



Vasodilatador selectivo pulmonar que actúa disminuyendo la presión arterial pulmonar y mejora la relación ventilación-perfusión. Activa la guanilciclasa uniéndose a su componente hem y produciendo GMP cíclico, con la consecuente relajación del músculo liso vascular pulmonar. Al ser inhalado, desde el alveolo se difunde al músculo liso vascular y en el torrente circulatorio se inactiva rápidamente, convirtiéndose en metahemoglobina y nitratos. Por este motivo no produce hipotensión sistémica y limita el efecto vasodilatador a la circulación pulmonar.

USO CLÍNICO

Junto con ventilación asistida y otros principios activos adecuados, está indicado en : **(A)**

- para el tratamiento de neonatos \geq 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea.
 - como parte del tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca en recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0-17 años para reducir selectivamente la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo derecho y la oxigenación
- Otras indicaciones del ONi de las cuales hay pocos estudios para ser recomendado su empleo de forma sistemática son: **(E:off-label)**
- Hipoxémias graves en recién nacidos prematuros, como rescate tras optimizar el tratamiento, usando una dosis baja, 5 ppm.
 - Insuficiencias respiratorias con hipertensión pulmonar con IO 15-20
 - Hernia diafragmática.
 - Para disminuir la poscarga del ventrículo derecho (estenosis pulmonar grave, atresia pulmonar con septo íntegro tras valvuloplastia pulmonar). Pacientes con ventriculotomía derecha. Pacientes con trasplante cardíaco.
 - Para disminuir la presión pulmonar en pacientes después de procedimientos tipo Fontan, que presenten vasoconstricción pulmonar o enfermedad vascular pulmonar.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Antes de usar el óxido nítrico inhalado (ONi) se recomienda optimizar todos los factores en el tratamiento de la HPP y de la insuficiencia respiratoria.

-Se recomienda corrección de: la hipotensión arterial, hipotermia, alteraciones electrolíticas (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia), acidosis y anemia. Además se aconseja un buen reclutamiento pulmonar usando ventilación mecánica convencional o alta frecuencia y valorar necesidad de sedoanalgesia.

--Se iniciará el tratamiento con 20 ppm (5 ppm en prematuros). La respuesta al ONi suele ser rápida a los 30-60 minutos, mejorando la PaO₂ o el IO. Y según esta respuesta, la pauta de descenso será distinta, pero en ningún caso se interrumpirá de forma brusca ya que puede provocar un aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) o empeoramiento de la oxigenación, esto puede ocurrir también en neonatos sin respuesta al tratamiento:

Mal respondedor

Si a los 60 - 120 minutos la PaO₂ o SatO₂ no asciende un 20% sobre los valores basales. Se podría elevar la dosis ONi a 40 ppm durante otras 2 horas (10 ppm en prematuros) aunque es poco probable que se obtenga mejoría. En los no respondedores se iniciará la retirada del ONi de forma progresiva y lenta, disminuyendo a la mitad de la dosis cada 10-15 minutos (10,5,3,1 ppm) hasta su retirada.

En los respondedores

Se recomienda disminuir la dosis a la mínima en la que se obtenga respuesta. El descenso se puede iniciar o a las 4 horas o cuando la FiO₂ sea ≤ 0.6 , aconsejable en las primeras 4-24 horas de tratamiento. El descenso será lento, 50% cada hora, hasta la mínima dosis eficaz, en torno a 5-1 ppm. Si al disminuirlo aumenta la FiO₂ un 15% respecto al valor previo, se volverá al valor anterior y se mantendrá varias horas hasta intentar la retirada (12-24 horas), se recomienda mantener la terapia hasta que la FiO₂ sea < 0.6 . Los pacientes respondedores suelen requerir tratamiento de 3 a 4 días, aunque algunos requieren más días.

Administración

Uso endotraqueal.

