



# SUMINISTRO DE ÓXIDO NÍTRICO INHALADO EN DIFERENTES EFECTORES DEL GRUPO OROÑO DE ROSARIO

Fernando Paziencia <sup>(1)</sup>, Gisela Bossio <sup>(1)</sup>, Agustina Sanger <sup>(1)</sup>, Gabriel Appendino <sup>(1)</sup>, Martin Managó <sup>(2)</sup>

(1) Lic. en Kinesiología y Fisioterapia

(2) Doctor en Kinesiología

Sanatorio De Niños - Alvear 863, (2000) Rosario, Argentina

Sanatorio Parque - Bv. Oroño 860, (2000) Rosario, Argentina

Instituto Cardiovascular De Rosario - Bv. Oroño 440, (2000) Rosario, Argentina

Correspondencia a: [appendinogabriel@hotmail.com](mailto:appendinogabriel@hotmail.com)

**Citación sugerida:** Paziencia F, Bossio G, Sanger A, Appendino G, Managó M. Suministro de óxido nítrico inhalado. Anuario (Fund. Dr. J. R. Villavicencio) 2023;30. Disponible en: <https://villavicencio.org.ar/anuario/30/suministro-de-oxido.pdf>. ARK: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s2796762X/wbwiw2kr>

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>), esto permite que Ud. lo use, lo distribuya y lo adapte, sin propósitos comerciales, siempre que se cite correctamente el trabajo original. Si crea un nuevo material con él, debe distribuirlo con la misma licencia.

## Resumen

El óxido nítrico inhalado es un gas medicinal vasodilatador pulmonar que tiene indicaciones precisas tanto en pacientes neonatales, pediátricos y adultos. Tiene efectos vasodilatadores potentes y selectivos sobre la circulación pulmonar sin afectar el tono vascular sistémico. La entrega de dicho gas medicinal puede ser realizada a través de distintas maneras, tanto invasivas como no invasivas.

El objetivo es describir las características epidemiológicas de los pacientes a los cuales se les administró, evaluar la respuesta, conocer el tiempo de administración, las interfaces utilizadas para entregar el gas y el consumo total.

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, desde enero de 2018 hasta junio de 2022, donde se incluyeron todos los pacientes tratados con óxido nítrico inhalado, en las instituciones del Grupo Oroño de la ciudad de Rosario, donde se implementa en distintas poblaciones, desde neonatología y terapia intensiva pediátrica hasta terapia intensiva polivalente de adultos, unidad de cuidados coronarios, sala de hemodinamia y recuperación cardiovascular.

Del total de 62 pacientes (neonatología n=19, pediatría n=29 y adultos n=14) se obtuvo que n=49 (79,0%) fueron respondedores, las horas de aplica-

## INHALED NITRIC OXIDE DELIVERY IN DIFFERENT EFFECTORS OF GRUPO OROÑO IN ROSARIO

### Abstract

Inhaled nitric oxide is a pulmonary vasodilator medicinal gas that has precise specifications in neonatal, pediatric and adult patients. It has strong and selective vasodilatory effects on the pulmonary circulation without affecting systemic vascular tone. The delivery of such medical gas can be done through different ways, both invasive and non-invasive.

The aim is to describe the epidemiological characteristics of the patients to whom it was administered, to evaluate the response, to acknowledge the administration time, the interfaces used to deliver the gas and the total consumption.

A descriptive, retrospective study was performed between January 2018 and June 2022, in which all patients treated with inhaled nitric oxide were included, in the centres of Grupo Oroño in Rosario, where it is implemented in different populations, from neonatology and pediatric intensive care to polyvalent adult intensive care, coronary care unit, hemodynamics area and cardiac surgery intensive care unit.

From the total of 62 patients (neonatology n=19, pediatrics n=29 and adults n=14), it was obtained that



ción de óxido nítrico inhalado fueron de 48 [5,25; 109,5], y el consumo en bares promedio fue 23,5 [8; 65]. Los efectos adversos posterior a la aplicación, fueron la trombocitopenia (3,2%) y el efecto rebote (4,8%).

