

Curvas de concentraciones de NO y NO₂ en mezclas de uso clínico

J. Figueras, A. Sorni, P. Montagut, J. Moreno, R. Jiménez

Resumen. El óxido nítrico (NO) inhalado permite conseguir una vasodilatación pulmonar selectiva. El propósito del presente estudio experimental es determinar las concentraciones de NO y NO₂ generadas al mezclar dos flujos conocidos y variables de oxígeno al 100% y de NO a 800 ppm, tanto en un ambiente seco como húmedo.

Material y métodos. La mezcla de NO y N₂ se introduce mediante un mezclador estándar de bajo flujo (0,2 a 1 litro/minuto) en el tubo inspiratorio del circuito de respiración de un ventilador, a unos 20 cm de la conexión con el pulmón artificial. Para conseguir un circuito con humedad se utiliza el humidificador servocontrolado a una temperatura de 36°C. Las concentraciones de NO y NO₂ se determinan continuamente mediante quimioluminiscencia en el tubo espiratorio, a unos 5 cm de la conexión con el pulmón artificial. El estudio ha constado de tres partes: elaboración de las curvas de NO y NO₂ en seco (34 mediciones), validación de las curvas correspondientes al NO en seco (80 nuevas mediciones) y elaboración de las curvas de NO y NO₂ en circuito húmedo (32 mediciones).

Resultados y conclusiones. Las concentraciones de NO en seco siguen una ecuación lineal, salvo en flujos inferiores a 10 L/min; flujos entre 10 y 15 L/min consiguen concentraciones de NO comprendidas entre 6 y 60 ppm. Las concentraciones de NO₂ en seco siguen unas curvas paralelas a las anteriores, y sólo excepcionalmente superan la cifra tóxica de 5 ppm. Las curvas son válidas sólo con flujos superiores a 10 L/min. La humedad no influye en las concentraciones de NO mientras que disminuye 1,4 veces las correspondientes al NO₂.

An Esp Pediatr 1996;44:357-360.

Palabras clave: Oxido nítrico inhalado; Recién nacido.

NO AND NO₂ CONCENTRATION CURVES IN MIXTURES FOR CLINICAL USE

Abstract. Inhaled nitric oxide (NO) allows us to achieve selective pulmonary vasodilatation. The purpose of the present experimental study was to determine the concentrations of NO and NO₂ produced by mixing two well-known and variable flows of 100% oxygen and 800 ppm NO, in a low or normally humid environment, as well as in a humid one. The mixture of NO and N₂ is introduced by means of a standard low-flow blender (0.2 to 1 liter/minute) in the inspiratory tube of a ventilator at a distance of about 20 cm from the connection with the artificial lung. In order to obtain a humid circuit, we used a humidifier servocontrolled at a temperature of 36°C. The concentration of NO and NO₂ are continually determined by means of chemiluminescence in the

expiratory tube at about 5 cm from the connection with the artificial lung. The study consisted of three parts: elaboration of the curves of NO and NO₂ in low humidity (34 measurements), validity of the corresponding curves of NO in low humidity (80 new measurements) and elaboration of the curves of NO and NO₂ in a humid circuit (32 measurements). We found that the concentrations of NO in low humidity follow a lineal equation, except for the flows lower than 10 L/min. Flows between 10-15 L/min reached concentrations of NO between 6-60 ppm. The concentrations of NO₂ in low humidity produced some parallel curves, and exceptionally overcame the toxic figure of 5 ppm. The curves are valid only with flows higher than 10 L/min. Humidity does not influence the NO concentrations, while it diminishes NO₂ concentrations 1.4 times.

Key words: Inhaled nitric oxide; Newborn.

Introducción

El óxido nítrico (NO) inhalado es una moderna técnica terapéutica indicada para conseguir una vasodilatación pulmonar selectiva. A las dosis habitualmente utilizadas en neonatología (6 a 20 ppm) no suele presentar efectos secundarios como hipotensión sistémica, metahemoglobinemia y elevación de su derivado NO₂^(1,2). Para evitar estas complicaciones es imprescindible controlar las partes por millón (ppm) de NO resultantes tras la mezcla del NO administrado con el flujo del ventilador (aire más oxígeno puro en diferentes proporciones). También se dosificarán las ppm de NO₂, que se considera tóxico si supera 5 ppm durante unas 8 horas⁽³⁾.

