córdova<sup>1</sup>, Cecilia Huamani-Salas<sup>1</sup>, Martín Oswaldo Morales-Zavaleta<sup>1</sup>, Patricia Liliana Salas-Castillo<sup>1,2</sup>, Margarita del Pilar Llontop-Panta<sup>1</sup>, Angel Francisco Samanez-Obeso<sup>1,2</sup>

**Citar como:**

Paredes-Espinoza AP, Hernández-Córdova KC, Huamani-Salas C, Morales-Zavaleta MO, Salas-Castillo PL, Llontop-Panta MP, et al. Óxido nítrico inhalado en hipertensión pulmonar persistente del recién nacido: protocolo de uso en un instituto pediátrico especializado de Latinoamérica. *Investig Innov Clin Quir Pediatr.* 2023;1(1):56-61. doi:10.59594/iicqp.2023.v1n1.11

**Autor correspondiente:**

Angel Francisco Samanez-Obeso  
Dirección: Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, Av. Javier Prado Este 3101, Lima 15037, Perú  
Teléfono: +51969549996  
Correo electrónico: asamanez@insnsb.gob.pe

<sup>1</sup>Sub Unidad de Atención Integral Especializada de Cirugía Neonatal y Pediátrica Compleja, Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, Lima, Perú.


<sup>2</sup>Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.


**RESUMEN**


El uso del óxido nítrico inhalado forma parte de las estrategias terapéuticas en el recién nacido con patología pulmonar grave asociada a hipertensión pulmonar. Permite mejorar la oxigenación al promover la vasodilatación pulmonar. Como criterios de inclusión tenemos hipertensión pulmonar diagnosticada por ecocardiografía e insuficiencia respiratoria hipoxémica, no siendo tributarios los pacientes con disfunción ventricular izquierda, hemorragia intracraneal, cromosopatías o malformaciones incompatibles con la vida. El objetivo de nuestra publicación es describir el protocolo de uso de óxido nítrico inhalado en hipertensión pulmonar del recién nacido en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, ubicado en Lima, Perú.


**Palabras clave:** Recién Nacido; Hipertensión Pulmonar; Insuficiencia Respiratoria; Óxido Nítrico (Fuente: DeCS)


**ORCID iDs**

Adria Patricia Paredes-Espinoza  
 <https://orcid.org/0000-0003-2355-7541>


Karina Cristina Hernández-Córdova  
 <https://orcid.org/0000-0003-4993-6339>

Cecilia Huamani-Salas  
 <https://orcid.org/0000-0003-5484-7360>

Martín Oswaldo Morales-Zavaleta  
 <https://orcid.org/0000-0002-7813-1663>

Patricia Liliana Salas-Castillo  
 <https://orcid.org/0000-0002-6333-3908>

Margarita del Pilar Llontop-Panta  
 <https://orcid.org/0000-0003-1377-3662>

Angel Francisco Samanez-Obeso  
 <https://orcid.org/0000-0003-1994-3351>

**Recibido** : 20/02/2023

**Aprobado** : 22/05/2023

**Publicado** : 23/06/2023



Esta es una publicación con licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Copyright © 2023, Los autores

## Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn: usage protocol in a specialized pediatric institute in Latin America

**ABSTRACT**

The use of inhaled nitric oxide is part of the therapeutic strategies in the newborn with severe pulmonary pathology associated with pulmonary hypertension. The nitric oxide allows an improvement in oxygenation by promoting pulmonary vasodilation. As inclusion criteria we have pulmonary hypertension diagnosed by echocardiography and hypoxemic respiratory failure. Patients with left ventricular dysfunction, intracranial hemorrhage, chromosopathies or malformations incompatible with life are not eligible. The objective of our publication is to describe our protocol for the use of inhaled nitric oxide in pulmonary hypertension of the newborn at "Instituto Nacional del Niño-San Borja", in Lima, Perú.

