


**HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL
DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA
PROTOCOLO PARA LA UTILIZACIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO INHALADO EN LA
ENFERMEDAD NEONATAL**

1. AUTORES
2. REVISORES
3. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES / REVISORES
4. JUSTIFICACIÓN
5. ALCANCE
6. PROPÓSITO
7. OBJETIVO GENERAL
8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS
9. DEFINICIONES Y CONCEPTOS
10. MECANISMO DE ACCIÓN
11. CRITERIOS DE USO DE NOI
12. UTILIZACIÓN DE NOI
13. BIBLIOGRAFÍA
14. FLUJOGRAMA DE TERAPIA PARA NOI

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 2 de 11
	Título: Protocolo de Utilización de Óxido Nítrico Inhalado en Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN)	Edición: Febrero 2018, septiembre 2021	
	Elaborado: Dr. Jean Villegas Pediatra Neonatólogo	Revisión N°: 1	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

1. AUTOR

Dr. Jean Villegas, Pediatra Neonatólogo

2. REVISORES

Dr. Alberto Bissot, Dr. David Ellis, Dra. Hortensia Solano, Departamento de Neonatología. Oficina de Calidad y Seguridad del Paciente.

3. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES / REVISORES

El autor y los revisores implicados en la elaboración de este documento declaran que no existen conflictos de intereses que puedan influir en el contenido.

4. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, la utilización del Óxido Nítrico Inhalado (NOI) para el tratamiento de la HPPN tiene un nivel de Evidencia I y grado de recomendación A.

5. ALCANCE

La población diana de este protocolo de atención son los pacientes afectados del síndrome de hipertensión pulmonar persistente (HPPN) que ameritan la utilización de NOi según sus criterios.

6. PROPÓSITO

Elaborar e implementar un protocolo de utilización del NOi a todos los pacientes con el síndrome de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN) en el Hospital Del Niño Dr. José Renán Esquivel.

7. OBJETIVO GENERAL


Establecer un protocolo utilización del Óxido Nítrico Inhalado (NOi) para síndrome de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN).

8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Capacitar al personal médico la utilización consensuada del NOi.
 Crear un algoritmo de manejo de la terapia con NOi.

9. CONCEPTOS Y DEFINICIONES

Hipertensión Pulmonar: Síndrome caracterizado por la elevación persistente de la presión de la resistencia vascular pulmonar con cortocircuitos de derecha a izquierda a través del foramen oval y/o conducto arterioso con la subsecuente hipoxemia (ver protocolo de HPPN).

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 3 de 11
	Título: Protocolo de Utilización de Óxido Nítrico Inhalado en Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN)	Edición: Febrero 2018, septiembre 2021	
	Elaborado: Dr. Jean Villegas Pediatra Neonatólogo	Revisión N°: 1	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

Índice de Oxigenación (IO): costo de la presión media de la vía aérea necesaria para mantener cierto grado de oxigenación. Por tanto, el índice evalúa la oxigenación del neonato, y también contabiliza la cantidad de soporte ventilatorio necesario para mantener la oxigenación. Ha sido utilizado como marcador de la severidad en la Hipertensión pulmonar.

Se calcula así: $IO = \frac{PAM \times FiO_2 \times 100}{PaO_2 \text{ postductal}}$

Pretérmino tardío: neonato con edad gestacional de 34 0/7 a 36 6/7sem otorgadas al nacimiento.

Recién nacido a término: neonato con edad gestacional entre 37 0/7 a 41 6/7 semanas otorgadas al nacimiento


Óxido Nítrico inhalado (NOi): es un gas producido para uso médico que causa vasodilatación pulmonar, la cual es selectiva y potente, en neonatos pretérminos tardíos y a término con falla respiratoria hipoxémica severa e hipertensión pulmonar

10. MECANISMO DE ACCIÓN

El Óxido Nítrico (NOi) es un gas producido endógenamente por la conversión de arginina a citrulina por la enzima Óxido Nítrico sintasa (ONS) en presencia de oxígeno. Existen 3 isoformas de la ONS, la más importante es la endotelial (ONSe). La ONSe parece jugar un papel importante en la mantención de un tono vascular pulmonar bajo. NOi difunde a las células musculares lisas adyacentes, entrando a las mismas, y estimula la Guanilato Ciclasa soluble (GCs). La GCs incrementa el Monofosfato de Guanosina (GMPc) a partir del Trifosfato de Guanosina (GTP). El GMPc produce vasodilatación por movimiento del Calcio intracelular.