**Palabras clave:** Óxido Nítrico Inhalado, hipertensión pulmonar, vasodilatación pulmonar, ventilación mecánica.

n=49 (79.0%) were responders, the hours of application of inhaled nitric oxide were 48 [5.25; 109.5], and average bar consumption was 23.5 [8; 65]. Adverse effects after application were thrombocytopenia (3.2%) and rebound effect (4.8%).

**Keywords:** Inhaled nitric oxide, pulmonary hypertension, pulmonary vasodilation, mechanical ventilation.

### Introducción:

El óxido nítrico Inhalado (ONi) es un gas medicinal vasodilatador pulmonar que tiene indicaciones precisas tanto en pacientes neonatales, pediátricos y adultos. El ONi tiene efectos vasodilatadores potentes y selectivos sobre la circulación pulmonar sin afectar el tono vascular sistémico. El ONi también exhibe propiedades microselectivas que mejoran la perfusión solo en áreas bien reclutadas del pulmón, lo que reduce la derivación intrapulmonar.<sup>1</sup>

Estudios han demostrado que el ONi puede mejorar el índice de oxigenación (OI) en pacientes pediátricos y adultos con síndrome de estrés respiratorio agudo (SDRA) con un perfil beneficio-riesgo favorable.<sup>2,3</sup> Si bien el tipo de apoyo respiratorio dependerá de la severidad y la causa de la dificultad respiratoria, la tendencia actual es a utilizar métodos menos invasivos llamados soportes no invasivos (SNI), como presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) nasal, ventilación mecánica no invasiva (VNI), cánula nasal de alto flujo (CNAF), basados en que la ventilación mecánica invasiva se asocia fuertemente con lesión pulmonar, infección y enfermedad respiratoria crónica.<sup>4</sup>

El organismo Food and Drugs Administration (FDA) de EE. UU. aprobó la indicación del ONi en las etiquetas como tratamiento de neonatos de término y pretérmino (>34 semanas) con falla respiratoria hipóxica asociada con evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar (HTP), con el fin de mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). La indicación terapéutica se basa en dos estudios controlados aleatorizados, que demostraron la utilidad del ONi en pacientes cercanos a término con falla respiratoria hipóxica e HTP, con índice de oxigenación mayor o igual de 25 semanas de edad gestacional.<sup>5,6</sup> La mejoría clínica se vio reflejada en mejoría de la oxigenación y disminución significativa de ECMO, pero no en días de ventilación mecánica (VM), estadía

hospitalaria o mortalidad. Si bien los primeros estudios sugirieron que ONi mejoró la oxigenación en niños con hernia diafragmática congénita, ensayos multicéntricos posteriores demostraron que la administración temprana de ONi no reduce la mortalidad ni la utilización de ECMO.<sup>5,7,8</sup> En pacientes pediátricos que cursan con falla respiratoria, el ONi demostró que aumenta la oxigenación, disminuye el índice de oxigenación y mejora la relación presión arterial de oxígeno /fracción de oxígeno inspirado (PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>), sin efecto sobre la mortalidad.<sup>9</sup> En pacientes con cardiopatías congénitas, el ONi se utiliza para diagnosticar si la hipertensión pulmonar es reactiva o no a vasodilatadores. También se utiliza en unidades cardiovasculares con el fin de disminuir la poscarga del ventrículo derecho y para el tratamiento de hipertensión pulmonar, incluso en postoperatorio de trasplante cardíaco y cardiopulmonar.

La interrupción brusca del ONi puede generar un aumento rápido de la HTP e hipoxemia grave, y se lo llama "efecto rebote", causado por la vasoconstricción brusca de la vasculatura pulmonar, que aumenta el cortocircuito de derecha a izquierda y disminuye la presión arterial de oxígeno. Varias estrategias pueden ayudar a evitar el rebote durante la retirada de ONi: primero, usar la dosis ONi efectiva más baja (generalmente 5 ppm); segundo, no retirar el ONi hasta que el intercambio de gases y el estado hemodinámico del paciente mejoren lo suficiente; tercero, mantener la dosis de ONi en 1 ppm durante 30-60 minutos antes de suspender; y cuarto, aumentar la FiO<sub>2</sub> en 0,10 al interrumpir el ONi. Adicionalmente, la evidencia sugiere que el sildenafil oral previene el rebote después de la retirada de ONi.<sup>10,11</sup> Se puede administrar por medio de la máquina de anestesia o en conjunto con oxígeno, a través de una mascarilla de no reinhalación; con esta última técnica debe realizarse la medición continua del dióxido de Nitrógeno (NO<sub>2</sub>), para no producir inflamación de la vía aérea. En presencia de oxígeno, el NO se puede oxidar rápida-