**Keywords:** Newborn; Pulmonary Hypertension; Respiratory Failure; Nitric Oxide (Source: MeSH)

**INTRODUCCIÓN**

El óxido nítrico es un vasodilatador potente de inicio rápido. Cuando se administra por inhalación, tiene una vida media muy corta; el óxido nítrico se metaboliza en el lecho vascular pulmonar sin llegar a la circulación sistémica, lo que explica su acción selectiva pulmonar (1-3). El óxido nítrico inhalado (ONi) se administra mediante ventilación mecánica después de diluirse con una mezcla de oxígeno y aire. Su acción resulta en el incremento del flujo sanguíneo pulmonar (1,2).

Las funciones principales del ONi incluyen: a) dilatación de los vasos sanguíneos pulmonares: Esto conlleva a una disminución de la presión arterial y venosa pulmonar sin afectar la presión arterial sistémica; y b) incremento en la oxigenación: Gracias a la vasodilatación en alvéolos bien ventilados, se redistribuye el flujo sanguíneo pulmonar y se mejora la relación ventilación-perfusión, lo que da como resultado un incremento en la oxigenación arterial (2,3).

Además, el ONi tiene un efecto broncodilatador moderado, reduce la agregación plaquetaria, adhesión de neutrófilos y liberación de mediadores, entre otros (2). En 1999, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el ONi como herramienta de tratamiento en los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (NDA 202860) (1).

En cuanto a la evidencia actualmente disponible, más de la mitad de los neonatos a término y pretérmino tardíos con hipertensión pulmonar persistente e hipoxia severa responden al ONi en 30-60 minutos (4). Aunque no se ha evidenciado que el uso de ONi reduzca la mortalidad, la necesidad de rescate con terapia de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) disminuye significativamente (4,5). El Grupo de Estudio del ONi en Neonatos señala que el ONi reduce la necesidad de ECMO hasta en un 46%; sin aumentar los efectos a largo plazo (2 años) en el neurodesarrollo, comportamiento u otras complicaciones médicas (4,5).

Cada Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales debe establecer un protocolo de uso de ONi para optimizar el manejo del recién nacido crítico con hipertensión pulmonar persistente y así estandarizar el manejo y evitar posibles complicaciones.

El objetivo de nuestra publicación es describir el protocolo de uso de óxido nítrico inhalado en hipertensión pulmonar del recién nacido en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, ubicado en Lima, Perú. El presente documento es una adaptación de la versión extensa de Guía de Procedimiento: Administración de Óxido Nítrico Inhalado en Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido, la cual puede descargarse de la página web del INSN SB (<https://www.insnb.gob.pe/guia-de-procedimientos/>).

## DESARROLLO

### Criterios de inclusión (6-9):

Antes de tomar la decisión de iniciar la terapia con ONi en un paciente, deben cumplirse los siguientes criterios:

- Recién nacido (RN) > 34 semanas con diagnóstico de hipertensión pulmonar por ecocardiografía.
- RN > 34 semanas con insuficiencia respiratoria hipoxémica, demostrada por un índice oxigenatorio (IO) superior a 25 en dos controles sucesivos con un intervalo de 30 minutos, previa optimización del manejo hemodinámico y ventilatorio.

Considerar posibilidad de inicio (6-9):

- RN pre término < 34 semanas con insuficiencia respiratoria hipoxémica y con historia previa de ruptura prematura de membranas y/u oligoamnios.

- Recién nacido con diagnóstico de hernia diafragmática congénita que tras optimización del reclutamiento pulmonar, persiste hipertensión pulmonar con función ventricular izquierda adecuada.

### Limitaciones para el uso de ONi:

En algunos patologías o condiciones, se ha reportado que el uso de ONi no ha sido o el esperado o su uso ha sido off-label.

