

J. Figueras Aloy, A. Sorni Hubrecht,
F. Botet Moussons, J.M. Rodríguez
Miguélez, R. Jiménez González

An Esp Pediatr 1996;44:70-72.

Introducción

La hernia diafragmática congénita (HDC) que presenta manifestaciones clínicas en el primer día de vida constituye una de las afecciones con mayor mortalidad (40-70%) en el período neonatal⁽¹⁾, en especial si se asocian otras malformaciones, presentes en el 47% de los casos^(1,2). La aplicación de técnicas terapéuticas más modernas (ventilación de alta frecuencia) y agresivas (oxigenación extracorpórea o ECMO) permiten disminuir los exitus al 25% de los neonatos que las reciben⁽³⁾.

La hipertensión pulmonar persistente (HPP) juega un importante papel en la mala evolución de la HDC. A la hipoplasia pulmonar concomitante que condiciona un grado «fijo» de HPP se sobreañade un segundo componente de tipo «funcional», secundario a factores evitables como la acidosis, hipotermia, hipotensión, dolor, etc. La propia intervención quirúrgica puede disminuir la distensibilidad de la caja torácica⁽⁴⁾.

En una reciente publicación, S. Salas y cols.⁽⁵⁾ analizan las posibilidades terapéuticas en la HDC, concluyendo que el 20% de los neonatos afectados no responden a las medidas convencionales (hiperventilación y/o alcalosis metabólica, curarización, sedación con mórnicos, soporte hemodinámico y vasodilatadores pulmonares) ni a la ventilación de alta frecuencia, por lo que serían candidatos a ECMO. Sin embargo, la posibilidad reciente de utilizar óxido nítrico (NO) inhalado como vasodilatador pulmonar selectivo puede ser útil para tratar el componente funcional de la HPP.

A continuación se presenta un recién nacido afecto de HDC con mal pronóstico (índice ventilatorio de 1.680) tratada con NO inhalado a 80 ppm, lo que permitió disminuir la FiO₂ y la presión media de las vías aéreas (PMVA), sin presentar hipotensión sistémica.

Caso clínico

ASG. Recién nacida trasladada a nuestro centro a las 32 horas de vida, fruto de la tercera gestación de una madre de 31 años, sana. Con el diagnóstico ecográfico prenatal en el último trimestre de hernia diafragmática de Bochdaleck izquierda, se in-

Respuesta inmediata a la administración de óxido nítrico inhalado en un neonato con hernia diafragmática congénita e hipertensión pulmonar

dujo el parto en la semana 39. Peso nacimiento: 3.350 g. Test de Apgar de 4 al minuto, 9 a los 5 minutos y 10 a los 10 minutos, requiriendo intubación y ventilación mecánica, además de colocación de sonda nasogástrica. Clínicamente presentaba una hipofonosis bilateral, más acusada en el hemitórax izquierdo. En la radiografía de tórax se confirmó el diagnóstico prenatal, mostrando además un neumotórax derecho que precisó de drenaje pleural. Otras medidas terapéuticas establecidas en el hospital de origen fueron: inotrópicos (dopamina y dobutamina), sedación (fentanilo, midazolam), curarizantes, antibioterapia, ventiloterapia (frecuencia respiratoria de 70 rpm, PIP de 40 cm agua, PEEP de 2 cm de agua, FiO₂ de 1), administración de surfactante exógeno natural modificado y coloides. Pese a todo ello, la recién nacida mostraba inestabilidad hemodinámica e hipertensión pulmonar diagnosticada mediante una ecocardiografía, por lo que se trasladó a nuestro centro.