mente, lo que forma NO<sub>2</sub>. Para minimizar la producción de NO<sub>2</sub> en el circuito del VM se debe minimizar el tiempo de contacto entre ellos y la dosis a utilizar. El límite seguro de la administración de seguridad y salud ocupacional para el NO<sub>2</sub> es de 5 ppm durante 8 horas, que puede generar lesión pulmonar parenquimatosa y aumento de la reactividad de las vías respiratorias.

Esta técnica requiere para su suministro efectivo y seguro de un personal sanitario especializado no sólo en la colocación y la entrega del mismo, sino también en el monitoreo clínico y retirada.<sup>12,13.</sup>

### Objetivos:

Nuestros objetivos fueron describir las características epidemiológicas de los pacientes tratados, evaluar la respuesta de los mismos al ONi, conocer el tiempo de tratamiento, las interfaces con las que se entregó el gas, su consumo, y la presencia de efectos adversos.

### Material o población y métodos:

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, desde enero de 2018 hasta junio de 2022 en todos los pacientes tratados con ONi, en las instituciones del Grupo Oroño (GO) de la ciudad de Rosario. La recolección de los datos fue realizada mediante planilla Excel. Las variables categóricas se reflejan en porcentajes y las variables cuantitativas se expresan con mediana [p25-p75]. Se consideraron respondedores a todos aquellos pacientes en los que la presión pulmonar media descendió un 20% o mejoró el índice de oxigenación (IO <20%) (Neonatos), o la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (>20%), luego de la primera hora de entrega de ONi. Además se observaron eventos adversos principalmente, el efecto rebote, plaquetopenia, metahemoglobinemia y lesión de las vías respiratorias, así como también contaminación del personal expuesto al NO<sub>2</sub>.

### Resultados:

Se observaron un total de 62 pacientes, de los cuales n=19 (30,6%) neonatales (Figura 1), n=29 (46,7%) pediátricos y n=14 (22,5%) adultos (Figuras 2, 3 y 4). En relación a los sectores de aplicación, la unidad de cuidados intensivos pediátricos n=18 (29,03%); seguido de la unidad de neonatología n=14 (22,05%) fueron los sectores con mayores aplicaciones (Figura 5).

El postoperatorio inmediato de cardiopatía congénita n=24 (38,7%), fue la indicación más frecuente para aplicar ONi, seguido de la hipertensión pulmonar primaria n=14 (22,6%) (Figura 6).

El modo de ventilación para poder entregar el ONi, el

más utilizado fue la VM convencional n=46 (74,2%), seguido de ventilación alta frecuencia oscilatoria n=8 (12,9%) (Figura 7). En relación a los medios invasivos o no invasivos para entregar dicho vasodilatador inhalado, se utilizó n= 54 (87,1%) a través de medios invasivos y n=8 (12,9%) en soportes no invasivos de los que n=3 (37,5%) en VNI, 2 en n=2 (25%) CNAF y n=3 (37,5%) en máscara de reservorio. Del total de aplicaciones se obtuvo que n=49 (79,0%) fueron respondedores al tratamiento (Figura 8).

Las horas de aplicación de ONi fueron de 48 [5,25; 109,5] y el consumo en bares 23,5 [8; 65] (Tabla 1).

Los efectos adversos posterior a la aplicación de ONi, fueron la plaquetopenia (3,2%) y el efecto rebote (4,8%), en el 91,9% restante no hubo efectos adversos (Figura 9). No se informaron sucesos relacionados a la contaminación del personal sanitario expuesto al NO<sub>2</sub>.

