

N. de Lucas García, J. López-Herce Cid,
A. Alcaraz Romero, A. Carrillo Alvarez,
C. Serriñá Ramírez

An Esp Pediatr 1996;44:373-376.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HTP) aguda es una grave complicación que ocurre en el postoperatorio de algunas cardiopatías congénitas con hiperflujo arterial pulmonar u obstrucción del flujo de entrada al ventrículo izquierdo⁽¹⁾, en niños con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA)⁽²⁾ y en el periodo neonatal secundaria a enfermedad de membrana hialina, aspiración de meconio, sepsis, asfixia, hipoplasia pulmonar y hernia diafragmática^(3,4). La HTP se manifiesta clínicamente como hipoxemia que frecuentemente es refractaria al tratamiento, llevando consigo una importante mortalidad⁽¹⁻⁴⁾. El tratamiento convencional de la HTP aguda es la ventilación mecánica con fracciones elevadas de oxígeno, la alcalosis (mediante hiperventilación y/o administración de bicarbonato), la sedación y relajación y la administración de vasodilatadores pulmonares^(1,5). Aunque múltiples fármacos, tolazolina, nitroprusiato, nitroglicerina, amrinona, milrinona, adenosina, prostaciclina, prostaglandina E1, sulfato de magnesio, han demostrado su capacidad de producir vasodilatación del árbol vascular pulmonar⁽⁶⁻⁸⁾, todos ellos producen una vasodilatación similar en la circulación sistémica produciendo hipotensión, lo que limita su efectividad. En los casos refractarios al tratamiento convencional sólo la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es capaz de mantener la oxigenación⁽⁹⁾, aunque este método terapéutico requiere de unos medios técnicos y humanos sólo disponibles en algunos centros y no está exenta de complicaciones. Recientemente se ha demostrado que el óxido nítrico (NO) es el principal mediador endógeno de la vasodilatación⁽¹⁰⁾, y que su administración por inhalación produce vasodilatación pulmonar selectiva sin efecto sistémico⁽¹¹⁾. Desde el año 1992 se han ido publicando algunos casos de tratamiento de HTP aguda en niños con óxido nítrico inhalado⁽¹²⁻¹⁹⁾. Presentamos un paciente con HTP postoperatoria tras corrección quirúrgica de una comunicación interventricular, refractaria a tratamiento convencional y que respondió a la administración de óxido nítrico inhalado.

Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos, Departamento de Pediatría y Cirugía Pediátrica. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid.

Correspondencia: Jesús López-Herce.
C/ Puente de Sures 1.B, 1º B, 28029 Madrid.
Recibido: Agosto 1994
Aceptado: Marzo 1995

Utilidad del óxido nítrico inhalado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en el postoperatorio de cirugía cardiaca en la infancia

Caso clínico

Niño de 14 meses de edad diagnosticado de comunicación interventricular (CIV), comunicación interauricular (CIA) e hipertensión pulmonar (HTP), que ingresó en nuestra UCIP tras corrección quirúrgica de la CIA y CIV. En el postoperatorio inmediato se objetivó mediante ecocardiografía hipertensión pulmonar al 75% de la sistémica manteniendo PaO₂ entre 70 y 110 mmHg con FiO₂ 1. Se intentó la colocación de un catéter de Swan-Ganz, no logrando progresar el mismo a través de la válvula pulmonar, por lo que se dejó situado en ventrículo derecho. Se realizó tratamiento con hiperventilación para mantener pH de 7,50 y PaCO₂ entre 25 y 30 mmHg, sedación profunda con midazolam y fentanilo, prostaglandina E1 hasta 0,3 µg/kg/m y milrinona hasta 0,6 µg/kg/m, sin objetivar una mejoría significativa de la presión ventricular derecha (PSVD), ni de la oxigenación, requiriendo administración de FiO₂ de 1 para lograr PaO₂ entre 80 y 100 mmHg. Debido a la ausencia de mejoría se sustituyó el tratamiento con prostaglandina E1 y milrinona por epoprostenol (prostaciclina), en dosis progresivas hasta 15 ng/kg/m, presentando leve disminución de la PSV con importante hipotensión sistémica y sin mejoría en los parámetros de oxigenación. Ante la situación de HTP con sobrecarga de ventrículo derecho no controlable farmacológicamente se inició, previo consentimiento informado de los padres, la administración de óxido nítrico (NO) inhalado.

