

## Manejo de la insuficiencia del ventrículo derecho tras cardiectomía. Papel terapéutico del óxido nítrico inhalado

# Experiencia actual con óxido nítrico inhalado en la insuficiencia de ventrículo derecho tras cirugía cardíaca

Irene Rovira Canudas \*

Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínic, Barcelona, España

---

### Palabras clave:

Cirugía cardíaca  
Hipertensión pulmonar  
Insuficiencia del ventrículo derecho  
Óxido nítrico inhalado

---

### Keywords:

Cardiac surgery  
Pulmonary hypertension  
Right heart failure  
Inhaled nitric oxide

---

### RESUMEN

La insuficiencia del ventrículo derecho en el perioperatorio de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca suele tener relación con hipertensión pulmonar y es un factor de riesgo independiente de muerte en esta cirugía. Tras la circulación extracorpórea, aumentan las resistencias vasculares pulmonares, que condicionan un aumento de la poscarga del ventrículo derecho y su insuficiencia. Para su tratamiento, se necesitan fármacos que disminuyan la hipertensión pulmonar sin disminuir la presión arterial sistémica ni la presión de perfusión coronaria. El óxido nítrico inhalado produce vasodilatación pulmonar selectiva, y sería el fármaco ideal en esta situación clínica. En este artículo se hace una revisión del óxido nítrico inhalado y se expone la experiencia actual en el tratamiento de situaciones clínicas con alto riesgo de insuficiencia ventricular derecha, como la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, la tromboendarterectomía pulmonar, el trasplante cardíaco y pulmonar, y la implantación de asistencia circulatoria ventricular izquierda.

---

### Recent Experience With Inhaled Nitric Oxide for Right Ventricle Failure After Cardiac Surgery

### ABSTRACT

Perioperative right ventricular failure in patients undergoing cardiac surgery is usually associated with pulmonary hypertension and is an independent risk factor for death with this type of surgery. Following cardiopulmonary bypass, pulmonary vascular resistance increases, which leads to greater right ventricular afterload and the risk of right ventricular failure. Treatment must involve a drug that can reduce pulmonary hypertension without decreasing either systemic arterial pressure or coronary artery perfusion pressure. Inhaled nitric oxide is a selective pulmonary vasodilator that could be ideal in this clinical context. The aims of this article were to review the use of inhaled nitric oxide and to report recent experience with the substance in the treatment of clinical conditions that involve a high risk of right ventricular failure, such as cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, pulmonary thromboendarterectomy, heart and lung transplantation, and implantation of left ventricular assist devices.

---

### INTRODUCCIÓN

La insuficiencia del ventrículo derecho (VD) tras cirugía cardíaca (CC) conlleva, a pesar del tratamiento óptimo, una elevada mortalidad. Una de las principales causas de insuficiencia del VD en estos pacientes es la hipertensión pulmonar (HP) y el aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP), que condicionan un aumento de la poscarga del VD. Para tratar la insuficiencia del VD es esencial la administración de fármacos que disminuyan selectivamente la HP y las RVP.

La molécula óxido nítrico (NO) es el vasodilatador endógeno por excelencia. Su efecto vasodilatador está mediado por el 3',5' monofos-

fato de guanosina cíclico (GMPc). A presión y temperatura estándar, el NO se encuentra en estado gaseoso, por lo cual se puede administrar por vía inhalatoria. A principios de los años noventa se descubrió el papel del NO inhalado (NOi) como vasodilatador pulmonar con doble selectividad: selectivo de la circulación pulmonar y selectivo de las áreas pulmonares bien ventiladas, con doble efecto terapéutico, la disminución de la PAP sin causar hipotensión sistémica y la mejora de la oxigenación. Debido a estas dos acciones, el NOi se usa en afecciones que cursan con HP o hipoxemia grave. En este artículo se hace una actualización sobre el uso del NOi para el tratamiento de la insuficiencia del VD en el marco de la CC.