### Discusión:

La aplicación de ONi en la institución, comenzó en el sector de neonatología de la Maternidad Oroño, en aquellos pacientes con hipertensión pulmonar, administrándose a través de ventilación mecánica invasiva convencional o de alta frecuencia oscilatoria. A partir de las sucesivas aplicaciones, junto con el perfeccionamiento y el aprendizaje del personal, se comenzó a utilizar en pacientes que cursaban pre y post operatorios de cardiopatías congénitas en el Sanatorio de Niños (pediatría). El servicio de cardiología pediátrica comenzó a solicitarlo para realizar prueba de vasorreactividad en sala de Hemodinamia, ampliando su uso no sólo terapéutico sino como herramienta diagnóstica para evaluar la reactividad de la vasculatura pulmonar.

Luego de dos años de uso exclusivo pediátrico y neonatal, los servicios de trasplante cardiaco del Sanatorio Parque y del Instituto Cardiovascular de Rosario incorporaron ONi para pacientes con dificultad a la salida de circulación extracorpórea y en cuidados intensivos postoperatorios. En el último año el servicio de hemodinamia del Sanatorio Parque incorporó el ONi para realizar la prueba de vasorreactividad pulmonar en pacientes adultos.

### Conclusiones:

Durante los 4 años se pudo observar una evolución favorable y versatilidad en el suministro, no sólo en VM, sino mediante soportes no invasivos, evitando así complejizar al paciente, minimizando las complicaciones relacionadas con la intubación. La alta tasa de respuesta observada tendría relación con la correcta selección del

paciente, respetando las indicaciones establecidas por la bibliografía. El bajo número de efectos adversos se puede explicar por un correcto seguimiento clínico y protocolos de retirada.

**Conflicto de intereses:**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Agradecimientos:**

Al staff y residentes de kinesiología del Grupo Oroño, al servicio de hemodinamia, recuperación cardiovascular pediátrica y de adultos, y al servicio de cardiología de Grupo Oroño.

**Figura 1:** Suministro de óxido nítrico inhalado en neonatología

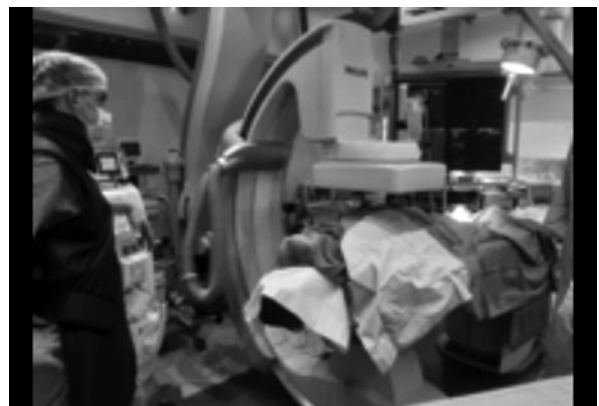
Suministro de óxido nítrico inhalado a un recién nacido con hipertensión pulmonar idiopática con dispositivo So Kinox Air Liquide Healthcare, en sala de neonatología de Grupo Oroño.

**Figura 2:** Aplicación en quirófano

Suministro de óxido nítrico inhalado en quirófano con tubo de 5 litros de traslado Kinox Air Liquide Healthcare en paciente adulto sometido a cirugía de tromboendarterectomía, a la salida de bomba de circulación extracorpórea. Instituto Cardiovascular de Rosario, Grupo Oroño.