La administración de NO se realizó a partir de una botella de óxido nítrico en nitrógeno (concentración de 350 ppm ± 1%) (Argón[®]) y un caudalímetro de alta precisión con regulación entre 0,01 y 1,5 L/min. La administración del NO se realizó en el asa inspiratoria del respirador, calculando la concentración aproximada de NO administrado a partir del flujo de gas del respirador y el flujo de NO administrado por el caudalímetro. (No se pudo medir la concentración exacta de NO administrada al no disponer en nuestra unidad de aparato de quimioluminiscencia.) Se determinaron los niveles de metahemoglobinemia mediante cooximetría (Cooxímetro OSM 3 Hemoximeter, Radiometer Copenhagen) cada 2 a 4 horas durante el tiempo en que estuvo administrándose el NO.

Se inició la administración de NO a una concentración aproximada de 15 ppm, objetivándose una inmediata disminución de la PSVD. A los 15 min. la gasometría demostró un importante aumento en la oxigenación (de una PaO₂ previa de 92 mmHg a 224 mmHg, produciéndose un máximo descenso de la PSVD de

Tabla I Constantes hemodinámicas y respiratorias antes y tras 15 minutos de administración de óxido nítrico

		Previa	15 m con NO
TAS	(mmHg)	79	110
FC	(lmp)	174	150
PSVD	(mmHg)	67	54
PSVD/TAS	(%)	85	49
PVC	(mmHg)	8	6
PaO ₂	(mmHg)	92	224
SatO ₂ art	(%)	96	100
FiO ₂		1	1
PaO ₂ /FiO ₂		92	224
Sat venosa mixta	(%)	58	67
MetaHb	(%)	0,3	0,9

TAS: Tensión arterial sistólica; FC: Frecuencia cardíaca; PSVD: Presión sistólica del ventrículo derecho; PVC: Presión venosa central; SatO₂ art: Saturación arterial medida por coximetría; Sat venosa mixta: Saturación de la sangre venosa mixta; MetaHb: Porcentaje de metahemoglobinemia.

67 mmHg a 54 mmHg, y de la relación presión ventricular derecha/presión arterial sistémica de 0,84 a 0,49 (tabla I). Se mantuvo la administración de NO a 15 ppm permitiendo en 6 horas el descenso de la FiO₂ hasta 0,6. Posteriormente se comprobó que la oxigenación y la presión ventricular derecha se mantenían estables con NO a 6 ppm, sin lograr ninguna mejoría con aumento en la concentración de NO hasta 40 ppm. Durante las siguientes 24 horas dos intentos de suspensión del NO se siguieron de aumento de la PSVD y disminución de la oxigenación (Fig. 1). Durante la administración del NO los niveles de metahemoglobinemia se elevaron de 0,3% antes de iniciar el tratamiento con NO hasta 5%, sin superar este nivel ni producir repercusiones clínicas. El NO permitió iniciar la retirada de la asistencia respiratoria, disminuir la hiperventilación y la sedación del paciente con buena tolerancia. Tras 3 días de administración de NO se realizó una retirada progresiva del mismo, manteniendo perfusión de prostaglandina E1 a 0,1 µg/kg/min. y milrinona a 0,6 µg/kg/min., con buena tolerancia clínica aunque persistió PSVD entre el 50 y 75% de la sistémica. El paciente pudo ser extubado y se sustituyó el tratamiento de PGE1 por nifedipina oral. Al alta de la unidad de CIP mantenía saturación transcutánea de 98% sin oxígeno suplementario, recibiendo tratamiento con nifedipina a 1 mg/kg/día. La PSVD al alta medida por ecocardiografía persistía elevada (50% de la sistémica).

