

Utilidad del óxido nítrico inhalado en paciente con síndrome de distrés respiratorio agudo y tetralogía de Fallot no intervenida

F.J. ALADOS-ARBOLEDAS, J.F. EXPÓSITO-MONTES, F. GONZÁLEZ-RIVERA, C. SANTIAGO-GUTIÉRREZ, L. MILLÁN-MIRALLES Y J. DE LA CRUZ-MORENO

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. España.

La utilidad del óxido nítrico inhalado en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) con hipertensión pulmonar (HPP) es controvertida y hay pocos estudios en la literatura que evalúen sus efectos durante una administración prolongada. Analizamos el caso de un paciente de 45 días de vida con tetralogía de Fallot no intervenida, que desarrolló SDRA e HPP de causa no cardíaca, que precisó ventilación mecánica prolongada (30 días) y administración de óxido nítrico inhalado (ONI). Antes del ONI el índice de oxigenación era 19 y a los pocos minutos de su aplicación descendió a 15. El paciente desarrolló dependencia del ONI, tolerando un destete gradual, pudiendo interrumpir la administración a los 27 días de su inicio. No observamos efectos tóxicos durante la administración del ONI.

PALABRAS CLAVE: *óxido nítrico inhalado, síndrome de distrés respiratorio agudo, hipertensión pulmonar, tetralogía de Fallot.*

UTILITY OF INHALED NITRIC OXIDE IN PATIENT WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND UN-OPERATED FALLOT'S TETRALOGY

Utility of inhaled nitric oxide in the treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) with pulmonary hypertension (PHT) is controversial and there are few studies in the literature that evaluate its effects during prolonged administration.

Correspondencia: Dr. F.J. Alados-Arboledas.
C/ Manuel Caballero Venzala, 12, 2.º A.
23009 Jaén. España.
Correo electrónico: fjaladosarbol@supercable.es

Manuscrito aceptado el 7-XI-2005.

We analyze the case of a 45 day old male patient with un-operated Fallot's tetralogy who developed ARDS and PHT with non-cardiac cause, that required prolonged mechanical ventilation (30 days) and administration of inhaled nitric oxide (INO). Before the INO, the oxygenation index was 19, and at a few minutes of its application it decreased to 15. The patient developed a dependence on INO, tolerating its gradual weaning. Administration could be interrupted at 27 days on onset. We did not observe toxic effects during the administration of INO.

KEY WORDS: *inhaled nitric oxide, acute respiratory distress syndrome, pulmonary hypertension, Fallot's tetralogy.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una entidad clínica potencialmente letal; es el grado avanzado y más grave de la lesión pulmonar aguda. Puede deberse a lesión respiratoria directa, por ejemplo neumonía, o indirecta, por ejemplo sepsis abdominal. El SDRA condiciona alteraciones cardiovasculares que favorecen la aparición de hipertensión pulmonar (HPP), dificultando el manejo terapéutico del paciente¹. El óxido nítrico inhalado (ONI) puede ser un tratamiento útil en el SDRA, especialmente si se asocia con HPP², aunque su repercusión sobre la disminución de la mortalidad en el SDRA es contradictoria^{3,4}. La tetralogía de Fallot (TF) es una cardiopatía congénita cianósica debida a estenosis pulmonar mixta (valvular y dinámica), comunicación interventricular y acabalgamiento aórtico. Los pacientes con TF pueden presentar crisis hipoxémicas por espasmo infundibular, que condiciona inversión

TABLA 1. Evolución de la dinámica respiratoria y de la hemodinámica

Día	P. Pico cmH ₂ O	PEEP cmH ₂ O	FiO ₂	PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	IO	Cd ml/cmH ₂ O/kg	ONI ppm	LIS	TAM mmHg	TAD mmHg
3	18	2	0,4	212	2,9	0,6	—	0,5	50	34
7	26	6	1	60	19,0	0,5	—	2,3	53	40
8	26	6	1	50	19,0	0,3	—	2,7	52	36
9	24	4	1	55	15,0	0,4	20	2,6	57	43
16	20	3	1	82	13,0	0,4	20	2,5	54	41
21	20	3	0,8	120	10,2	0,4	15	2,0	54	44
27	18	3	0,5	140	6,8	0,6	15	1,7	53	41
33	18	3	0,5	140	5,0	0,8	10	1	48	34
35	16	3	0,3	250	1,9	0,9	—	0,7	56	40

