

Óxido nítrico inhalado: una modalidad en el tratamiento del SIRPA

Raúl Carrillo-Esper,* José Manuel Ramírez-Hernández,** José Juan Gargallo-Hernández,**
Ramiro Hernández-Vásquez,** Manuel Iban Domínguez-Rodríguez,**
Carlos Eduardo Alemán-Alarcón,** Guadalupe Gallegos-Rodríguez

Recepción: 9 de febrero de 1998

aceptación: 12 de agosto de 1998

Resumen

Presentamos el caso de un paciente con síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) refractario a manejo ventilatorio convencional, el cual dentro de sus parámetros hemodinámicos mostraba hipertensión pulmonar grave e incremento del corto-circuito intrapulmonar.

Se manejó con óxido nítrico inhalado con lo cual presentó mejoría en la hipertensión pulmonar, corto-circuito intrapulmonar e intercambio gaseoso.

Se revisa la literatura y se hacen recomendaciones en relación al uso de óxido nítrico en el paciente con SIRPA.

Palabras clave: Óxido nítrico inhalado, SIRPA.

Introducción

El síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) se caracteriza por inflamación pulmonar, edema pulmonar no cardiogénico, aumento del corto circuito intrapulmonar (Qs/Qt), hipoxemia e hipertensión arterial pulmonar debida a vasoconstricción y oclusión de los vasos pulmonares.^{1,2}

Summary

We describe a patient with acute respiratory distress syndrome (ARDS), refractory to treatment with conventional mechanical ventilation.

The hemodynamic parameters showed severe pulmonary hypertension with increased intrapulmonary shunt.

Inhaled nitric oxide was administered and we observed a diminishing in pulmonary hypertension and intrapulmonary shunt with an important increase of oxygen exchange.

We reviewed the literature and make a suggestion concerning use of inhaled nitric oxide in patients with ARDS.

Key words: Inhaled nitric oxide, ARDS

Esta entidad es frecuente en nuestro medio, es originada por diversas causas, principalmente de etiología infecciosa.

La hipertensión pulmonar contribuye a la formación de edema pulmonar y puede producir disfunción ventricular derecha.³

Existen varias modalidades de tratamiento para el SIRPA reportadas en la literatura médica, una de ellas es el óxido nítrico (ON) inhalado el cual ha dado resultados favorables en el tratamiento de pacientes con SIRPA.^{1-3,6,7,9-2,14-16,18,22,23,28}

*Jefe de la unidad de terapia intensiva, Residentes de medicina del enfermo en estado crítico

**Hospital Central Sur de alta especialidad, Petróleos Mexicanos

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Raúl Carrillo Esper, Dr. José Manuel Ramírez Hernández, Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex, Unidad de Terapia Intensiva, Periférico Sur 4091, Fuentes del Pedregal, 14140 Tlalpan, México D.F. Tel. 5645 1684 ext. 51557, Fax ext. 51613

El objetivo de este trabajo es reportar el manejo de un enfermo con SIRPA a base de ON inhalado, revisar la literatura y hacer recomendaciones pertinentes en relación a esta nueva alternativa terapéutica, dado que no existen hasta el momento estudios realizados sobre el tema en nuestro país.

Presentación del caso

Paciente de sexo masculino de 57 años de edad, que desarrolló SIRPA en relación a proceso neumónico por estafilococo.

Requirió de intubación y ventilación mecánica con patrón controlado por volumen en un inicio y posteriormente controlado por presión sin observar respuesta satisfactoria.

En sus parámetros hemodinámicos y gasométricos mostró:

Estado hiperdinámico, hipertensión pulmonar grave, presión pulmonar media (Ppm) mayor de 45 mmhg e incremento del Qs/Qt 30%.

Hipoxemia refractaria a pesar del uso de fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) 100 % y presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 15 cm de agua. Aporte de oxígeno menor de 600 ml/min. Por lo anterior, se decidió iniciar tratamiento con ON inhalado.