El ONi debe ser administrado usando un sistema aprobado (con el símbolo CE). Los sistemas aprobados para su administración son: INOmax DSIR[®], INOmax DS[®] o INOvent[®]. Se administra al paciente a través de la ventilación mecánica (se aconseja respiradores de flujo continuo, usando flujos ≥ 10 l/min), tras haberse diluido con una mezcla de oxígeno/gas. La conexión del ONi debe estar en el asa inspiratoria del respirador a menos de 10 cm de la conexión del paciente. Comprobar que el aparato está ajustado a la concentración del gas de la botella. Independientemente del equipo de ventilación (flujo continuo o intermitente, siendo el primero el habitual en neonatos) el aparato debe proporcionar un flujo continuo de Óxido Nítrico Medicinal. La concentración de ONi, de dióxido de nitrógeno (NO₂) y de FiO₂ deben medirse en la asa inspiratoria del circuito cerca del paciente. Las alarmas tienen que ser para ONM (± 2 ppm), NO₂ (1 ppm) y FiO₂ (± 0.05). La presión de la botella de ONM debe visualizarse y disponer de botellas de repuesto. La terapia debe de estar disponible para ventilación manual. Se debe disponer de una batería de emergencia y un sistema de reserva.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Neonatos con dependencia conocida a la derivación sanguínea derecha-izquierda o derivación significativa izquierda-derecha
- Neonatos con déficit de Glucosa 6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) o de la Metahemoglobina reductasa (MetHb)

PRECAUCIONES

Precauciones relacionadas con los efectos adversos

-La mezcla de ON y oxígeno producen NO₂, el cual puede provocar inflamación de la vía aéreas y daño del tejido pulmonar. Por ello es necesario monitorizar el NO₂ y mantenerlo siempre <0.5 ppm.

-Hipoxemia por la metahemoglobina (MetHb): Cuando el ONi se une a la hemoglobina se produce metahemoglobina (dosis dependiente). Se recomienda monitorizar la MetHb durante las primeras 4-8 horas de haber empezado la administración de ONi y diariamente mientras continúe el tratamiento. Se producen efectos deletéreos cuando la MetHb es >5%, en este caso se debe suspender o disminuir las dosis de NOi .

Precauciones relacionadas con la enfermedad

Fallo cardiaco

En pacientes con cardiopatía con flujo sanguíneo sistémico dependiente del ductus (hipoplasia de ventrículo izquierdo , coartación aórtica preductal), se puede agravar la insuficiencia cardiaca, se produce una vasodilatación pulmonar, hiperperfusión pulmonar, ocasionando insuficiencia cardiaca anterógrada o retrógrada.

Debe usarse también con precaución en los pacientes con disfunción ventricular izquierda y presión capilar pulmonar elevada ya que puede empeorar la disfunción y ocasionar insuficiencia cardiaca y edema pulmonar.

Otras

Nunca se interrumpirá de forma brusca el tratamiento, incluso en los no respondedores, ya que puede provocar un aumento de la presión arterial pulmonar y empeoramiento de la oxigenación. Se puede producir rebote de la hipertensión pulmonar, con hipoxemia, hipotensión sistémica, bradicardia y disminución del gasto cardiaco. Si esto ocurre se reiniciará el ONi inmediatamente y se administrará la FiO₂ necesaria.

Si el paciente ha de ser transportado se recomienda continuar con el aporte de este durante el transporte.

Efecto sobre las plaquetas

Se ha visto en modelos animales que el ONi puede aumentar el tiempo de hemostasia, sin embargo en ensayos controlados aleatorizados en neonatos nacidos ≥ 34 semanas, no se han encontrado complicaciones hemorrágicas. Aun así se recomienda monitorización periódica de la hemostasia, en pacientes con ONi más de 24 horas y que presenten anomalías plaquetarias funcionales o cuantitativas, factor de coagulación bajo o que reciben anticoagulantes.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se describen las reacciones adversas notificadas muy frecuente ($\geq 1/10$) y frecuentemente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.1000$ a $1 < 1/100$), raras ($\geq 1/10.0000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy frecuente: Trombocitopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuente: Hipokalemia.