Las acciones del NOi son limitadas por catabolismo enzimático dado por las fosfodiesterasas. Además, el NOi interactúa con el radical superóxido (O_2^-) produciendo un potente oxidante: el Peroxinitrito ($ONOO^-$). Similarmente, y en presencia de hemoglobina oxigenada, NOi es metabolizado a nitratos con formación de metahemoglobina. En los eritrocitos, esta metahemoglobina es rápidamente metabolizada por reducción a Hb-ferrosa por la enzima Metahemoglobina reductasa.

Por tal motivo, luego de administrar NOi, éste llega al lado alveolar y difunde al músculo liso vascular pulmonar produciendo vasodilatación. La formación de metahemoglobina evita la hipotensión sistémica haciendo la terapia selectiva.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 4 de 11
	Título: Protocolo de Utilización de Óxido Nítrico Inhalado en Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN)	Edición: Febrero 2018, septiembre 2021	
	Elaborado: Dr. Jean Villegas Pediatra Neonatólogo	Revisión N°: 1	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

11. Criterios de uso del NOi.

A. Enfermedad Respiratoria neonatal:

Paciente neonato pretérmino tardío y a término en las primeras dos semanas de vida **con/sin** evidencia ecocardiográfica de cortocircuito extra pulmonar de derecha a izquierda de un *efectivo* reclutamiento pulmonar y con:

- IO de 15 a 25 con diferencia de SaO₂ pre-posductual mayor de 20% o SaO₂ posductual < 92%.
- Un ensayo terapéutico puede utilizarse en neonatos con Hernia Diafragmática congénita e HPPN, aunque la evidencia es escasa en la literatura.

B. Hipertensión Pulmonar Idiopática:

Paciente neonato pretérmino tardío y a término en las primeras dos semanas de vida con evidencia ecocardiográfica de cortocircuito extra pulmonar de derecha a izquierda e IO > 25 después de un *efectivo* reclutamiento pulmonar.

12. Utilización del NOi.

Antes de iniciar la dosis al paciente se debe tener presente medidas de reclutamiento pulmonar óptimas para que el gas pueda distribuirse adecuadamente y garantizar terapia efectiva al paciente (ver protocolo de HPPN).

Dosis de NOi.

Enfermedad Pulmonar/Hipertensión pulmonar idiopática
20 ppm*

*Evidencia 1A



HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 5 de 11
Título: Protocolo de Utilización de Óxido Nítrico Inhalado en Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN)	Edición: Febrero 2018, septiembre 2021	
Elaborado: Dr. Jean Villegas Pediatra Neonatólogo	Revisión N°: 1	
Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

Valorar la respuesta al NOi

La respuesta al NOi es rápida. Deberá tomarse un gas arterial posductual en 30-60 min de iniciado el tratamiento con el mismo y se determina si el paciente es:

RESPONDEDOR	NO RESPONDEDOR
1. Incremento de la PaO ₂ ≥ de 20 mmHg (buen respondedor)	1. El incremento es < 10 mmHg mantenido por 2 horas.
2. Incremento de la PaO ₂ ≥ 10-19 mmHg (respuesta parcial)	2. Si la PaO ₂ se mantiene igual o no aumenta ≥ 10 mm/Hg por dos horas es preferible discontinuar el tratamiento.
3. Disminución en el IO.	
4. Mantenga NOi por 4 hrs, inicie luego descenso FIO ₂ de 2-5% de hasta 60% en 4-6 hrs y valorar secuencia de destete.	
Nota: No existe motivo o justificación para retrasar más de 4 horas la retirada de NOi luego de no responder a la terapia. Por tanto, se debe reducir el NOi de forma progresiva (20,10 ,5 ppm cada 10-15 minutos, luego destetar c/hora en secuencia 4 ,3 ,2 ,1) hasta retirarlo o alcanzar la dosis mínima necesaria, la cual no se puede disminuir pues se produce deterioro o descenso de la PaO ₂ .	