Para esto se realizó el acoplamiento de un sistema de mangueras de entrada de ON al ventilador (Puritan Bennet 7200) en el cual se producía la mezcla de ambos gases con salida de ON hacia el enfermo mediante un circuito que incluía sensores, manómetros, llave de paso, llave de dosificación, válvula check para prevenir flujo inverso y dosificadores, así como línea de monitoreo de ON y dióxido nitrroso (NO_2) (NOXBOX® II Bedfont); en el sistema de exhalación se acoplaron dos filtros, uno de sosa y otro de carbonato. (Figura 1)

Durante la administración de ON se monitorearon en forma continua gases arteriales, venosos centrales y parámetros hemodinámicos.

Se inició la dosificación de ON a razón de cinco partes por millón (ppm) con incremento progresivo hasta alcanzar las 35 ppm, dosis en la que se obtuvo máxima mejoría caracterizada por:

- a) disminución de la presión pulmonar
- b) incremento de la oxemia y de la saturación arterial de oxígeno

- c) disminución del Qs/Qt
- d) incremento del aporte de oxígeno
- e) disminución de la FiO_2
- f) disminución de la demanda de PEEP. (Cuadro I)

No se incremento más la dosis de ON dado que a mayor concentración no se observó mejor resultado.

La administración de ON se realizó continuamente hasta completar 144 horas; al suspender el aporte de ON, lo cual se realizó en forma progresiva, no se presentó rebote.

Durante el tratamiento no se observaron datos de toxicidad, la función hemodinámica se mantuvo estable sin que fuera necesario emplear inotrópicos y/o aminas.

La función cardíaca derecha se evaluó mediante ecocardiografía y no mostró deterioro.

Tuvo evolución satisfactoria y fue egresado de la unidad de terapia intensiva por mejoría.



Figura 1. Fotografía en donde se muestra el sistema de mangueras, filtros, tanque y monitor de oxido Nítrico (parte superior) acoplado al ventilador.

Discusión

El ON es una molécula gaseosa, incolora, soluble en agua, tiene vida media de tres segundos (en agua), se encuentra en concentraciones mayores de 9 ppm en el aire atmosférico y 1000 ppm en el humo de cigarro, reacciona rápidamente con el anión superóxido para formar peroxinitrito.⁶

El ON reacciona con tioles para formar S-nitrosioles y circula en el plasma en forma de S-nitroso unido a la albúmina, así mismo puede formar compuestos con algunos metales e interactuar con proteínas tales como hemoglobina, mioglobina, citocromo y guanilil ciclasa.^{2,7}

Una reacción importante del ON es la interacción que tiene con la oxihemoglobina para formar metahemoglobina y nitrato.⁷

La producción endógena de ON por los mamíferos fue descrita en 1981 por Green et al,⁸ quienes en trabajos subsecuentes observaron un incremento de ON urinario en enfermos con fiebre.

El ON se sintetiza en el endotelio vascular a partir de L-arginina por acción de las enzimas sintetasas de ON inducible y constitutiva.^{9,10}

Cuando el ON alcanza la circulación, es inactivado rápidamente por:

- reacción con la oxihemoglobina para formar metahemoglobina y el anión nitrato (NO_3)
- reacción con el oxígeno para formar el anión nitrito (NO_2)¹¹

Un efecto importante es la vasodilatación, la cual está mediada por la activación de la guanilato ciclasa e incremento del guanosin 3,5-monofosfato cíclico, este compuesto inhibe la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico y bloquea los receptores de canales de calcio, lo cual induce relajación del músculo liso y vasodilatación.¹⁰

En 1993 Frostell y Rossaint en base a sus propiedades vasodilatadoras describen el uso de ON inhalado para reducir selectivamente la vasoconstricción pulmonar inducida por hipoxia o tromboxanos en un modelo animal.^{2,10}

El conocimiento de la fisiopatología del SIRPA se ha incrementado en forma importante en las tres últimas décadas desde el trabajo de Ashbaugh y colaboradores.