La dosificación de NO y NO₂ puede llevarse a cabo mediante quimioluminiscencia (considerado como "patrón oro") o métodos electroquímicos (más económicos y cómodos de utilizar). No obstante, en la práctica clínica es útil conocer la concentración aproximada de NO y NO₂ que se generará ante una determinada mezcla de gases, tanto por su ocasionalmente necesaria aplicación de urgencia como para detectar errores groseros de los aparatos medidores.

El propósito del presente estudio experimental es determinar las concentraciones de NO y NO₂ generadas al mezclar dos flujos conocidos y variables de oxígeno al 100% y de NO a 800 ppm, tanto en un ambiente seco como húmedo.

Material y métodos

El estudio se ha llevado a cabo en un circuito experimental, muy parecido al utilizado en el tratamiento del recién nacido con NO inhalado. El NO es almacenado en N₂ puro hasta con-

Servicio de Neonatología. Unidad Integrada de Pediatría. Hospitales Clínic, Sant Joan de Déu y Casa Maternitat. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.

Correspondencia: José Figueras Aloy
Unidad de Neonatología. Hospital Clínic.
C/ Villarroel 170. 08036 Barcelona.

Recibido: Mayo 1995

Aceptado: Febrero 1996

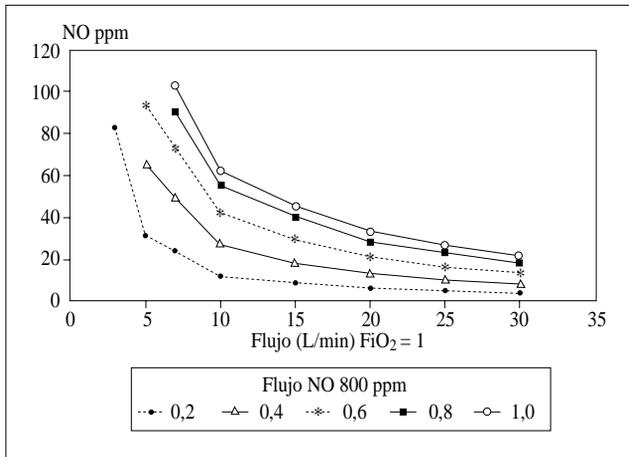


Figura 1. Curvas de concentraciones de NO inhalado.

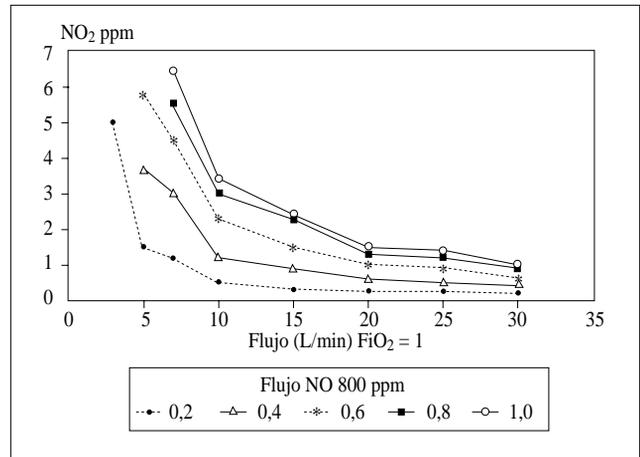


Figura 2. Curvas de concentraciones de NO₂ generado.