Secuencia de Destete:

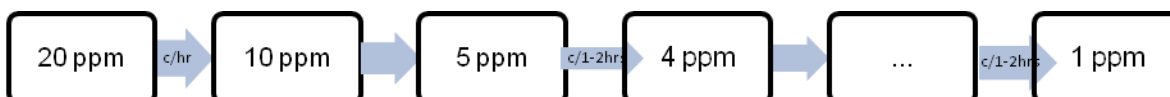
En el paciente *buen respondedor*, **la meta** es la estabilización del paciente hasta lograr una FIO₂ = 60% y un IO ≤ 10 en 4-6 horas. Mantenga SaO₂ ≥ 92%. Una vez logrado esto, una secuencia de destete a utilizar es la siguiente:


Reducir al 50% la dosis de NOi c/hora hasta lograr 5 ppm, entonces disminuir de 1 en 1 ppm c/1-2 hrs hasta 1 ppm.

Luego disminuir lentamente la FIO₂ logrando FIO₂ < 60%.

Meta: IO ≤ 10 y PaO₂ ≥ 60 mmHg

Ejemplo:



	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 6 de 11
	Título: Protocolo de Utilización de Óxido Nítrico Inhalado en Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN)	Edición: Febrero 2018, septiembre 2021	
	Elaborado: Dr. Jean Villegas Pediatra Neonatólogo	Revisión N°: 1	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

En el paciente con *respuesta parcial* es recomendable reevaluar al paciente c/6 horas hasta lograr la respuesta esperada.

Si la meta **no** se cumple ($IO > 10$ y/o $PaO_2 < 60$ mmHg) se retorna a la dosis previa de NOi hasta lograr los resultados esperados valorando c/2-6 hrs. Al lograr la meta se reevalúa en 24-48 horas reiniciar la continuación de la secuencia de destete.

Descontinuación del NOi y duración de la terapia:


Una vez alcanzada la dosis de 1 ppm descontinuar el NOi si la $FIO_2 < 60\%$ y la $PaO_2 > 60$ mmHg sin evidencia de rebote clínico ni ecocardiográfico de Hipertensión pulmonar, o un incremento de la $FIO_2 < 15\%$ al suspender el NOi. Una recomendación con evidencia 1A refiere que antes de descontinuar desde 1 ppm se debe incrementar la FIO_2 .

En estudios multicéntricos con terapia con NOi, la duración típica del tratamiento es de menos de 5 días. Además, si el NOi es necesitado por más de 5 días se debe *investigar por otras causas* de hipertensión pulmonar (Displasia alveolar capilar, hipoplasia pulmonar, enfermedad cardíaca o daños pulmonar progresivo) y más, si existe una elevación supra sistémica de la presión de la arteria pulmonar estudiada por un ecocardiograma.

La seguridad de duración del NOi es desconocida.

Recomendaciones para el área de funcionamiento del NOi.

- a) Recambios de aire en la UCIN para evitar el acúmulo ambiental de NOi residual.
- b) Emplear botellas o tanques con NOi balanceado con N_2 a una concentración conocida (en nuestro medio usamos 1000 ppm).
- c) Administrar NOi utilizando sistemas aprobados. (NOxBOX mobile).
- d) El NOi debe aplicarse en el circuito inspiratorio del respirador sobre el área seca.
- e) Vigilar la repercusión del flujo de NOi administrado sobre las presiones (PIP, PEEP) y volúmenes pulmonares (V_t , V_M). Monitorización continua de NOi /NO₂.
- f) Debe existir un tanque de reserva con NOi para evitar la suspensión abrupta del tratamiento.
- g) Equipo para determinar niveles de metahemoglobina

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 7 de 11
	Título: Protocolo de Utilización de Óxido Nítrico Inhalado en Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN)	Edición: Febrero 2018, septiembre 2021	
	Elaborado: Dr. Jean Villegas Pediatra Neonatólogo	Revisión N°: 1	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

Monitorización de seguridad el NOi:

Metahemoglobinemia: Monitorizar los niveles a las 4 hrs de inicio de la terapia y luego c/24 hrs. Ésta ocurre después de la exposición de altas concentraciones de NOi (80 ppm). Esta complicación no ha sido reportada a dosis bajas (<20 ppm). La medición de metahemoglobina en sangre se mide debido a que la deficiencia de metahemoglobina reductasa puede aparecer en cualquier paciente y no es predecible.