Discusión

El NO es el principal mediador de la vasodilatación vascular en el hombre. Aunque muchas células del organismo humano son capaces de sintetizar NO, es la célula endotelial la principal responsable de su síntesis en el árbol vascular⁽¹⁰⁾. El

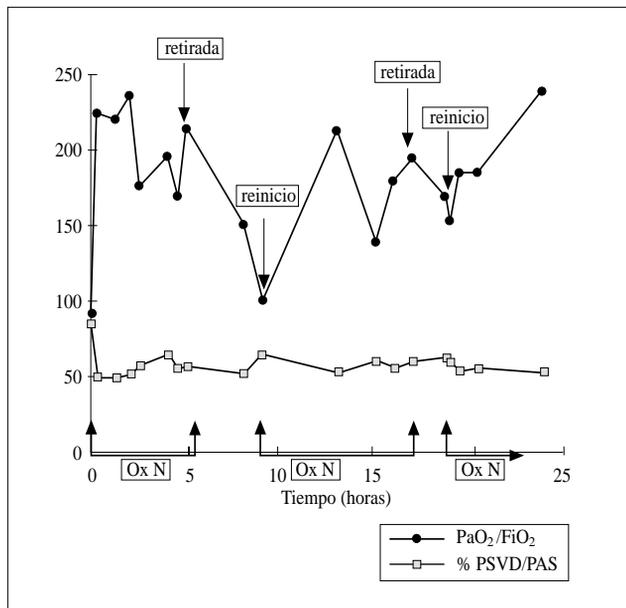


Figura 1. Evolución de la relación PaO₂/FiO₂ y de la presión ventricular sistólica derecha/presión arterial sistémica durante las primeras 24 horas de administración de óxido nítrico.

NO se forma a partir del aminoácido L-arginina por acción de la NO sintetasa. Una vez formado el NO difunde rápidamente desde el citoplasma de la célula endotelial a la célula muscular lisa vascular donde estimula la enzima guanilciclasa produciendo GMPc, que es el responsable de la vasodilatación⁽¹⁰⁾. El NO tiene una vida media muy corta de apenas unos segundos, inactivándose al unirse a la hemoglobina o transformándose en nitritos y nitratos⁽¹⁰⁾. Debido a esa vida media tan corta y su inactivación al entrar en contacto con la hemoglobina, se ha demostrado que el NO inhalado produce una vasodilatación selectiva sobre el lecho pulmonar, sin afectar al tono vascular sistémico⁽¹¹⁾. Aunque todavía existe escasa experiencia clínica, el NO ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la HTP en el postoperatorio de cirugía cardíaca⁽¹²⁻¹⁷⁾, en la HTP neonatal^(18,19), siendo capaz de evitar la aplicación de ECMO en un importante porcentaje de pacientes⁽²⁰⁾, en la HTP idiopática⁽²¹⁾ y en el SDRA, tanto en pacientes adultos^(22,23), como en niños⁽²⁴⁾.

Nuestra experiencia con este paciente confirma la efectividad del NO inhalado en el tratamiento de la HTP en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños, siendo según la literatura revisada el primer caso de HTP tratado con NO en nuestro país. Los pocos casos publicados anteriormente coinciden con nuestras observaciones⁽¹²⁻¹⁷⁾. La tabla II compara las características de nuestro paciente con los otros 6 referidos en la literatura.

El inicio del efecto del NO en nuestro paciente fue muy rápido, tal como está descrito en la literatura⁽¹²⁻²²⁾, y la desaparición del mismo también, lo que permitió demostrar con facilidad su efectividad. En nuestro paciente, al igual que lo referido por otros autores^(14,15), dos intentos de retirada del NO durante las primeras 24 horas de administración se siguieron de rápida

Tabla II Casos publicados de HTP en postoperatorio de cirugía cardíaca en niños tratados con óxido nítrico