**Figura 3:** Aplicación posterior a trasplante cardíaco

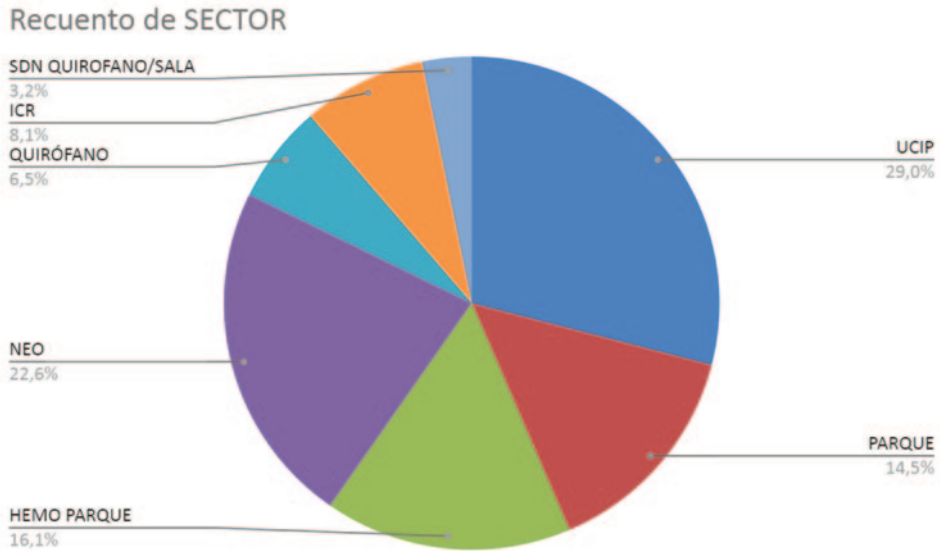
Suministro de óxido nítrico inhalado con dispositivo So Kinox Air Liquide Healthcare, en paciente trasplantado cardíaco, Sanatorio Parque de Rosario, Grupo Oroño.

**Figura 4:** Aplicación no invasiva

Prueba diagnóstica de vasorreactividad pulmonar con dispositivo Vaso Kinox Air Liquide Healthcare en paciente en respiración espontánea de 37 años con hipertensión pulmonar, sala de Hemodinamia del Sanatorio Parque de Grupo Oroño.