Meta: niveles < 5%, preferiblemente < 2.5%.

Cuando ocurre inicie destete parcial o completo de NOi, transfusión de glóbulos rojos empacados (GRE) y azul de metileno iv.

Dióxido de Nitrógeno inhalado: NO_{2i} es citotóxico y puede causar daño pulmonar a concentraciones de 5 ppm, además de producir aumento de permeabilidad alveolar.

Ajustar el nivel superior de la alarma de NO₂ a 2 ppm en el sistema de entrega (evidencia 2C).

Meta: niveles < 3 ppm.


Monitorizar niveles c/6 hrs. Si ocurre un aumento progresivo y rápido de > 0.5 ppm o niveles > 3ppm valorar reducir la terapia (50% de la concentración previa de NOi), verificar sistema de entrega del NOi, circuitos del ventilador y medidor de NO_{2i}.

Descontinuar terapia si niveles > 5 ppm.

Actualmente, ha quedado claro que los niveles de NO_{2i} permanecen bajos a los niveles de administración de NOi dentro de los rangos recomendados

Efectos secundarios:

1. Metahemoglobinemia
2. Producción de NO₂
3. Disminución de la agregación plaquetaria y riesgo de hemorragia intracraneal
4. Se debe realizar un USG cerebral antes de iniciar la terapia con NOi, además de realizarlo al 3er día de la terapia y antes del egreso
5. Disfunción del surfactante
6. Deterioro clínico agudo: generalmente en neonatos con cardiopatías con flujo sanguíneo sistémico ductus dependiente o retorno pulmonar anómalo total con obstrucción del drenaje

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 8 de 11
	Título: Protocolo de Utilización de Óxido Nítrico Inhalado en Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN)	Edición: Febrero 2018, septiembre 2021	
	Elaborado: Dr. Jean Villegas Pediatra Neonatólogo	Revisión N°: 1	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	


Situaciones Especiales:

1. Hernia Diafragmática Congénita (HDC):

Puede realizarse un ensayo terapéutico porque existen beneficios para estabilizar neonatos con HDC y prevenir el arresto cardíaco antes del ECMO. El empeoramiento de la hipertensión pulmonar después de la reparación quirúrgica del defecto diafragmático puede también beneficiarse con la terapia del NOi, y además, la entrega no invasiva puede permitir la terapia a largo plazo.⁷


2. Prematuros < 34 semanas:

A la fecha con la información disponible, NOi no es recomendado como una terapia de rescate o un tratamiento de rutina para pretérminos quienes requieren ventilación asistida.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 9 de 11
	Título: Protocolo de Utilización de Óxido Nítrico Inhalado en Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN)	Edición: Febrero 2018, septiembre 2021	
	Elaborado: Dr. Jean Villegas Pediatra Neonatólogo	Revisión N°: 1	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