Por ejemplo:

- Uso en recién nacidos prematuros < 34 semanas: El ONi muestra beneficio en duración en ventilación mecánica, disminución de la incidencia de displasia broncopulmonar, parálisis cerebral, hemorragia intraventricular y retardo en el desarrollo neurológico. Su uso off-label en esta población ha ido en aumento. Un estudio publicado en el 2010 reportó un aumento de aproximadamente 6 veces (de 0,3% a 1,8%) del uso de ONi en recién nacidos menores de 34 semanas (10,11). Según Kinsella *et al.* (12), el uso de ONi en RN prematuros con diagnóstico de hipertensión pulmonar severa tiene un rol importante, especialmente en aquellos con antecedente de oligoamnios, hipoplasia pulmonar y sepsis. En los centros donde es usado el ONi en RN prematuros, describen inicio de terapia con ONi entre 5 -10 ppm. Estudios previos han reportado el uso de ONi en RN prematuros críticamente enfermos menores de 1000 gramos de peso, evidenciando mayor incidencia de hemorragia intraventricular severa y mortalidad (11,13). El resultado de los ensayos randomizados controlados y metaanálisis del tratamiento con ONi de rutina o de rescate no evidencian mejoría en la supervivencia en RN prematuros con falla respiratoria (11,13).
- Cardiopatías congénitas (4)
- RN con diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente: no todos los pacientes con HPPRN responden al ONi (14,15)
- RN con diagnóstico de hernia diafragmática congénita: la tasa de respuesta reportada al ONi es menor al 40% (16)

### Contraindicaciones (2,5):

El ONi está contraindicado en los siguientes casos:

- RN con cardiopatía congénita dependiente de cortocircuito derecha - izquierda, como es el caso de síndrome de hipoplasia de corazón izquierdo e interrupción del arco aórtico.
- RN con insuficiencia ventricular izquierda preexistente, debido al alto riesgo de edema pulmonar.
- RN con hemorragia intracraneal, debido a su efecto en la inhibición de la agregación plaquetaria.
- RN con cromosomopatías o malformaciones congénitas incompatibles con la vida.

**Protocolo de administración de ONi (Figura 1):**

Se han propuesto varias recomendaciones para el manejo y destete de ONi (4,6-12,16-18). Para estandarizar el tratamiento con óxido nítrico inhalado en pacientes con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, se ha elaborado un protocolo de administración de ONi en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. El objetivo es optimizar el manejo de los pacientes críticos con esta patología en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Antes de iniciar el ONi, se deben tomar en cuenta los siguientes aspectos:

- Asegurar un reclutamiento pulmonar adecuado (valorar soporte respiratorio en alta frecuencia de ser necesario)
- Optimizar soporte hemodinámico
- Corregir la acidosis metabólica y los trastornos hidroelectrolíticos
- Optimizar la sedación y analgesia
- Corregir la anemia y los trastornos de coagulación
- Mantener la normotermia.

La administración debe iniciarse con 20 partes por millón (ppm) de ONi (5 a 10 ppm en recién nacidos prematuros), disminuyendo progresivamente según la respuesta evaluada. Existe el riesgo de vasoconstricción pulmonar de rebote con una disminución de la oxigenación cuando se suspende de forma repentina. En la mayoría de los casos la respuesta es rápida tras la administración de ONi dentro de los primeros 60 minutos.

Si el paciente cumple con los criterios de respuesta positiva, se comienza con el destete progresivo de la fracción inspirada de O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) hasta alcanzar un valor de 0.6. Posteriormente, si la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) es igual o superior a 60mmHg en el control gasométrico, se inicia el destete de ONi.

Se define una falta de respuesta al ONi cuando, tras las dos primeras horas de inicio de la administración, se observa que:

- La PaO<sub>2</sub> post ductal no aumenta al menos un 20% por encima del valor inicial o no alcanza al menos 20 mmHg.
- El IO no disminuye al menos un 20% respecto al valor inicial.
- La saturación parcial de O<sub>2</sub> (SatO<sub>2</sub>) no incrementa al menos un 10% o no permite que la FiO<sub>2</sub> disminuya al menos 0,2 respecto al valor previo.