	Haydar	Seeden	Brenner	Schranz	Girad	Mille	De Lucas
Edad-Sexo	18 m-v	3 m-v	16 m-m	3 m-v	1 m-v	27 m-m	14 m-v
Diagnóstico	TGV+EVP	CIV	CIV	EA	DVPAT	VDDS	CIV
PAP-PVD/PAS previa	> 100%	65%	> 100%	> 100%	> 100%	-	84%
PAP-PVD/PAS con NO	60%	30%	50%	55%	45%	PVC-PAI=16	49%
PaO ₂ previa	-	47	-	101	105	-	92
SatO ₂ previa	80%	78%	-	95%	-	49%	96%
PaO ₂ con NO	-	65	-	151	171	-	224
SatO ₂ con NO	100%	92%	-	96%	-	82%	100%
Sat venosa previa	45%	-	-	71%	-	-	58%
Sat venosa con NO	70%	-	-	80%	-	-	67%
NO (ppm)	5-20	10	15	6-20	15-20	10-37	6-15
Duración NO	10 días	30 min	3 días	3 días	3 días	60 min	3 días
Evolución	buena	buena	muerte*	buena	buena	buena	buena

*Muerto por obstrucción del tubo endotraqueal por un tapón de moco.
 TGV+EVP: transposición de grandes vasos con estenosis de venas pulmonares; CIV: comunicación interventricular; EA: estenosis aórtica; DVAPT: drenaje venoso pulmonar anómalo total; VDDS: ventrículo derecho de doble salida; PAP: presión arterial pulmonar; PAS: presión arterial sistémica; PVC: presión venosa central; PAI: presión aurícula izquierda.

elevación de la PSVD y disminución de la oxigenación, pero una posterior retirada más progresiva fue bien tolerada por el paciente.

El mayor problema para la aplicación clínica sistemática del NO es el control de su administración. En el momento actual la administración de NO se realiza mediante una bombona de óxido nítrico (con una concentración entre 200 y 1.000 ppm), regulada con un caudalímetro de alta precisión y conectada en el asa inspiratoria del respirador. El cálculo de la concentración de NO administrado se realiza calculando el flujo de aire del respirador, el flujo de la bombona de NO y la concentración de NO en la bombona. Como este cálculo no es exacto y las concentraciones de NO administradas varían durante la inspiración y la espiración, es importante medir la concentración de NO en el circuito respiratorio⁽²⁵⁾. Esto puede realizarse con aparatos de quimioluminiscencia, que son muy exactos pero de elevado coste económico, o mediante técnica electroquímica, más barata pero menos exacta. Además, para detectar precozmente los efectos secundarios más importantes, es conveniente medir los niveles de NO₂ (uno de los metabolitos del NO, que se produce al unirse el NO con el oxígeno y que es mucho más tóxico que el NO) y los niveles de metahemoglobinemia. En el momento actual están en fase de experimentación servorreguladores que permitirán administrar de forma fácil y exacta la concentración de NO deseada y realizarán medición continua de los niveles de NO y NO₂ en la vía respiratoria.

Otro de los problemas es el desconocimiento de la toxicidad del NO sobre el organismo humano a corto y largo plazo. Recientes estudios clínicos han demostrado que en el hombre las concentraciones de NO necesarias para mejorar la oxigena-

ción y disminuir la presión pulmonar son menores que las descritas en animales^(26,27). Probablemente concentraciones de NO menores a 1 ppm logren mejorar la oxigenación y concentraciones inferiores a 10-20 ppm sean suficientes para disminuir la presión arterial pulmonar en la mayor parte de los pacientes, como ocurrió en nuestro caso, lo que disminuye el riesgo de toxicidad.

Concluimos que el NO inhalado a bajas dosis es un vasodilatador pulmonar efectivo en la HTP aguda en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños y probablemente puede convertirse en el futuro próximo en el tratamiento de elección en la hipertensión pulmonar aguda.

Agradecimientos

Al personal de enfermería de la Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos por su colaboración en el tratamiento del paciente y la administración del óxido nítrico.

Nota

Desde la remisión del trabajo en Agosto de 1994, hemos utilizado óxido nítrico en otros 7 pacientes con hipertensión pulmonar en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Bibliografía

- 1 Leblanc JG. Pulmonary vascular disease in children. En: The operative and postoperative management of congenital heart defects. Leblanc JG, Williams WG. Ed. Futura Publishing Company Inc. Nueva York, 1993;10:313-328.
- 2 Royall JA, Levin DL. Adult respiratory distress syndrome in pediatric patients. I. Clinical aspects, pathophysiology, pathology, and mechanisms of lung injury. *J Pediatr* 1988;112:169-180.