---

\*Autor para correspondencia: Sección Anestesia del Tórax, Servicio de Anestesiología, Esc. 4, Puerta 4A, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, España.  
Correo electrónico: irovira@clinic.ub.es (I. Rovira Canudas).

## Abreviaturas

CC: cirugía cardiaca  
 HP: hipertensión pulmonar  
 NOi: óxido nítrico inhalado  
 RVP: resistencias vasculares pulmonares  
 VD: ventrículo derecho

## ÓXIDO NÍTRICO INHALADO

El NO está formado por una molécula de nitrógeno y una de oxígeno y en condiciones atmosféricas se encuentra en estado gaseoso; es un gas incoloro con una densidad de 1,04 relativa al aire. Se almacena comprimido en cilindros de aluminio en nitrógeno puro y se administra por vía inhalatoria. Al llegar a los alvéolos atraviesa la célula epitelial y se difunde a la célula muscular lisa, donde estimula la enzima guanilato ciclasa (GC), que pasa la guanosina trifosfato (GTP) a guanosina monofosfato 3':5'-cíclico (GMPc), este produce relajación de la célula y disminución del tono vascular pulmonar. Parte del NO alcanza la luz del capilar pulmonar, se une con gran afinidad a la hemoglobina y forma nitroso-hemoglobina y se elimina en forma de nitratos y nitritos, lo que hace que carezca de efectos vasodilatadores sistémicos<sup>1</sup>.

El NO endógeno se sintetiza en el endotelio vascular a partir de átomo(s) de nitrógeno guanidino terminal del aminoácido L-arginina por la acción de la enzima NO-sintasa que activa la enzima GC, que transforma la GTP en GMPc y produce relajación de la fibra muscular lisa. La síntesis de NO se produce también en otros órganos: sistema nervioso central, ciertos nervios periféricos, sistema inmunológico, hígado, plaquetas, glándulas suprarrenales y otros. Aunque la principal acción del NO es la vasodilatación, tiene otras acciones, como por ejemplo la inhibición de la agregación y la adhesión plaquetaria y leucocitaria y la defensa no específica del organismo, y es neurotransmisor, antioxidante, antiinflamatorio, antiproliferativo o antibacteriano<sup>2</sup>.

Los efectos del NOi en la circulación pulmonar se descubrieron hace más de dos décadas. En un trabajo experimental, Frostell et al<sup>3</sup> vieron que el NOi producía vasodilatación pulmonar selectiva al reducir la PAP sin modificar la presión arterial sistémica ni el gasto cardíaco. En clínica, Pepke-Zaba et al<sup>4</sup> vieron que, en pacientes con HP secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el NOi disminuía las RVP sin modificar las sistémicas. Además, se descubrió que el NOi vasodilata solo los vasos pulmonares de los alvéolos bien ventilados y produce una redistribución del flujo pulmonar hacia esos alvéolos, con lo que mejoran la relación ventilación/perfusión (V/P) y el intercambio de gases. Por ello, el NOi se empezó a utilizar también para el tratamiento de la hipoxemia refractaria. En neonatos con HP persistente<sup>5</sup> mejora la saturación arterial de oxígeno. En adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) e hipoxemia grave, el NOi reduce el *shunt* intrapulmonar y mejora la hipoxemia<sup>6</sup>. Sin embargo, en ensayos clínicos<sup>7,8</sup> en pacientes con SDRA, el NOi no aumentó la supervivencia. En cambio, en ensayos clínicos en neonatos<sup>9,10</sup>, el NOi disminuye la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), por ello en 1999 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su uso para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipóxica del recién nacido de gestación > 34 semanas asociada a HP. En 2001 se autorizó el uso del NOi en toda la Unión Europea para la misma indicación.