En caso de ausencia de respuesta, se debe proceder a disminuir la administración de ONi de forma gradual, sin necesidad de prolongar su finalización más allá de 4 horas. Si, a pesar de una ventilación adecuada y estabilidad hemodinámica con ONi, la oxigenación no mejora, se debe considerar ECMO como el siguiente paso en el tratamiento.

**Protocolo de Destete de ONi (7-9,17,18) (Figura2):**

Durante el destete del ONi, se deben monitorear los siguientes criterios de falla luego de cada descenso en la cantidad de partes por millón de ONi:

- Aumento de FiO<sub>2</sub> en 0.2 con respecto a lo anterior
- Aumento IO >15%
- Disminución de SatO<sub>2</sub> >5%
- Gradiente SatO<sub>2</sub> Pre/Post ductal >10%

Si el paciente cumple con los criterios de falla, es necesario volver al valor previo de ONi. El proceso de destete debe ser implementado de forma progresiva. Al inicio del destete, se disminuye la dosis a la mitad de la cantidad previa. Cuando se llega a una dosis de 5 ppm, esta se reduce en 1 ppm cada 1-2 horas.

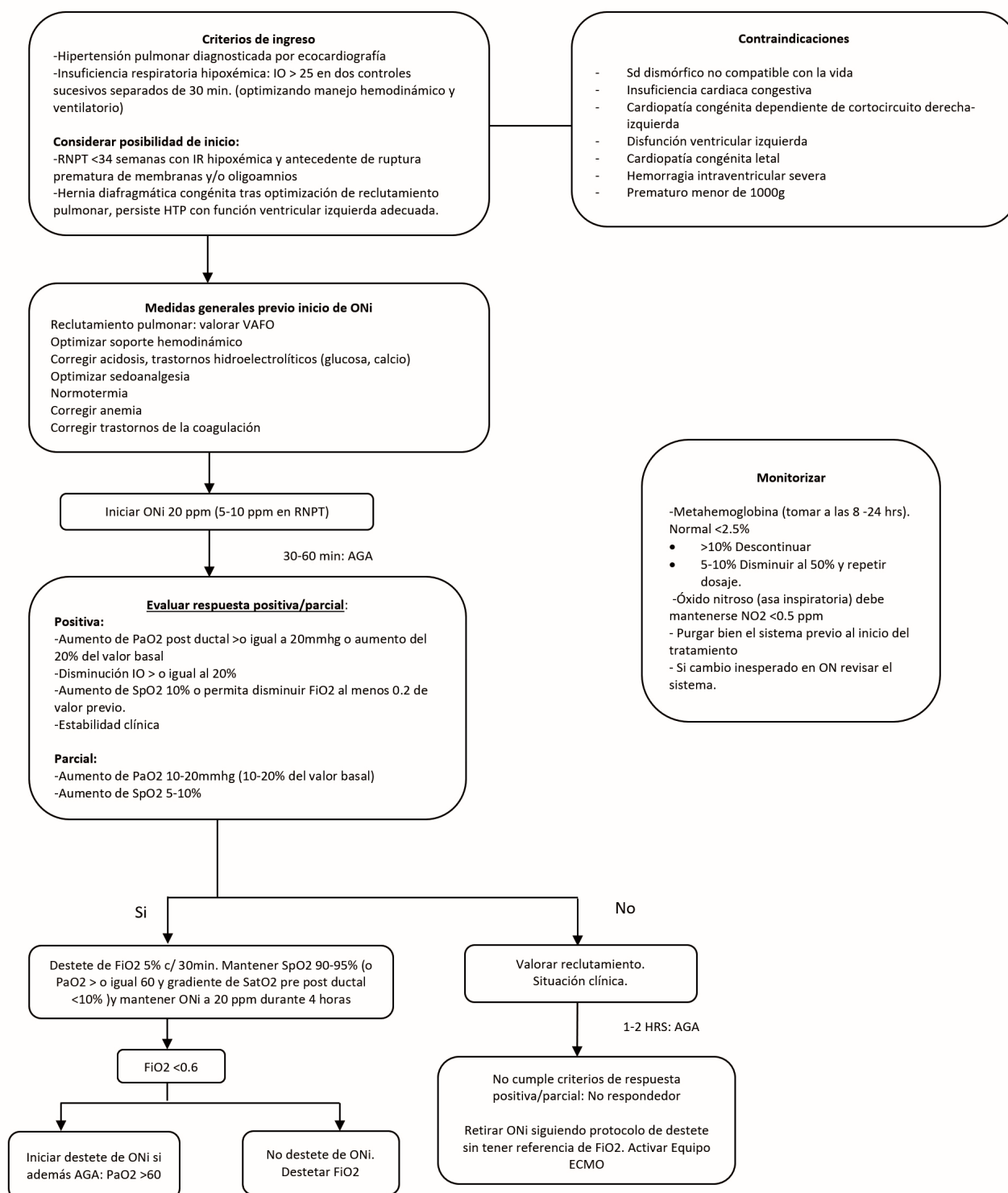
Es fundamental monitorizar los niveles de metahemoglobina a las 8 horas de haber iniciado el ONi. Si los valores se encuentran por debajo del 2,5% (que es el valor normal), los controles subsiguientes deben repetirse cada 24 horas.