- 3 Stopfkuchen H. Hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. En: Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. F. Ruza. Ed. Norma (Madrid) 1994;**28**:263-268.
- 4 Fox WW, Duara S. Persistent pulmonary hypertension in the neonate: diagnosis and management. *J Pediatr* 1983;**103**:505-514.
- 5 Morray JP, Lynn AM, Mansfield PB. Effect of pH and PCO₂ on pulmonary and systemic hemodynamics after surgery in children with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1988;**113**:474-479.
- 6 Schranz D, Zepp F, Iversen S, Wipperman C, Huth R, Zimmer B, Junst B-K, Delert H. Effects of tolazoline and prostacilin on pulmonary hypertension in infants after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1992;**20**:1243-1249.
- 7 Drummond WA, Gregory GA, Heyman MA. The independent effects of hyperventilation, tolazoline and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1981;**98**:603-611.
- 8 Abu-Osba YK, Galal O, Manasra K, Rejjal A. Treatment of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn with magnesium sulphate. *Arch Dis Child* 1992;**67**:31-35.
- 9 Cullen M, Splittgerberg F, Sweezer F, Hakin M, Arciniegas E, Klein M. Pulmonary hypertension postventricular septal defect repair treated by extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 1986;**21**:675-677.
- 10 Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;**43**:109-142.
- 11 Frostell CG, Blomquist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilatation. *Anesthesiology* 1993;**78**:427-435.
- 12 Haydar A, Mauriat P, Povard P, Lefebvre D, Malhere Th, Journois D, Denis N, Safran D, Vouhé P. Inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertension in patients with congenital heart defects. *Lancet* 1992;**340**:1545.
- 13 Sellden H, Winberg P, Gustafsson LE, Lundell B, Böök K, Frostell CG. Inhalation of nitric oxide reduced pulmonary hypertension after cardiac surgery in a 3,2 kg infant. *Anesthesiology* 1993;**78**:577-580.
- 14 Berner M, Beghetti M, Ricou B, Rouge JC, Petre R, Riedli B. Relief of severe pulmonary hypertension after closure of a large ventricular septal defect using low dose inhaled nitric oxide. *Intensive Care Med* 1993;**19**:75-77.
- 15 Schranz D, Huth R, Wippermann CF, Ritzerfeld S, Schmitt FX, Oelert H. Nitric oxide and prostacilin lower suprasystemic pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass. *Eur J Pediatr* 1993;**152**:793-796.
- 16 Girard C, Neidecker J, Laroux M-C, Champsaur G, Estanove S. Inhaled nitric oxide in pulmonary hypertension after total anomalous venous return. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;**106**:369.
- 17 Miller OI, James J, Elliot MJ. Intraoperative use of inhaled low-dose nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;**105**:550-562.
- 18 Roberts JD, Polainer DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;**340**:818-819.
- 19 Kinsella JP, Neish SR, Shaffere E, Abman SH. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;**340**:819-820.
- 20 Finer NN, Etches PC, Kamstra B, Tierney AJ, Peliowski A, Ryan CA. Inhaled nitric oxide in infants referred for extracorporeal membrane oxygenation: dose response. *J Pediatr* 1994;**124**:302-308.
- 21 Kinsella JP, Toews WH, Henry D, Abman SH. Selective and sustained pulmonary vasodilatation with inhalational nitric oxide therapy in a child with idiopathic pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1993;**122**:803-806.
- 22 Allman KG, Young JD, Stevens JE, Archer LNJ. Nitric oxide treatment for fulminant pulmonary hypertension. *Arch Dis Child* 1993;**69**:449-454.
- 23 Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama S, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;**328**:399-405.
- 24 Garí M, Zunzunegui JL, López-Herce J, Carrillo A, Serriñá C. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome in children. First European Paediatric Congress. París; Marzo 1994.
- 25 Miller OI, Celermajer DS, Deanfield JE, Macrae DJ. Guidelines for the safe administration of inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child* 1994;**70**:F47-F49.
- 26 Gerlach H, Pappert D, Lewandoski K, Rossaint R, Falke KJ. Long-term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1993;**19**:443-449.
- 27 Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Falke KJ. Time-course and dose response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993;**23**:499-502.