Trastornos del sistema nervioso: frecuencia no conocida: cefalea (observado en personas con exposición medioambiental accidental).

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: Hipotensión. Frecuencia no conocida: Aumento de la presión arterial pulmonar*, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy frecuentes: atelectasia.

Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes: hiperbilirrubinemia.

Exploraciones complementarias: frecuencia no conocida: aumento de la metahemoglobina*, hipoxemia*.

*** Efectos asociados con una retirada brusca del medicamento y errores de dosis asociado al sistema de administración.**

Consideraciones especiales

-Aunque es poco probable se han observado casos de metahemoglobinemia $< 5\%$ administrando concentraciones adecuadas, esto se debe a que los neonatos pueden presentar una actividad reducida de la reductasa de la metahemoglobina o a deficiencias congénitas en el sistema enzimático reductasa de metahemoglobina, aunque este último es raro.

-El NO₂ puede provocar inflamación de la vía aéreas y dañarlas, en animales se ha observado un aumento de la susceptibilidad a infecciones respiratorias.

-Se ha visto que no se aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal, hemorragia Grado IV, leucomalacia periventricular, infarto cerebral , convulsiones , hemorragia pulmonar o hemorragia gastrointestinal en niños tratados con ONi.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

-No se han descrito estudios de interacción.

-Cuidado especial con los fármacos que aumentan la concentración de metahemoglobina. Debe evitarse el uso concomitante de acetaminofeno, metoclopramida, fármacos sulfa, anestésicos tópicos (EMLA, benzocaína, lidocaína, prilocaína).

-También los compuestos donantes de ONi, como el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina pueden incrementar el riesgo de desarrollar metahemoglobinemia.

-Aunque no se ha estudiado en profundidad, el uso combinado de vasodilatadores que actúan a través de los sistemas GMPC o APMc (p.ej. sildenafilo) y el ONi, pueden tener un efecto aditivo sobre la circulación general la presión arterial pulmonar y la función del ventrículo derecho.

-El óxido nítrico se oxida a NO₂ provocando daño inflamatorio en el árbol bronquial y en el alveolo.

DATOS FARMACÉUTICOS

El principio activo es óxido nítrico, 400 ppm mol/mol. Los demás componentes son nitrógeno y gas para la inhalación.

El óxido nítrico para inhalación se suministra en cilindros de gas con grado medicinal. Deben almacenarse en posición vertical a temperatura ambiente en áreas bien ventiladas. Las botellas deben estar protegidas para evitar roturas o caídas. Se deben mantener alejados de cualquier material oxidante o combustible y de la humedad. Se deben conservar a una temperatura de entre -10°C y +50°C.

Durante el traslado de pacientes también deben estar en vertical y bien sujetas

Presentaciones comerciales. *Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace **Presentaciones** correspondiente a cada ficha.*

BIBLIOGRAFÍA

-**Ficha técnica del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA** [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) . Disponible en:

<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

-**UpToDate (Pediatric drug information)**. [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions. Disponible en: www.uptodate.com

-European Medicines Agency. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMP). Informe público Europeo de Evaluación (EPAR). <http://www.ema.europa.eu>

-Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal. **Sociedad Española de Neonatología. 2005**
http://www.se-neonatal.es/Portals/0/ONi_Recomen_2005.pdf

-**Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure.** DiBlasi RM, Myers TR, Hess DR. *Respir Care*. 2010 Dec;55(12):1717-45.

-**Manual de drogas neonatológicas.** Thomas E.Young, Barry Mágnun. Óxido nítrico. Neofax 2013

-**Protocolo de uso de óxido nítrico.** Hospital 12 de Octubre.

Fecha de actualización: Junio 2016.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).