A su ingreso la exploración fue similar a la anteriormente indicada. Para tratar la hipertensión pulmonar se prosiguió la ventilación mecánica con características más agresivas (frecuencia respiratoria de 120 rpm, TI de 0,17 s, PIP de 50 cm agua y PEEP de 0, con PMVA de 14 cm de agua), la curarización, líquidos totales a 80 ml/kg/día, sedación con fentanilo (4 µg/kg/hora), inotrópicos (dopamina a 5 µg/kg/min y dobutamina a 10 µg/kg/min) y antibioterapia (ceftazidima + vancomicina). Con estas medidas la tensión arterial era de 52/30 mmHg, la TcPaCO₂ de 45 mmHg, la TcPaO₂ de 49 mmHg y la saturación de hemoglobina del 95%. Por tanto, el índice ventilatorio (PMVA*FR) ascendía a 1.680 y el de oxigenación (PMVA*FiO₂/PaO₂) a 29. Se decidió entonces iniciar la administración de NO inhalado como vasodilatador pulmonar selectivo, a dosis de 80 ppm.

El NO es almacenado en N₂ puro hasta conseguir 800 ppm de NO en N₂; en el reservorio suele existir una pequeña proporción de NO₂ (5 ppm en nuestro caso). Para su administración por vía inhalatoria, la mezcla de NO y N₂ se introduce mediante un mezclador estándar de bajo flujo en el tubo inspiratorio del circuito de respiración de un ventilador BP-2001 (Bear Cub. Bear Medical Systems, Inc. Riverside, CA). La FiO₂ se mide después de la zona de mezcla del NO + N₂ con los gases ventilatorios. Las concentraciones inhaladas de NO y NO₂ se determinan continuamente en el tubo inspiratorio, a 3 cm del tubo endotraqueal, usando quimioluminiscencia (Analizador NOX CLD 700 AL, de ECO Physics. Matelco S.A. Barcelona) (NO₂ = NOx-NO). El gas eliminado por el aparato de quimio-

Servicio de Neonatología. Unidad Integrada de Pediatría. Hospital Clínico-Hospital Sant Joan de Déu. Hospital Casa Maternitat. Universidad de Barcelona.
Correspondencia: José Figueras Aloy. Servicio de Neonatología, Hospital Clínico, C/ Villarroya, 170, 08036 Barcelona.

Recibido: Marzo 1994

Aceptado: Noviembre 1994

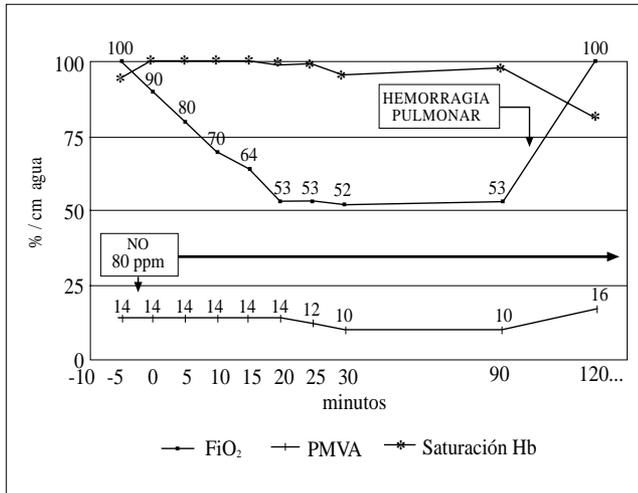


Figura 1. Hernia diafrágica congénita. Tratamiento con óxido nítrico inhalado (NO a 80 ppm).

luminiscencia y el flujo espiratorio son captados en una amplia bolsa y conducidos al aire libre exterior de la sala a través de una tubuladura de 1 cm de diámetro.

La evolución en las primeras horas se resume en la figura 1. El NO se administró siempre a 80 ppm. Cabe destacar la rápida mejoría de la oxigenación que permitió reducir la FiO₂ de 1 a 0,53 en 20 minutos, y posteriormente la PMVA de 14 a 10 cm de agua, manteniéndose siempre una saturación de hemoglobina superior a 95% y una TcPaO₂ por encima de 50 mmHg. A los 90 minutos de la administración del NO inhalado, la tensión arterial era de 55/34 mmHg (no había cambiado), el índice ventilatorio había descendido a 1.200 y el índice de oxigenación a 11. El NO₂ detectado osciló en todo momento entre 0,6-0,7 ppm.