**Riesgos y Complicaciones**

Existen ciertas complicaciones y riesgos asociados con el uso de ONi, entre ellos

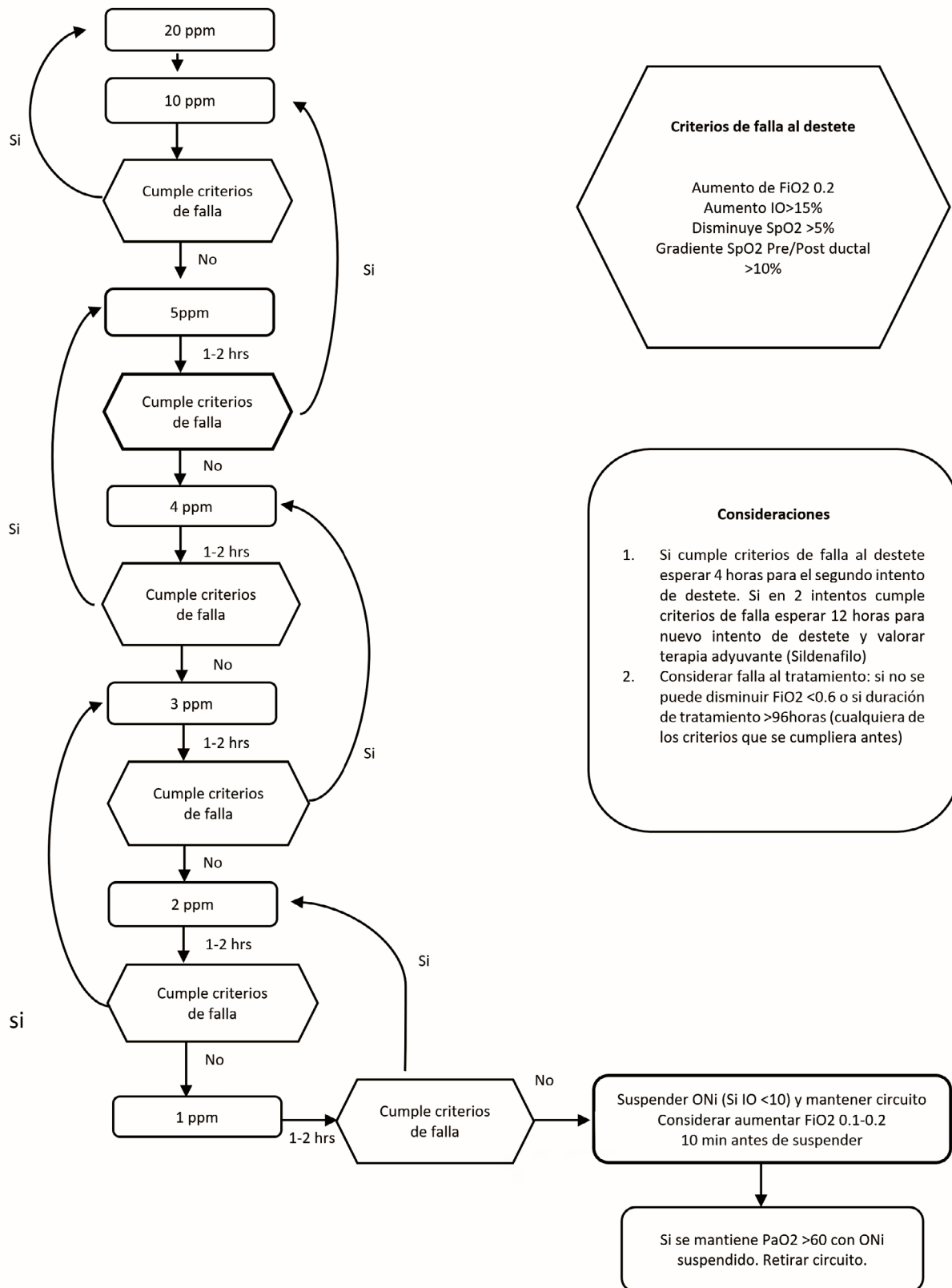
- Metahemoglobinemia: Aunque no es común que se alcancen valores en el rango peligroso (>5%), incluso después de más de 20 días de tratamiento, es esencial controlar de cerca la metahemoglobina a medida que la enfermedad pulmonar comienza a mejorar (6,7).
- Estrés oxidativo: Está relacionado con la formación de peroxinitrito a partir de NO<sub>2</sub> y se presenta principalmente en recién nacidos prematuros o en aquellos con patologías que implican procesos inflamatorios a nivel pulmonar. En tales casos, puede contribuir a la aparición de fibrosis pulmonar o displasia broncopulmonar (6,7).
- Lesión celular en el epitelio alveolar: Especialmente afecta al surfactante y a sus proteínas (7).
- Alteración de la función plaquetaria: Esta se caracteriza por la inhibición de la agregación y adhesión, asociada a un tiempo de sangría prolongado, lo cual contribuye al riesgo de hemorragia intracraneal. Sin embargo, estudios recientes sugieren que las dosis bajas de ONi (<5 ppm) no parecen aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal (2,7,8).