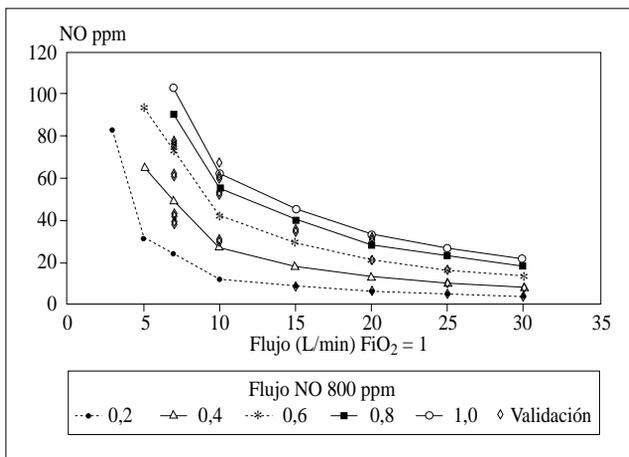


Figura 3. Validación de las curvas de concentraciones de NO inhalado.

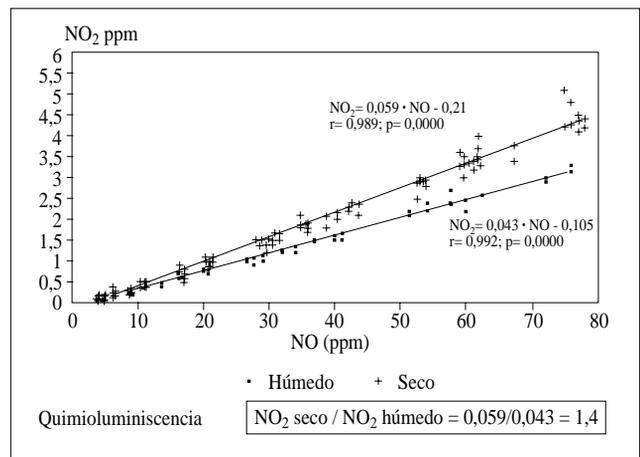


Figura 4. Influencia de la humedad en las concentraciones de NO₂.

seguir 800 ppm de NO en N₂; en el reservorio suele existir una pequeña proporción de NO₂. En el circuito experimental, la mezcla de NO y N₂ se introduce mediante un mezclador estándar de bajo flujo (0,2; 0,4; 0,6; 0,8 ó 1 litro/minuto) en el tubo inspiratorio del circuito de respiración de un ventilador BP-2001 (Bear Cub. Bear Medical Systems, Inc. Riverside, CA), a unos 20 cm de la conexión con el pulmón artificial. El flujo del ventilador se mantiene continuamente con oxígeno puro (FiO₂ de 1). El estudio en seco se efectúa sin humidificador en el tubo inspiratorio. Para conseguir un circuito con alta humedad se utiliza el humidificador servocontrolado a una temperatura de 36°C (Infants-Heated Humidifier WE 500. Be Meds AG, CH-6340 Baar, Switzerland). La FiO₂ real se mide en el tubo inspiratorio (Ohmeda 5120-Oxygen Monitor. Madison WI), después de la zona de mezcla del NO+N₂ con los gases ventilatorios. Las concentraciones inhaladas de NO y NO₂ se determinan continuamente mediante quimioluminiscencia en el tubo espiratorio, a unos 5 cm de la conexión con el pulmón artificial. El gas eli-

minado por el aparato de quimioluminiscencia es conducido al aire libre exterior de la sala a través de una tubuladura de 1 cm de diámetro.

El aparato de quimioluminiscencia (Analizador NOX CLD 700 AL, complementado internamente con un sistema antihumedad y externamente con un atrapacondensados en la toma de muestras. ECO Physics AG. Postfach. CH-8635 Durnten) puede medir entre 0 y 100 ppm de NO, discriminando hasta 0,001 ppm. La calibración se efectúa utilizando una bombona con concentración conocida de NO, alrededor de 80 ppm, y ajustando la dosificación del aparato de quimioluminiscencia a dicha cifra. Una vez calibrado, el tiempo máximo de espera para que la medición sea estable es inferior a 60 segundos. Tras efectuar la mezcla, se esperaron exactamente dos minutos para anotar los resultados de las mediciones, momento en que se había conseguido una estabilización de las cifras de NO y NO₂, o una oscilación constante en un pequeño intervalo. Se aceptaba como medición de la concentración del gas la cifra reseñada o la media de dicho intervalo.