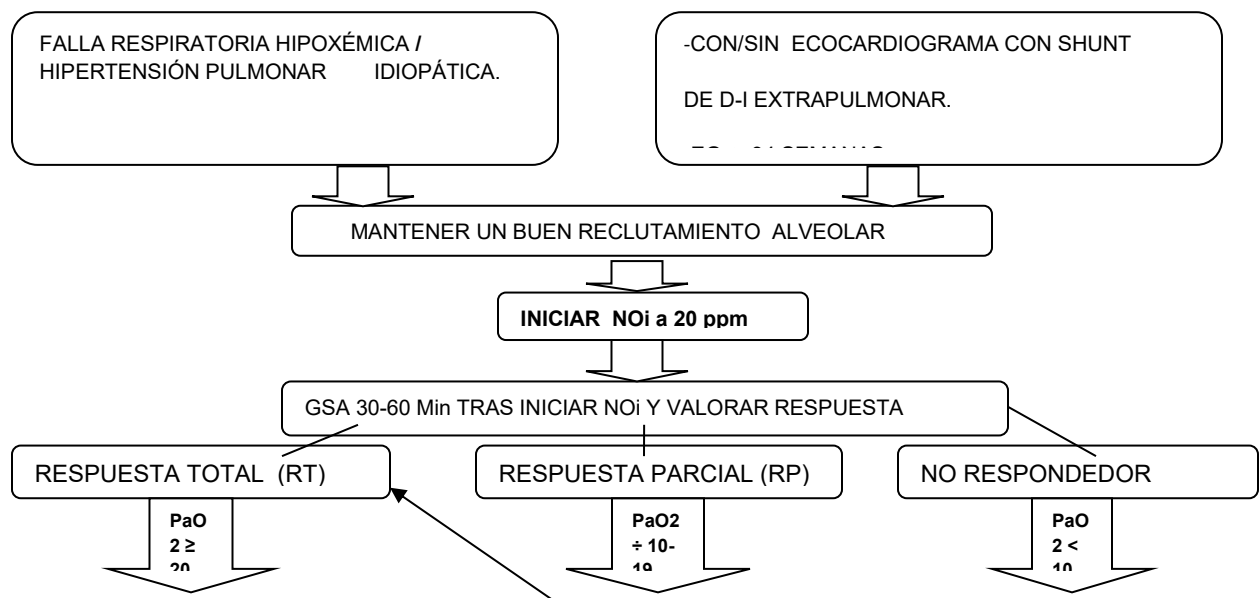
BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts JD, Fineman JR, Morin Fc y otros. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 336:605-610. 1997.
2. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF y otros. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr.* 131:55-62. 1997.
3. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, y otros. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: A randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatrics.* 101:325-334.1998.
4. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group: Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infant with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med.* 336:597-604. 1998.
5. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW y otros. Low dose inhaled nitric oxide treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 342:469-474. 2000.
6. Bloch KD, Ichinose F, Roberts JD Jr y otros. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardio Res.* 75:339-348. 2007.
7. Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary Vasodilator Therapy in the NICU: Inhaled Nitric Oxide, Sildenafil, and Other Pulmonary Vasodilating Agents. *Clin Perinatol* 39:149-164. 2012.
8. Figueras J, Castillo S, Elorza D y otros. Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal. *An Pediatr (Barc).* 64:260-266. 2006
9. Goldsmith JP, Karotkin EH. *Assisted Ventilation of the Neonate.* 5th Edition. Elsevier Saunders. Chapter 14, 249-264. 2011.
10. Rodríguez I, Cárdenas del Castillo. El óxido nítrico inhalado en recién nacidos con hipoxia. *Rev Mex Pediatr.* 73: 245-252. 2006.
11. DiBlasi R, Myers TR, Hess DR. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respir Care* 2010. 55, 1717-1745. 2010.
12. <http://www.bedfont.com/uk/english/noxbox/noxboxmobile>
13. Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society. Inhaled nitric oxide use in newborns. *Paediatr Child Health.* 17: 95-97.2012.
14. Konduri GG, Solimano A, Sokol GM y otros. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Group. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics.*113; 559-564. 2004.
15. Davidson D, Barefield E, Kattwinkel J, y otros. Safety of withdrawing inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 104, 231-236.
16. Inhaled nitric oxide iNO therapy for the term or near-term neonate. http://www.rch.org.au/neonatal_rch/clinical_practice_guidelines/Inhaled_nitric_oxide_iNO_therapy_for_the_term_or_near_term_neonate/
17. Guidelines for acute care of the neonate, BCM, (2017-2018), p49-50.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 10 de 11
	Título: Protocolo de Utilización de Óxido Nítrico Inhalado en Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN)	Edición: Febrero 2018, septiembre 2021	
	Elaborado: Dr. Jean Villegas Pediatra Neonatólogo	Revisión N°: 1	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

18. Guía de procedimientos en Neonatología. Instituto Nacional Materno Perinatal. Perú. p6-11.
19. CAPHC Guidelines for Inhaled Nitric oxide in Neonates. Sept 2015.

FLUJOGRAMA PARA LA TERAPIA CON NOi EN NEONATOS.





HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Neonatología	CÓDIGO: PR-20-01	Página 11 de 11
Título: Protocolo de Utilización de Óxido Nítrico Inhalado en Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN)	Edición: Febrero 2018, septiembre 2021	
Elaborado: Dr. Jean Villegas Pediatra Neonatólogo	Revisión N°: 1	
Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Alberto Bissot Jefe de Departamento de Neonatología	