- Producción de NO<sub>2</sub>: Ocurre tras la reacción química del óxido nítrico con el oxígeno en la mezcla de gases. Es poco frecuente si se utiliza una técnica de administración correcta. La toxicidad del óxido nítrico está fundamentalmente mediada por su metabolito NO<sub>2</sub>, que disminuye las defensas antioxidantes e incrementa la permeabilidad alveolar (6).

Figura 1. Algoritmo: Uso de óxido nítrico inhalado.



IO: índice oxigenatorio. IR: Insuficiencia respiratoria. HTP: hipertensión pulmonar. VAFO: ventilación de alta frecuencia. AGA: Gases arteriales. PaO2: Presión arterial de O2. FiO2: fracción inspirada de O2. ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea.

**Figura 2.** Algoritmo: Destete de óxido nítrico inhalado



## Conclusiones

La terapia con óxido nítrico inhalado es un recurso importante en el conjunto de herramientas de soporte vital en las unidades de cuidados intensivos neonatales para el manejo de la insuficiencia respiratoria hipóxica en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente.

Existe evidencia que respalda el uso del ONi en la condición de interés abordada en el presente manuscrito. Por ejemplo, la revisión Cochrane del 2017 que estudia el uso óxido nítrico inhalado en recién nacidos con insuficiencia respiratoria (4), mostró que la administración de ONi reduciría la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea, reduciría la tasa de fracaso al tratamiento convencional (aumento del índice de oxigenación hasta 40), así como la duración del soporte con oxígeno.