Posteriormente, a las 2 horas de administrar NO inhalado, apareció un líquido serohemático en el aspirado de la sonda endotraqueal y una tendencia a la hipotensión arterial, refractaria a las medidas habituales, hipoxemia progresiva, hipertensión arterial pulmonar con importante dilatación de aurícula y ventrículo derechos (que no respondió al NO a 80 ppm) e insuficiencia renal prerrenal con oligoanuria. A los 3 días de vida fue exitus sin llegar a intervenir de la hernia diafrágica y la familia no autorizó la práctica de necropsia.

Discusión

El NO es producido en las células endoteliales⁽⁶⁾ a partir del aminoácido L-arginina por la acción de una enzima, la NO-sintasa, y se identifica con el factor endotelial relajante⁽⁷⁾, considerándose actualmente como el nitrovasodilatador endógeno⁽⁸⁾. Actúa estimulando al enzima guanilciclase que transforma el GTP en GMP cíclico en el músculo liso vascular, causando relajación⁽⁹⁾. La producción continuada de NO contribuye al bajo tono vascular pulmonar que existe normalmente en situación de normoxemia⁽¹⁰⁾. Cuando acontece una hipertensión pulmonar crónica hipóxica disminuye la síntesis o liberación de NO, lo

cual reduce la capacidad de vasodilatación pulmonar y también favorece la presencia de vasoconstricción pulmonar⁽¹⁰⁾.

Tras administrar el NO mediante inhalación, desde el alveolo difunde al músculo liso vascular. Cuando el NO llega al espacio intravascular, rápidamente se une a la hemoglobina formando metahemoglobina, lo cual opera como un mecanismo defensivo al evitar la hipotensión sistémica y limitar su efecto vasodilatador a la circulación pulmonar.

La metahemoglobinemia parece poco importante, ya que no se alcanzan cifras peligrosas (superiores al 20%)⁽¹⁾. La producción de NO₂, al reaccionar el NO con el O₂ de la mezcla de gases, también tiene poca importancia, siempre que se utilicen flujos superiores a 10 L/min. El límite superior para evitar la toxicidad pulmonar es 5 ppm de NO₂, y éste puede ser superado cuando se utiliza NO a 80 ppm con FiO₂ al 90%⁽¹¹⁾. El riesgo del estrés oxidativo está presente sobre todo en los prematuros o cuando coexiste una inflamación pulmonar. También es posible una lesión directa celular sobre el alveolo, si bien no se ha encontrado ninguna alteración histológica tras administrar el NO a 80 ppm en corderos recién nacidos⁽¹²⁾.

El NO es un vasodilatador pulmonar en la oveja hipóxica⁽¹³⁾ y rápidamente reduce la presión de la arteria pulmonar y aumenta el flujo sanguíneo pulmonar sin reducir la resistencia vascular periférica ni dilatar el ductus arterioso⁽¹⁴⁾. Estos mismos efectos están presentes en situaciones con hipoxia y acidosis, siempre que se utilicen concentraciones altas de NO (80 ppm)⁽¹⁵⁾.

Roberts y cols.⁽¹⁶⁾ examinaron los efectos del NO inhalado en seis neonatos con HPP, tras administrarles ventiloterapia con 80 ppm de NO y una FiO₂ de 0,9 durante 30 minutos. Todos los niños presentaron una elevación de la saturación de oxígeno preductal, y en cinco también aumentó la postductal y las tensiones de O₂. Dicha inhalación no motivó la aparición de hipotensión ni metahemoglobinemia significativa (cifra máxima de 2,3%).