El síndrome progresa a partir de una serie de mediadores celulares y solubles, se caracteriza hemodinámicamente por hipertensión arterial pulmonar debida a la vasoconstricción y oclusión de la vasculatura pulmonar, con aumento del corto circuito intrapulmonar e hipoxemia secundaria, con incremento de la poscarga ventricular derecha, lo cual induce disfunción ventricular.^{1,14-16,25}

Por lo anterior se ha propuesto la terapia con vasodilatadores sistémicos en el enfermo con SIRPA.¹⁹⁻²¹ Dentro de los vasodilatadores descritos destacan la prostaciclina, nitroprusiato de sodio y nitroglicerina.¹⁹⁻²¹ Estos tienen sus limitaciones ya que producen vasodilatación sistémica, hipotensión, isquemia cardíaca, disminución del aporte de O_2 e incremento del Qs/Qt .¹⁹⁻²¹

El efecto vasodilatador selectivo pulmonar durante la inhalación de ON, se debe a la rápida inactivación de este al llegar al torrente sanguíneo, lo cual explica la carencia de efectos sistémicos.²²

El efecto vasodilatador pulmonar selectivo del ON, mejora la perfusión en áreas ventiladas del pulmón, lo cual disminuye el Qs/Qt intrapulmonar y mejora la oxemia; además de reducir la presión arterial pulmonar con la consecuente disminución de la poscarga ventricular derecha.²³

Los cambios anteriores han sido corroborados en varias series clínicas de pacientes con SIRPA

Cuadro I. Parámetros hemodinámicos y gasométricos durante la administración de óxido nítrico en SIRPA

ppm	5	10	20	25	35
FiO_2	100	100	100	80	60
PaO_2	61	70	88	90	95
$\text{Rel PaO}_2/\text{FiO}_2$	61	70	88	112	158
SatO_2	90	86	92	97	98
Qs/Qt	30	25	22	20	18
Ppm (MmHg)	45	45	35	28	19
PEEP (cmH ₂ O)	15	15	14	12	8

ppm: Partes por millón. FiO_2 (%): Fracción inspirada de oxígeno. PaO_2 : Presión arterial de oxígeno. $\text{Rel PaO}_2/\text{FiO}_2$: Relación presión arterial de O_2 /fracción inspirada de O_2 . SatO_2 (%): Saturación arterial de oxígeno. Qs/Qt (%): Cortocircuito intrapulmonar. Ppm (=Hg): Presión pulmonar media. PEEP (cmH₂O): Presión positiva al final de la espiración.

manejados con ON y explica la mejoría que presentan estos.^{2,3,6,7,9,10,11,14,15,16,18,22,23,28}

Nuestro enfermo mejoró progresivamente al iniciar e incrementar la dosis de ON, logrando reducir la presión pulmonar media, el Qs/Qt y la FiO₂, con incremento considerable de la SatO₂ y la PaO₂. (Cuadro I)

En estudios animales, el ON inhalado se ha empleado desde seis días hasta seis meses con dosis entre 10 a 40 ppm, sin observar datos de toxicidad como somnolencia, estupor, irritación con quemadura de vía aérea y fibrosis pulmonar.²⁴

En estudios clínicos se ha administrado desde 48 horas hasta 53 días sin observar taquifilaxia o toxicidad,⁹ la dosis máxima recomendada en humanos es de 50 PPM.^{25,26}

No todos los pacientes con SIRPA responden al tratamiento con ON inhalado. Lo anterior se ha explicado por:

- Presencia de Qs/Qt mayor de 50%.²
- Concentración inefectiva de ON por una mezcla inadecuada en el circuito del ventilador.²
- Variabilidad de respuesta entre pacientes.²
- Retardo en el inicio del tratamiento.²⁸
- Ausencia de actividad de la guanilatociclasa pulmonar.⁹

En conclusión, el óxido nítrico inhalado es una alternativa terapéutica útil en el enfermo con SIRPA que cursa con hipertensión pulmonar grave y alteración significativa de la relación ventilación/perfusión ya que reduce la presión arterial pulmonar, mejora la perfusión en áreas ventiladas y reduce el Qs/Qt.

Este es el primer reporte clínico de SIRPA manejado con ON en nuestro país. Se requieren estudios controlados para validar esta promisorio alternativa terapéutica.

