



Vasodilatador selectivo pulmonar que actúa disminuyendo la presión arterial pulmonar y mejorando la relación ventilación-perfusión. Activa la guanilciclase uniéndose a su componente hem y produciendo GMP cíclico, con la consecuente relajación del músculo liso vascular pulmonar. Al ser inhalado, desde el alveolo se difunde al músculo liso vascular y en el torrente circulatorio se inactiva rápidamente, convirtiéndose en metahemoglobina y nitratos. Por este motivo no produce hipotensión sistémica y limita el efecto vasodilatador a la circulación pulmonar.

USO CLÍNICO

- Junto con ventilación asistida y otros principios activos adecuados, está indicado para tratamiento de neonatos ≥ 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea (**A**).
- Como parte del tratamiento de la hipertensión pulmonar peri- y posoperatoria en cirugía cardíaca en recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0-17 años para reducir selectivamente la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo derecho y la oxigenación (**A**).

Otras indicaciones del óxido nítrico inhalado (ONi), de las cuales hay pocos estudios para recomendar su empleo de forma sistemática, son (**E**: *off-label*):

- Hipoxemias graves en recién nacidos prematuros, como rescate tras optimizar el tratamiento, usando una dosis baja (5 ppm).
- Insuficiencias respiratorias con hipertensión pulmonar con IO 15-20.
- Hernia diafragmática.
- Para disminuir la poscarga del ventrículo derecho (estenosis pulmonar grave, atresia pulmonar con septo íntegro tras valvuloplastia pulmonar). Pacientes con ventriculotomía derecha. Pacientes con trasplante cardíaco.
- Para disminuir la presión pulmonar en pacientes después de procedimientos tipo Fontan que presenten vasoconstricción pulmonar o enfermedad vascular pulmonar.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Antes de usar el óxido nítrico inhalado se recomienda optimizar todos los factores en el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HPP) y de la insuficiencia respiratoria. Se recomienda corrección de: hipotensión arterial, hipotermia, alteraciones electrolíticas (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia), acidosis y anemia. Además, se aconseja un buen reclutamiento pulmonar usando ventilación mecánica convencional o alta frecuencia y valorar necesidad de sedoanalgesia.

Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN):

Se debe administrar en recién nacidos con ventilación asistida cuando se espera que dicha ventilación sea necesaria durante más de 24 horas. Utilizar únicamente después de optimizar la

ventilación asistida. Esto incluye optimizar el volumen corriente y las presiones, así como el reclutamiento pulmonar (surfactante, ventilación de alta frecuencia y presión positiva teleespiratoria).

Dosis máxima recomendada: 20 ppm (partes por millón), y no debe excederse.

Dosis inicial: 20 ppm.

En cuanto sea posible, y en las primeras 4-24 horas de tratamiento, la dosis se debe reducir gradualmente a 5 ppm, siempre que la oxigenación arterial sea adecuada a esta dosis más baja. El tratamiento con óxido nítrico inhalado se debe mantener en 5 ppm hasta que se observe una mejoría en la oxigenación del recién nacido, de modo que la fracción de oxígeno inspirado (FiO_2) sea $<0,60$.

El tratamiento se puede mantener hasta 96 horas o hasta que se haya resuelto la desaturación de oxígeno subyacente y el recién nacido esté listo para la retirada gradual del tratamiento. La duración del tratamiento varía, pero habitualmente es <4 días.

Respuesta inadecuada: si se considera que la respuesta clínica no es adecuada a las 4-6 horas de la administración de óxido nítrico, se tendrá en cuenta lo siguiente: en el caso de los pacientes que se vayan a derivar a otro hospital, se debe garantizar el suministro de óxido nítrico durante el traslado para evitar el empeoramiento de su estado debido a una interrupción repentina del tratamiento con óxido nítrico. En caso de continuar el deterioro o en ausencia de mejoría, según los criterios locales, se debe considerar el uso de un sistema de rescate como la oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC), si está disponible.

Retirada gradual: se intentará retirar gradualmente el tratamiento una vez disminuya sustancialmente la ventilación asistida o después de 96 horas de tratamiento. Cuando se decida interrumpir el tratamiento con óxido nítrico inhalado, la dosis se debe reducir a 1 ppm durante un periodo de 30-60 minutos. Si no hay cambios en la oxigenación durante la administración de óxido nítrico a 1 ppm, la FiO_2 se debe aumentar un 10%, se debe interrumpir la administración de óxido nítrico y se debe vigilar estrechamente al recién nacido por si presenta signos de hipoxemia. Si la oxigenación cae más del 20%, se debe reanudar el tratamiento con óxido nítrico a 5 ppm y se volverá a considerar su interrupción al cabo de 12-24 horas. Cuando no se le pueda retirar gradualmente el tratamiento con óxido nítrico a los 4 días, el recién nacido será objeto de un estudio diagnóstico intenso en busca de otras enfermedades.

Hipertensión pulmonar asociada con cirugía cardiaca:

Solo se debe utilizar después de haber sido optimizado el tratamiento conservador. En ensayos clínicos se ha administrado óxido nítrico junto con otros regímenes de tratamiento convencionales en el entorno perioperatorio, incluidos medicamentos inotrópicos y vasoactivos. Administrar bajo estrecha vigilancia de los parámetros hemodinámicos y de oxigenación.

Dosis inicial en recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años: 10 ppm.