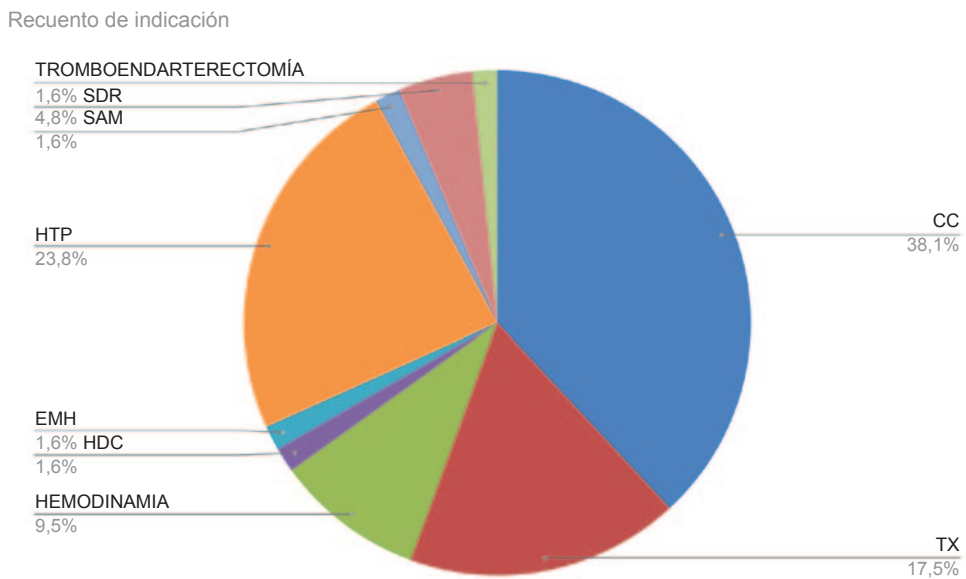


Figura 5: Recuento de Sector



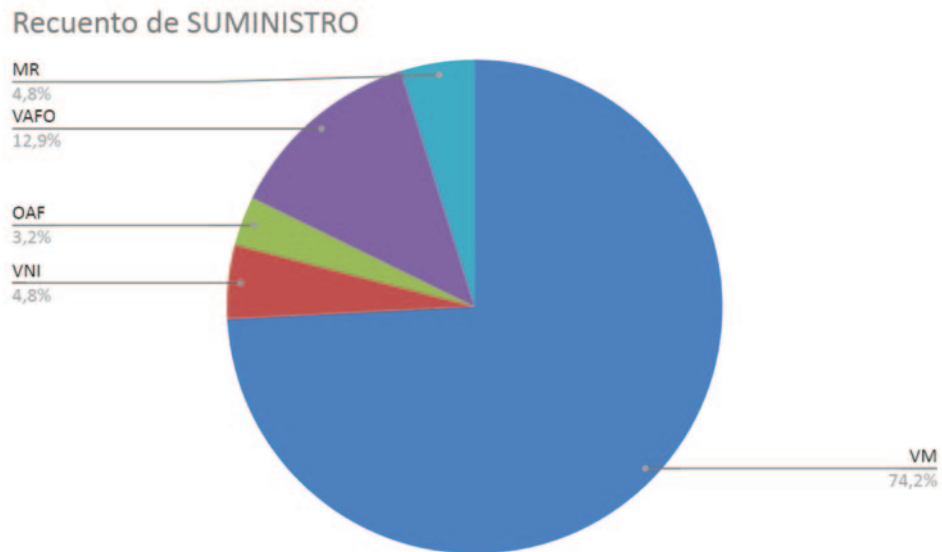
SDN= Sanatorio de Niños, ICR= Instituto Cardiovascular de Rosario, NEO= neonatología, UCIP= unidad de cuidados intensivos pediátricos, HEMO= sala de hemodinamia.

Figura 6: Indicación



SDR= Síndrome de distrés respiratorio, SAM= Síndrome aspirativo meconial, HTP= Hipertensión pulmonar, EMH= Enfermedad membrana hialina, HDC= Hernia diafragmática congénita, TX= Trasplante, CC= Cardiopatía Congénita.

Figura 7: Suministro



MR= Máscara de reservorio, VAFO= Ventilación alta frecuencia oscilatoria, OAF= Oxigenoterapia de alto flujo, VNI= Ventilación no invasiva, VM= Ventilación mecánica.

Figura 8: Prueba diagnóstica de vasorreactividad



Prueba diagnóstica de vasorreactividad pulmonar con dispositivo Vaso Kinox Air Liquide Healthcare en paciente de 9 meses con cardiopatía congénita de Ebstein, sala de hemodinamia del Sanatorio Parque de Grupo Oroño.