Referencias

1. Carrillo R, Alemán C, Gallegos J, García S, Ramírez J, Gargallo J. La posición prona: una alternativa más en el paciente con SIRPA. *Med Interna Mex* 1997;13:116-120.
2. Rossaint R, Falke K, López F, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.
3. Rossaint R, Slama K, Steudel W, et al. Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory syndrome. *Intensive Care Med* 1995;21:197-203.
4. Thiemermann C, Szabo C, Mitchell J, et al. Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:267-271.
5. Evans T, Carpenter A, Kinderman H, et al. Evidence of increased nitric oxide production in patients with sepsis syndrome. *Cir Shock* 1993;41:77-81.
6. Cioffi W, Ogura H. Inhaled nitric oxide in acute lung disease. *New Horiz* 1995;3:73-85.
7. Royall J, Kooy N, Beckman J. Nitric oxide related oxidants in acute lung injury. *New Horiz* 1995;3:113-121.
8. Green L, Tannenbaum S, Goldman P. Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. *Science* 1981;212:56-58.
9. Dinh A, Brunet F, Dhainaut J. The use, and misuse, of exogenous endothelial-derived vasodilators in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1997;23:1110-1118.
10. Frostell C, Fratacci M, Wain J, et al. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991;83:2038-47.
11. Rossaint R, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest* 1995;107:1107-1115.
12. Marini J. New options for the ventilatory management of acute lung injury. *New Horiz* 1993;1:489-503.
13. Ausbaugh D, Bigelow D, Petty T, Levine B. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
14. Benzing A, Loop T, Geiger K. Effect of inhaled nitric oxide on venous admixture depends on cardiac output in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:466-474.
15. Cheifetz I, et al. Nitric oxide improves transpulmonary vascular mechanics but does not change intrinsic right ventricular contractility in an acute respiratory distress syndrome model with permissive hypercapnia. *Crit Care Med* 1996;24:1554-1561.
16. Wenz M, et al. Inhaled nitric oxide does not change transpulmonary angiotensin II formation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Chest* 1997;112:478-483.
17. Patrick D, et al. Nitric oxide attenuates platelet-activating factor priming for elastase release in human neutrophils via acyclic guanosine monophosphate-dependent pathway. *Surgery* 1997;122:196-203.
18. Krafft P, Fridrich P, Fitzgerald R, Koc D, Stelzer H. Effectiveness of nitric oxide inhalation in septic ARDS. *Chest* 1996;109:486-493.
19. Gottlieb S, Wood L, Hansen D, Long G. The effect of nitroprusside on pulmonary edema, oxygen exchange and blood flow in hydrochloric acid aspiration. *Anesthesiology* 1987;67:207-10.
20. Radermacher P, et al. Comparison of ketanserin and sodium nitroprusside in patients with severe ARDS. *Anesthesiology* 1988;68:152-7.
21. Radermacher P, Santak B, Becker H, Falke K. Prostaglandin Eland nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen ventilation-perfusion distributions in

- patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1989;70:601-6.
22. **Lowson S, Rich G, McArdle P, Jaidev J, Morris G.** The response to varying concentrations of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* 1996;82:574-81.
 23. **Benzing A, Mols G, Beyer U, Geiger K.** Large increase in cardiac output in a patient with ARDS and acute right heart failure during inhalation of nitric oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:643-646.
 24. **Erdmann A, Vaughan T, Brigham K, Woolverton W, Staub N.** Effect of increased vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized sheep. *Circ Res* 1975;37:271-84.
 25. **Zapol W, Sinder MT.** Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1977;296:476-80.
 26. **Rinaldo J, Goldstein R, Snider G.** Modification of oxygen toxicity after lung injury by bleomycin in hamsters. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:1030-3.
 27. **Haschek W, Reiser K, Klein-Szanto A, et al.** Potentiation of butylated hydroxytoluene-induced acuted lung damage by oxygen: cell kinetics and collagen metabolism. *Am Rev Respir Dis* 1983;43:109-42.
 28. **Johannigman I, Kenneth D, Campbell R, Luchette F, Hurst J, Branson R.** Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. *Journal Trauma* 1997;43:904-910.