### Administración y monitorización

El NO se administra durante la ventilación mecánica<sup>11</sup> con la mezcla de oxígeno (O<sub>2</sub>)/aire en la rama inspiratoria del respirador

mediante un sistema inyector que detecta el inicio de la inspiración y administra el flujo de NO solo durante la fase inspiratoria. Se debe disponer de un sistema que permita la administración durante la ventilación manual y durante el transporte. Como medida de seguridad, el sistema debe funcionar con batería y disponer de sistema de reserva. Para el test de reactividad vascular pulmonar, se administra en respiración espontánea mediante mascarilla facial o pieza bucal con válvula unidireccional a partir de la mezcla de NO/O<sub>2</sub> de una bolsa-reservorio.

En todos los casos, es obligatorio monitorizar al final de la rama inspiratoria la concentración de NO, NO<sub>2</sub> (dióxido de nitrógeno, resultado de la reacción del NO con el O<sub>2</sub>) y también O<sub>2</sub>. El monitor debe disponer de alarmas para los tres gases. Las formas farmacéuticas de NO para inhalación proporcionan el sistema homologado para la administración y la monitorización.

### Dosificación y efectos adversos

Las dosis de NOi administradas en los diferentes estudios han sido muy diversas dependiendo de la situación clínica que se trataba (HP o hipoxemia), ya que no existe una curva dosis-respuesta. Las formas farmacéuticas de NO para inhalación recomiendan como máximo 20 partes por millón (ppm). Se recomienda siempre administrar la dosis mínima efectiva y reducirla progresivamente al mejorar la situación clínica. La terapia con NOi no debe retirarse de manera brusca por el riesgo de HP de rebote o empeoramiento de la oxigenación. Se debe retirar progresivamente y se recomienda continuar el aporte de NOi durante los traslados. Para facilitar la retirada del NOi de pacientes dependientes, se han utilizado inhibidores de la fosfodiesterasa 5 como el dipiridamol<sup>12</sup> o el sildenafil<sup>13</sup>.

La terapia con NOi tiene unos efectos potencialmente tóxicos<sup>14</sup> derivados de la formación de NO<sub>2</sub> al reaccionar con el O<sub>2</sub>. El NO<sub>2</sub> es tóxico pulmonar directo y se debe evitar concentraciones > 1 ppm. Con los sistemas de administración actuales, raramente se supera esta concentración. El NO también puede reaccionar con otras especies reactivas de O<sub>2</sub> como el anión superóxido y producir peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>). Otro efecto adverso del NOi es la formación de metahemoglobina al reaccionar con la hemoglobina en el capilar pulmonar. También se ha descrito que el NOi puede aumentar el tiempo de hemorragia por su acción como antiagregante plaquetario. Por último, en el tratamiento con NOi en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, esta puede agravarse por elevación de la presión capilar pulmonar al aumentar el flujo y la precarga del ventrículo izquierdo debido a la reducción de las RVP<sup>15</sup>.

### FORMAS FARMACÉUTICAS DE ÓXIDO NÍTRICO GAS PARA INHALACIÓN

En los primeros estudios con NOi, las empresas de gases medicinales lo manufacturaban y suministraban como gas industrial en cilindros a concentraciones de 400, 800 o 1.000 ppm en nitrógeno.

En 1999 la FDA de Estados Unidos y en 2001 la *European Medicine Evaluation Agency* (EMA) aprobaron el NO gas para inhalación comercializado como INOmax. Así, nació un nuevo medicamento cuyo principio activo es el NO (400 ppm mol/mol, gas para inhalación), cuya fórmula es N=O, pertenece al grupo terapéutico de otros productos del aparato respiratorio, la vía de administración es inhalatoria y la indicación terapéutica es para neonatos en las últimas semanas de gestación (≥ 34 semanas) con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de HP, junto con ventilación asistida, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de ECMO. La presentación es en cilindro de aluminio de 10 l que, llenado a 155 bares absolutos, contiene 1.535 l de gas a una presión de 1 bar a 15 °C. El excipiente es nitrógeno. El tiempo máximo de almacenamiento es 2 años.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3019351>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3019351>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)