La administración estandarizada de ONi en cada Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales que cuente con este recurso es fundamental para optimizar el manejo del RN crítico y evitar posibles complicaciones derivadas de su uso.

**Contribuciones de los autores:** APPE participó con la concepción inicial de la idea y diseño del reporte. APPE, KCHC, CHS, MOMZ, PLSC, MPLP y AFSO participaron en la redacción, revisión continua, aprobando la versión final del manuscrito, siendo responsables de todos los aspectos del manuscrito asegurando la veracidad e integridad.

**Financiamiento:** Autofinanciado

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Respaldiza-Salas MN, Carlos-Gil AN, Navarro-Palenzuela C, Rosario-Lozano MP, Benot-López S. Óxido nítrico como tratamiento de la hipertensión pulmonar en prematuros. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2015.
2. 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. *Perinatol Reprod Hum*. 2016;30(2):69-74. doi: 10.1016/j.rprh.2016.06.007
3. López-Herce J, Carrillo A. Óxido nítrico: indicaciones en pediatría. *An Pediatr Contin*. 2005;3(1):40-3. doi: 10.1016/S1696-2818(05)74764-8
4. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD000399. doi: 10.1002/14651858.CD000399.pub3
5. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol*. 2014;38(2):78-91. doi: 10.1053/j.semperi.2013.11.004
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):344-5.
7. Figueras Aloy J, Castillo Salinas F, Elorza Fernández D, Sánchez-Luna M, Pérez Rodríguez J, Doménech E, et al. Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64(3):260-5.
8. Golombek S, Sola A, Lemus L; Miembros del Consenso de SIBEN. Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. *NeoReviews*. 2017;18(5):e327-44. doi: 10.1542/neo.18-5-e327
9. Macrae DJ, Field D, Mercier JC, Møller J, Stiris T, Biban P, et al. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med*. 2004;30(3):372-80. doi: 10.1007/s00134-003-2122-3
10. Kumar P; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants. *Pediatrics*. 2014;133(1):164-70. doi: 10.1542/peds.2013-3444
11. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD; NO CLD Study Group. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2006;355(4):343-53. doi: 10.1056/NEJMoa061088
12. Kinsella JP, Steinhorn RH, Krishnan US, Feinstein JA, Adatia I, Austin ED, et al. Recommendations for the Use of Inhaled Nitric Oxide Therapy in Premature Newborns with Severe Pulmonary Hypertension. *J Pediatr*. 2016;170:312-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.050
13. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *J Pediatr*. 2000;136(5):611-7. doi: 10.1067/mpd.2000.104826
14. Nelin LD, Potenziano JL. Inhaled nitric oxide for neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn in the CINRGI study: time to treatment response. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):17. doi: 10.1186/s12887-018-1368-4
15. Blasina F, Vaamonde L, Silvera F, Solla G, Abin-Carriquiry JA, Gutiérrez C, et al. Efficacy and safety of a novel nitric oxide generator for the treatment of neonatal pulmonary hypertension: Experimental and clinical studies. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;54:68-76. doi: 10.1016/j.pupt.2018.12.002
16. Campbell BT, Herbst KW, Briden KE, Neff S, Ruscher KA, Hagadorn JJ. Inhaled nitric oxide use in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2014;134(2):e420-6. doi: 10.1542/peds.2013-2644
17. Elmekki A, More K, Shea J, Sperling C, da Silva Z, Finelli M, et al. Impact of Stewardship on Inhaled Nitric Oxide Utilization in a Neonatal ICU. *Hosp Pediatr*. 2016;6(10):607-15. doi: 10.1542/hpeds.2016-0003
18. Peliowski A; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Inhaled nitric oxide use in newborns. *Paediatr Child Health*. 2012;17(2):95-100. doi: 10.1093/pch/17.2.9