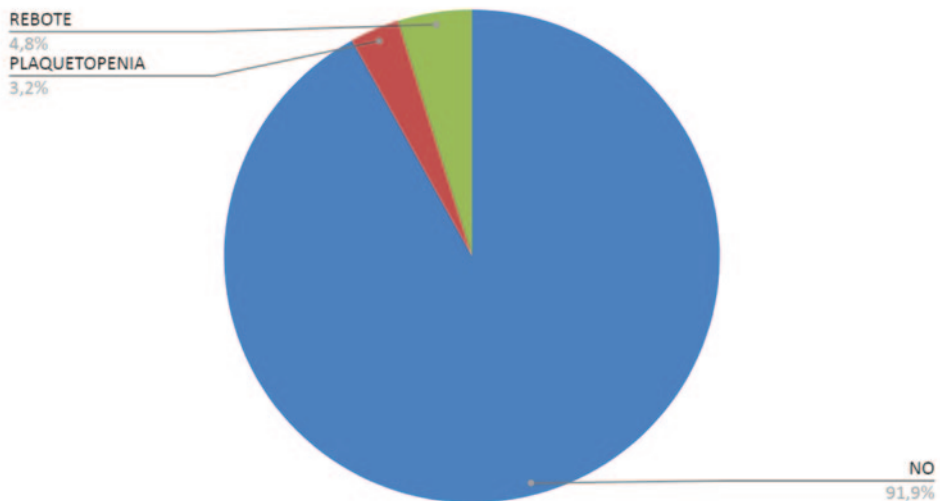


Tabla 1: Detalle de aplicación

	Total	Neonatal	Pediatría	Adultos
n=	62	19	29	14
Edad		3 (1-8) días	7 (3,5-12) mes	64 (56-67,5) años
Peso kilos		4 (3-4,6)	7 (7-11,5)	78 (67,7-81,7)
Respondedores	49 (79,03%)	16 (84,2%)	26 (89,7%)	7 (50%)
Prueba de vasoreactividad	10	0	5	5
Horas de tratamiento	48 (5,25-109,5)	70 (1-123)	50 (4-132)	14 (4-39)
Consumo (bares)	23,5 (8-65)	55 (5-135)	30 (6,5-60)	22,5 (5-48,75)
Ventilación mecánica	55	19 (100%)	26 (89,7%)	10 (71,4%)
Soporte no invasivo	7	0	3 (10,3%)	4 (26,8%)
Efectos adversos	5 (8,3%)	0	4 (13,7%)	1 (7,14%)

Figura 9: Efectos Adversos

Recuento de EFECTOS ADVERSOS





**Bibliografía:**

1. Vanhoutte PM, Zhao Y, Xu A, et al. Thirty years of saying NO: sources, fate, actions, and misfortunes of the endothelium-derived vasodilator mediator. *Circ Res*. 2016[citado 19/07/2022];119:375-396. Disponible en: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.116.306531?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.116.306531?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
2. Creagh-Brown BC, Griffiths MJ, Evans TW. Bench-to bedside review: Inhaled nitric oxide therapy in adults. *Crit Care*. 2009[citado 20/07/2022];13:221. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2717403/>
3. Abman SH, Griebel JL, Parker DK, et al. Acute effects of inhaled nitric oxide in children with severe hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr*. 1994[citado 20/07/2022];124:881-888. Disponible en: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(05\)83175-0/pdf](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(05)83175-0/pdf)
4. Lustemberg A, Blasina F, Silvera F, y col. Uso de óxido nítrico inhalado en el tratamiento de la dificultad respiratoria temprana en el recién nacido pretérmino inmaduro y pretérmino tardío: Reporte de dos casos clínicos. *Arch. Pediatr. Urug*. 2016[citado 20/07/2022];87:351-358. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-12492016000400008&script=sci\\_abstract&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-12492016000400008&script=sci_abstract&lng=es)
5. Finer NN, Vohr BR, Robertoson CMT, et al. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *J Pediatr*. 2000[citado 19/07/2022];136:611-617. Disponible en: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(00\)64542-0/pdf](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(00)64542-0/pdf)
6. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical inhaled nitric oxide research group*. *N Engl J Med*. 2000[citado 19/07/2022];342:469-474. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200002173420704?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200002173420704?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov)
7. Diblasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respir Care*. 2010[citado 19/07/2022];55:1717-1745. Disponible en: <https://rc.rcjournal.com/content/55/12/1717.short>
8. Ehrenkranz R. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med*. 1997[citado 20/07/2022];336:597-604. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199702273360901?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199702273360901?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov)
9. Smith LS, Zimmerman JJ, Martin TR. Mechanisms of acute respiratory distress syndrome in children and adults: a review and suggestions for future research. *Pediatr Crit Care Med*. 2013[citado 19/07/2022];14:631-643. Disponible en: [https://journals.lww.com/pccmjournal/Abstract/2013/07000/Mechanisms\\_of\\_Acute\\_Respiratory\\_Distress\\_Syndrome.9.aspx](https://journals.lww.com/pccmjournal/Abstract/2013/07000/Mechanisms_of_Acute_Respiratory_Distress_Syndrome.9.aspx)
10. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J*. 2003[citado 19/07/2022];21:155-176. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/21/1/155.long>
11. Lai MY, Chu SM, Lakshminrusimha S, et al. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Neonatol*. 2018[citado 19/07/2022];59:15-23. Disponible en: [https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572\(17\)30480-1/full-text](https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572(17)30480-1/full-text)
12. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, et al. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol Sci*. 2001[citado 20/07/2022];59:5-16. Disponible en: <https://academic.oup.com/toxsci/article/59/1/5/1658774?login=false>
13. Hunt JM, Risbano MG, Messenger JC, et al. Timed response to inhaled nitric oxide in pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2014[citado 20/07/2022];4:103-109. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070755/>