Kinsella y cols.⁽¹⁷⁾ estudiaron los efectos de la inhalación de bajas dosis de NO (10-20 ppm) en 9 neonatos con HPP candidatos a ECMO. Todos los recién nacidos mejoraron en su oxigenación, pudiendo evitarse la práctica de ECMO en los 6 casos en que se utilizó NO.

S.H. Abman y J.P. Kinsella⁽¹⁸⁾ han comunicado los efectos del NO inhalado (20 ppm durante 4 horas, pasando posteriormente a 6 ppm hasta las 24 horas) en 15 neonatos afectados de HPP grave con criterios de ECMO. Cinco presentaban aspiración de meconio; otros cinco, una sepsis; dos, una hernia diafrágica congénita y los tres restantes, una forma idiopática. Trece de los 15 niños (87%) se recuperaron sin necesidad de ECMO, la cual sólo fue precisa en dos neonatos con sepsis grave, disfunción miocárdica severa e hipotensión. Las dos hernias diafrágicas requirieron 72 horas de NO inhalado.

Las referencias bibliográficas más recientes apuntan a que el porcentaje de fracasos del NO inhalado en el tratamiento de la hernia diafrágica congénita es más elevado que lo indicado anteriormente. L. Storme y cols.⁽¹⁹⁾ refieren que tras utilizar NO solamente sobrevivieron cinco pacientes de 21 hernias diafrágicas (24%), incluyendo dos neonatos sometidos a EC-

MO. H.L. Zaramanoukian y cols.⁽²⁰⁾ no encuentran respuesta al NO en 8 neonatos con hernia diafragmática antes de practicar la ECMO, mientras que sí existe tras la misma. Estos autores apuntan que ello puede deberse a la maduración del sistema surfactante endógeno durante la ECMO.

En el caso clínico presentado, la utilización de NO inhalado permitió disminuir transitoriamente las características ventilatorias y la FiO₂ sin aparecer hipotensión arterial. La escasa duración del tratamiento no permitió dosificar la metahemoglobina en sangre. Durante la administración del NO inhalado no se utilizaron fármacos vasodilatadores pulmonares (prostaciclina, tolazolina). La mala evolución posterior no parece deberse al NO inhalado, sino a complicaciones de la ventiloterapia y de la hipoplasia pulmonar subyacente. La instilación endotraqueal de surfactante exógeno natural modificado no pareció útil, al contrario de lo señalado por P.L. Glick y cols.⁽²¹⁾; sin embargo, no se practicó en la propia sala de partos, sino posteriormente.

En resumen, actualmente se preconiza que la hernia diafragmática congénita grave se intervenga cuando se haya conseguido una estabilización mantenida de la presión pulmonar, mediante control de los factores generadores de HPP de tipo funcional y consecución en lo posible de la maduración del lecho vascular hipoplásico. Ello va a requerir, según S.E. Haugen y cols.⁽²²⁾, entre 3-20 días (media de 8), durante los cuales se efectuarán controles ecocardiográficos repetidos para valorar la disminución de la presión pulmonar (desde 45-90 mmHg hasta 25-55 mmHg) e inversión del shunt ductal a bidireccional o izquierda-derecha. Entretanto, el recién nacido se tratará con los métodos convencionales, auxiliados, en caso necesario, con la ventilación de alta frecuencia, el NO inhalado y en última instancia la ECMO⁽²³⁾. Sin embargo, en relación con el NO inhalado, debe conocerse mejor la dosis a indicar, los intervalos de administración y la duración del tratamiento⁽²⁴⁾. Por último, la administración de NO inhalado debe ser evaluada prospectivamente en las diferentes etiologías de la hipertensión pulmonar neonatal persistente, antes de que su uso clínico se generalice⁽¹⁹⁾.