P. Pico: presión pico; PEEP: presión positiva al final de la espiración; IO: índice de oxigenación (IO: presión media en la vía aérea \times FiO₂ \times 100/PaO₂); Cd: compliance dinámica; ONI: óxido nítrico inhalado; LIS: *lung injury score*; TAM: tensión arterial media invasiva; TAD: tensión arterial diastólica invasiva.

del *shunt* a nivel ventricular, con oligoperfusión pulmonar aguda. Debido a su peculiar anatomía, la HPP en pacientes con TF no intervenida puede ser fatal, pues, aun sin acompañarse de espasmo infundibular, provoca inversión del *shunt* y amenaza la vida del paciente por hipoxemia grave. El ONI se ha usado con buenos resultados en el postoperatorio de cardiopatías congénitas para tratar la HPP³.

CASO CLÍNICO

El paciente ingresó a los 45 días de vida (día 0) en nuestra Unidad por deshidratación moderada-intensa por gastroenteritis aguda. Como datos de interés destacan: recién nacido pretérmino de 32 semanas de edad gestacional con peso adecuado al nacimiento (2.060 g) y síndrome de Down, diagnosticado en la primera semana de vida de TF. Antes del ingreso no había presentado ninguna crisis hipóxica. Su curva ponderal era adecuada. En la ecografía (Sonos 100 CF, Hewlett Packard, Massachusetts, USA) se apreció un gradiente de estenosis pulmonar de 70 mmHg, la saturación de O₂ basal era del 92% con O₂ a 0,5 lpm en gafas nasales, la tensión arterial media (TAM) no invasiva oscilaba entre 50 y 55 mmHg (percentil 50-90 para su edad). Al tercer día presentó shock hipovolémico agudo por diarrea grave, precisando expansión de volumen, intubación y conexión a ventilación mecánica (VM). Tras buena respuesta clínica, se extubó a las 6 horas con buena tolerancia clínica y gasométrica. En el quinto día comenzó con disnea progresiva, cianosis, crepitantes bilaterales sin sibilancias, por lo que precisó reintubación y conexión a VM (Babylog 8000 plus, Dräger Medizintechnik GMBH. Lübeck, Alemania). La determinación de virus respiratorio sincitial (VRS) en moco nasal fue negativa. En el octavo día desarrolló oligoanuria progresiva con edema generalizado (incremento máximo de peso de un 16% en el noveno día) y aumento de las necesidades de oxígeno (FiO₂: 100%), con disminución importante de la compliance pulmonar e hipoxemia grave refractaria (saturación transcutánea < 70%). La TAM invasiva se mantuvo mayor de 45 mmHg (percentil 5 para su edad: 43 mmHg): no existía gradiente térmico patológico ni coagulopatía. En la auscultación el soplo cardíaco cambió de características, haciéndose más

corto y menos intenso (sugere de HPP suprasistémica). La ventilación en prono sólo conseguía leve mejoría durante 2-3 horas (índice de oxigenación [IO] de 19 a 16) y el paciente no toleraba aumentos de presión positiva al final de la espiración (PEEP) mayores de 8 cmH₂O (desaturación e hipotensión sistémica). Tras descartar ecográficamente espasmo infundibular y comprobar HPP (inversión de *shunt* de la comunicación interventricular [CIV]) se inició tratamiento con ONI a 40 ppm. Posteriormente, tras buena respuesta (tabla 1), se mantuvo a 20 ppm. Se monitorizó de forma continua el ONI y el óxido nítrico (NOxPUMP plus, Bedfont Scientific Ltd, Upchurch Kent, England), manteniéndose este último en rangos menores de 3 ppm.