Tabla I Influencia de la humedad en las concentraciones de NO y NO₂

		NO			NO ₂		
		seco	húmedo	p	seco	húmedo	p
Global	n=	80	32	NS	80	32	NS
	X=	29,47	28,83*		1,534	1,135**	
	DS=	22,901	22,175		1,371	0,961	
NO<10 ppm	n=	25	10	NS	25	10	NS
	X=	6,58	6,75		0,24	0,21	
	DS=	1,961	2,106		0,070	0,064	
NO 10-40 ppm	n=	30	12	NS	30	12	0,087
	X=	23,91	23,63		1,15	0,87	
	DS=	8,606	8,476		0,502	0,320	
NO 40-80 ppm	n=	25	10	NS	25	10	0,004
	X=	59,02	57,14		3,288	2,37	
	DS=	11,788	11,559		0,862	0,565	

* Reducción de 2,17%; ** Reducción de 26,01%

El estudio ha constado de tres partes: elaboración de las curvas de NO y NO₂ en seco (34 mediciones), análisis de la reproductibilidad de las mediciones de NO o validación de las curvas correspondientes al NO en seco (80 nuevas mediciones) y elaboración de las curvas de NO y NO₂ en circuito húmedo (32 mediciones). No se han valorado las variaciones en función de la FiO₂ (siempre ha sido de 100%) ni de las presiones del circuito. Los experimentos tuvieron lugar en distintos días y fueron realizados por personas diferentes, aunque siguiendo la misma metodología.

Resultados

Para **elaborar las curvas en seco** se efectuaron 34 mediciones, cuyos resultados se expresan en las **figuras 1 y 2**. Las **concentraciones de NO en seco** siguen una ecuación lineal, a no ser que se utilicen flujos inferiores a 10 L/min, situación inhabitual en la práctica clínica. Además, con la técnica analizada y usando flujos entre 10 y 15 L/min se consiguen concentraciones de NO comprendidas entre 6 y 60 ppm, suficientes a nivel asistencial.

Las **concentraciones de NO₂ en seco** siguen unas curvas paralelas a las anteriores, y sólo excepcionalmente superan la cifra tóxica de 5 ppm. En estos casos, las concentraciones de NO están por encima de 80 ppm. En el margen terapéutico de flujos comprendidos entre 10 y 15 L/min de oxígeno puro, para alcanzar niveles de NO inferiores a 60 ppm, la concentración de NO₂ no supera 3,5 ppm.

Para **validar las curvas de NO en seco** se efectuaron 80 nuevas determinaciones, expresándose los resultados en la **figura 3**. Se observa claramente que con la técnica habitualmente utilizada en el tratamiento del neonato humano (flujo superior a 10 L/min y concentración de NO inferior a 40 ppm), las curvas son válidas, mientras que flujos menores o concentraciones de NO superiores dan resultados más dispares.

El análisis de la **influencia de la humedad en las concentraciones de NO y NO₂** se llevó a cabo efectuando 32 determinaciones en circuito húmedo. La **tabla I** resume los resultados obtenidos y su comparación con las concentraciones en seco, tanto globales como tras subdividir la muestra en tres grupos según el nivel de NO (inferior a 10 ppm, entre 10 y 40 ppm y superior a 40 ppm). Es evidente que la humedad no influye significativamente en las concentraciones de NO, mientras que disminuye las correspondientes al NO₂. Las correlaciones entre NO y NO₂ en seco y húmedo se expresan en la **figura 4**, la cual demuestra que las cifras de NO₂ en situación de humedad son 1,4 veces inferiores a las de NO₂ en seco.

Discusión

El óxido nítrico (NO) se identifica con el factor endotelial relajante⁽⁴⁾ y actúa estimulando al enzima guanilciclasa que transforma el GTP en GMP cíclico en el músculo liso vascular, causando relajación⁽⁵⁾. 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⁽⁶⁾.

Tras administrar el NO mediante inhalación, desde el lado alveolar difunde al músculo liso vascular. Cuando el óxido nítrico (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.