Bibliografía

- Jiménez R, Figueras J, Botet F. Procedimientos diagnósticos y terapéuticos en neonatología. Espaxs. Barcelona, 1987; pág. 224.
- Alfonso LF, Centeno C, Alvarez FJ, Ferré F, Coteró A. Malformaciones mayores asociadas a hernia diafragmática congénita: Condicionantes de la mortalidad. *An Esp Pediatr* 1993;**39**:22-24.
- Van Meurs KP, Newman KD, Anderson KD, Short BL. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on survival of infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 1990;**117**:954-960.
- Sakai H, Tamura M, Hosokaya Y y cols. Effects of surgical repair on respiratory mechanics in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 1987;**110**:670-681.
- Salas S, Díaz C, Baquero M, López JC, Lassaleta L, Pérez J, Quero J. Hernia diafragmática congénita (HDC): ¿Qué medidas terapéuticas son necesarias?. *An Esp Pediatr* 1994;**40**:19-23.
- Palmar RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;**333**:664-666.
- Palmar RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;**327**:524-526.
- Johns RA. EDRF/nitric oxide. The endogenous nitrovasodilator and a new cellular messenger. *Anesthesiol* 1991;**75**:927-931.
- Ignarro LJ. Biological actions and properties of endothelial-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circulation Res* 1989;**65**:1-21.
- Dinh Xuan AT. Endothelial modulation of pulmonary vascular tone. *Eur Respir J* 1992;**5**:757-762.
- Miller OI, Celermajer DS, Deanfield JE, McCrae DJ. Guidelines for the safe administration of inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child* 1994;**70**:F47-F49.
- Zayek M, Wild L, Roberts JD, Morin FC. Effect of nitric oxide on the survival rate and incidence of lung injury in newborn lambs with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1993;**123**:947-952.
- Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991;**83**:2038-2047.
- Roberts JD Jr, Chen TY, Wain J, Polaner D, Dupuy P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide is a selective pulmonary vasodilator of the hypoxic newborn lamb. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:A208.
- Roberts JD Jr, Chen TY, Kawai N, Wain J, Dupuy P, Shimouchi A, Bloch K, Polaner D, Zapol WM. Inhaled nitric oxide reverses pulmonary vasoconstriction in the hypoxic and acidotic newborn lamb. *Circulation Res* 1993;**72**:246-254.
- Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;**340**:818-819.
- Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;**340**:819-820.
- Abman SH, Kinsella JP. The perinatal physiology of nitric oxide and its role in the treatment of Neonatal Pulmonary Hypertension. Hot Topics '93 in Neonatology. Washington; págs. 72-82.
- Storme L, Françoise M, Tahiri C, Zupan U, Rozé JC, Oriot D, Galpérine I, Mercier JC, y The French NO Study Group. Inhaled nitric oxide (NO) in persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). *Pediatr Res* 1994;**35**:346A.
- Karamanoukian HL, Glick PL, Zayek M, Steinhorn RH, Zwass M. Inhaled nitric oxide in congenital hypoplasia of the lungs due to diaphragmatic hernia (CDH) or oligohydramnios. *Pediatr Res* 1994;**35**:1380A.
- Glick PL, Leach CL, Besner GE, Morin FC, Malanowska A, Robinson LK, Brody A, Lele AS, Holm B, Rodgers BT, Msall ME, Allen JE, Jewett TC, Cooney DR. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia. III. Exogenous surfactant therapy for the high risk neonate with CDH. *Am Rev Respir Dis* 1991;**143**:A308.
- Haugen SE, Linker D, Eik-Nes S, Kufas T, Vik T, Eggen BM, Brubakk AM. Congenital diaphragmatic hernia: Determination of the Optimal Time for Operation by Echocardiographic monitoring of the pulmonary arterial pressure. *J Pediatr Surg* 1991;**26**:560-562.
- Weinstein S, Stolar CJH. Newborn surgical emergencies. Congenital diaphragmatic hernia and extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Clin North Amer* 1993;**40**:1315-1333.
- Foubert L, Fleming B, Latimer R, Jonas M, Oduro A, Borland C, Higenbottam T. Safety guidelines for use of nitric oxide. *Lancet* 1992;**339**:1615-1616.