El enfermo fue tratado además con perfusión de dopamina a 8 μ g/kg/minuto. En la radiografía de tórax se apreciaban infiltrados alveolares bilaterales y discreta oligoperfusión pulmonar. En el lavado broncoalveolar se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que se inició tratamiento antibiótico. En el día 12 se apreció resolución de la insuficiencia renal aguda y de los edemas, sin haber recibido tratamiento con métodos sustitutivos de la función renal. Desde el día 30 se observó una progresiva mejoría de la dinámica respiratoria, tolerando el destete progresivo del ONI (previamente no había podido disminuirse a menos de 15 ppm por no tolerarlo el paciente). El día 35 el paciente fue extubado.

DISCUSIÓN

El diagnóstico clásico de SDRA¹ en nuestro paciente tenía dificultades por ser portador de cardiopatía congénita cianósante (PaO₂/FiO₂ no valorable), así que usamos el *score* de injuria pulmonar aguda de Murray et al⁵ (con los parámetros de afectación radiológica, PEEP y distensibilidad). La evolución radiográfica y mecánica pulmonar del SDRA de nuestro paciente es superponible a la descrita en la literatura. La buena respuesta inicial al ONI en este tipo de enfermos se ha observado en otros estudios^{2,6}. En nuestro paciente la causa más probable de la mejora clínica se debió al ONI, pues la ventilación en prono mejoraba sólo temporalmente al paciente, la PEEP era mal tolerada y no usamos ni corticoterapia ni ventilación de alta frecuencia^{6,7}. En nuestra opi-

nión la inversión del *shunt* no se debió a una caída de las resistencias vasculares sistémicas, pues la TAM se mantuvo mayor del percentil 5 para su edad y en valores similares a las basales que tenía el paciente, sino a una mejoría de la HPP. La resolución del cuadro de insuficiencia renal aguda y de los edemas pudo contribuir a la mejoría parcial de la compliance dinámica, aunque el período pulmonar más crítico (índice *lung injure score* [LIS], 2,66; IO 19), fue anterior al desarrollo de la insuficiencia renal aguda, y la gravedad del paciente persistió tras su resolución.

El inicio de ONI a 40 ppm fue empírico, aunque es lo recomendable en el tratamiento de la HPP en el postoperatorio de cardiopatías congénitas³. La administración posterior del ONI fue evaluada según la evolución clínica. No encontramos, a diferencia de otros autores⁸, que el paciente precisara menor concentración de ONI tras los primeros días de tratamiento. El paciente precisó casi un mes de ONI y sólo en la última semana toleró el descenso paulatino de su concentración. La posible dependencia del ONI en estos enfermos ha sido poco referenciada⁹.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Landry L, Saporiti AH. SDRA: fisiopatología. En: Ruza F, editor. Tratado de cuidados intensivos pediátricos. 3.ª ed. Madrid: Norma-Capitel; 2003. p. 770-6.
2. López-Herce Cid J, Cueto Calvo E, Carrillo Álvarez A, Vázquez García P, Bustinza Arriortua A, Moral Torrero R. Respuesta aguda a la administración de óxido nítrico en niños. *Ann Esp Ped.* 1997;46:581-6.
3. Macrae DJ, Field D, Mercier JC, Moller J, Stiris T, Biban P, et al. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med.* 2004;30:372-80.
4. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Óxido nítrico inhalado para la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica en niños y adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
5. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:720-3.
6. Dupont H, Mentec J, Cheval C, Moine P, Fierobe L, Timsit JF. Short-term effect of inhaled nitric oxide and prone positioning on gas exchange in patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2000;28:304-8.
7. Baldalulf M, Silver P, Sagy M. Evaluating the validity of responsiveness to inhaled nitric oxide in pediatric patients with ARDS. An analytic tool. *Chest.* 2001;119:1166-72.
8. Gerlach H, Keh D, Semmerow A, Busch T, Lewandowski K, Pappert DM, et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1008-15.
9. Dotsch J, Demirakca S, Zepf K, Hanze J, Parida S, Rascher W. Recovery from withdrawal of inhaled nitric oxide and kinetics of nitric oxide-induced inhibition of nitric oxide synthase activity *in vitro*. *Intensive Care Med.* 2000;26:330-5.