Los principales inconvenientes de la inhalación de NO en el recién nacido son la aparición de metahemoglobinemia, aumento de la producción de NO₂ y elevación del estrés oxidativo al formarse peroxinitrito⁽⁷⁾. También es posible una lesión directa celular sobre el alveolo, si bien no se ha encontrado ninguna alteración histológica tras administrarlo a 80 ppm en corderos recién nacidos⁽⁸⁾. La metahemoglobinemia parece poco importan-

te, ya que no se alcanzan cifras peligrosas (superiores al 20%)⁽⁹⁾. El riesgo del estrés oxidativo está presente sobre todo en los prematuros o cuando coexiste una inflamación pulmonar.

El límite superior de NO₂ para evitar la toxicidad pulmonar es 5 ppm de NO₂ durante 8 horas⁽³⁾, y éste es superado cuando se utiliza NO a 80 ppm con FiO₂ al 90%⁽¹⁰⁾. El presente estudio ratifica los hallazgos de esta publicación, con cifras prácticamente idénticas.

Las curvas elaboradas permiten una administración fiable de determinadas concentraciones de NO, siempre que el volumen minuto del ventilador supere 10 L/min y el caudalímetro funcione correctamente. Para controlar estos factores sigue siendo imprescindible la utilización de medidores de NO y NO₂, bien por quimioluminiscencia o electroquímicos, colocados en el tubo espiratorio y muy próximos al paciente. Los análisis en el tubo inspiratorio pueden dar datos erróneos, con elevaciones del 22% para el NO y del 24% para el NO₂⁽¹⁰⁾. En la práctica clínica no debe administrarse NO inhalado sin medir las concentraciones reales alcanzadas de NO y NO₂.

Utilizando el método de quimioluminiscencia, y a diferencia de lo indicado por CA Fajardo y cols⁽¹¹⁾, la adición de humedad al circuito no ha disminuido de manera significativa las mediciones de NO, ya que la reducción media sólo ha sido del 2,17%. Sin embargo, la inclusión de humedad en el circuito ha dado unas cifras de NO₂ inferiores a las reales, aunque guardando una proporcionalidad. El presente estudio demuestra que el NO₂ seco equivale al NO₂ húmedo multiplicado por 1,4.

En resumen, la mezcla de un flujo de 10-15 L/min de oxígeno puro con 0,2-1 L/min de NO a 800 ppm permite obtener una concentración de NO entre 6 y 60 ppm, sin que el NO₂ supere 3,5 ppm. La utilización del NO inhalado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar neonatal abre nuevas perspectivas para solucionar esta grave afección sin recurrir a métodos cruentos y costosos como la ECMO neonatal. Sin embargo, debe conocerse mejor la dosis a indicar, los intervalos de administración y la duración del tratamiento⁽¹²⁾. En la actualidad, el impacto re-

al de la administración de NO inhalado en el pronóstico de los diferentes cuadros de hipertensión pulmonar neonatal no ha sido contrastado por ningún estudio aleatorizado.

Bibliografía

- 1 Roberts JD, Polander DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;**340**: 818-819.
- 2 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.
- 3 Centers for disease control. Recommendations for occupational safety and health standard. *MMWR* 1988;**37**(S7):1-29.
- 4 Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;**327**:524-526.
- 5 Ignarro LJ. Biological actions and properties of endothelial-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circulation Res* 1989;**65**:1-21.
- 6 Dinh Xuan AT. Endothelial modulation of pulmonary vascular tone. *Eur Respir J* 1992;**5**:757-762.
- 7 Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci* 1990;**87**:1620-1624.
- 8 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.
- 9 Jiménez R, Figueras J, Botet F. Procedimientos diagnósticos y terapéuticos en neonatología. Ed Espaxs, 2ª ed., Barcelona 1995.
- 10 Miller OI, Celermajer DS, Deanfield JE, Macrae DJ. Guidelines for the safe administration of inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child* 1994;**70**:F47-F49.
- 11 Fajardo CA, Prokopowich J, Belik J. Inhaled nitric oxide monitoring. *Clin Invest Med* 1995;**18**:114-121.
- 12 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.