Se puede aumentar hasta 20 ppm si la dosis más baja no ha producido efectos clínicos suficientes. Se debe administrar la dosis eficaz mínima y la dosis debe reducirse gradualmente hasta 5 ppm siempre que la presión arterial pulmonar y la oxigenación arterial sistémica sigan siendo adecuadas a esta dosis menor.

Retirada gradual: se intentará retirar gradualmente el tratamiento una vez estabilizados los parámetros hemodinámicos junto con la retirada gradual de la ventilación asistida y el soporte inotrópico. La retirada del tratamiento con óxido nítrico inhalado se debe realizar de forma gradual y la dosis se debe reducir progresivamente hasta 1 ppm durante 30 minutos, vigilando estrechamente la presión sistémica y central para después realizar la desconexión. Se debe intentar la retirada gradual al menos cada 12 horas cuando el paciente esté estable con una dosis baja de óxido nítrico.

Administración:

Uso endotraqueal.

El ONi debe ser administrado usando un sistema aprobado (con el símbolo CE). Los sistemas aprobados para su administración son: INOmax DSIR®, INOmax DS® o INOvent®. Se administra al paciente a través de la ventilación mecánica (se aconseja respiradores de flujo continuo, usando flujos ≥ 10 l/min), tras haberse diluido con una mezcla de oxígeno/gas. La conexión del ONi debe estar en el asa inspiratoria del respirador a menos de 10 cm de la conexión del paciente. Es necesario comprobar que el aparato está ajustado a la concentración del gas de la botella. Independientemente del equipo de ventilación (flujo continuo o intermitente, siendo el primero el habitual en neonatos), el aparato debe proporcionar un flujo continuo de óxido nítrico medicinal (ONM). La concentración de ONi, de dióxido de nitrógeno (NO_2) y de FiO_2 deben medirse en el asa inspiratoria del circuito cerca del paciente. Las alarmas tienen que ser para ONM (± 2 ppm), NO_2 (1 ppm) y FiO_2 ($\pm 0,05$). La presión de la botella de ONM debe visualizarse y disponer de botellas de repuesto. La terapia debe de estar disponible para ventilación manual. Se debe disponer de una batería de emergencia y de un sistema de reserva.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Neonatos con dependencia conocida a la derivación sanguínea derecha-izquierda o derivación significativa izquierda-derecha.
- Neonatos con déficit de glucosa -6- fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) o de la metahemoglobina reductasa (Met-Hb).

PRECAUCIONES

Precauciones relacionadas con los efectos adversos:

- La mezcla de ON y oxígeno produce NO_2 , el cual puede provocar inflamación de las vías aéreas y daño del tejido pulmonar. Por ello es necesario monitorizar el NO_2 y mantenerlo siempre $< 0,5$ ppm.
- Hipoxemia por la metahemoglobina (Met-Hb): cuando el ONi se une a la hemoglobina se produce metahemoglobina (dosodependiente). Se recomienda monitorizar la Met-Hb durante las primeras 4-8 horas de haber empezado la administración de ONi y diariamente mientras continúe el tratamiento. Se producen efectos deletéreos cuando la Met-Hb es $> 5\%$; en este caso se debe suspender o disminuir las dosis de NOi.

Precauciones relacionadas con la enfermedad:

- Fallo cardiaco.
- En pacientes con cardiopatía con flujo sanguíneo sistémico dependiente del ductus (hipoplasia de ventrículo izquierdo, coartación aórtica preductal), se puede agravar la insuficiencia cardiaca, se produce una vasodilatación pulmonar, hiperperfusión pulmonar, ocasionando insuficiencia cardiaca anterógrada o retrógrada.
- Debe usarse también con precaución en los pacientes con disfunción ventricular izquierda y presión capilar pulmonar elevada, ya que puede empeorar la disfunción y ocasionar insuficiencia cardiaca y edema pulmonar.

Otras:

- Nunca se interrumpirá de forma brusca el tratamiento, incluso en los no respondedores, ya que puede provocar un aumento de la presión arterial pulmonar y empeoramiento de la oxigenación. Se puede producir rebote de la hipertensión pulmonar, con hipoxemia, hipotensión sistémica, bradicardia y disminución del gasto cardiaco. Si esto ocurre, se reiniciará el ONi inmediatamente y se administrará la FiO₂ necesaria.
- Si el paciente ha de ser transportado se recomienda continuar con el aporte de ONi durante el transporte.
- Efecto sobre las plaquetas: se ha visto en modelos animales que el ONi puede aumentar el tiempo de hemostasia. Sin embargo, en ensayos controlados aleatorizados en neonatos nacidos ≥ 34 semanas, no se han encontrado complicaciones hemorrágicas. Aun así, se recomienda monitorización periódica de la hemostasia en pacientes con ONi > 24 horas y que presenten anomalías plaquetarias funcionales o cuantitativas, factor de coagulación bajo o que reciben anticoagulantes.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se describen las reacciones adversas notificadas muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático, muy frecuentes: trombocitopenia.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición, muy frecuentes: hipocalcemia.
- Trastornos del sistema nervioso, frecuencia no conocida: cefalea (observado en personas con exposición medioambiental accidental).
- Trastornos vasculares, muy frecuentes: hipotensión; frecuencia no conocida: aumento de la presión arterial pulmonar*, hipotensión.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, muy frecuentes: atelectasia. Trastornos hepato biliares, muy frecuentes: hiperbilirrubinemia.
- Exploraciones complementarias, frecuencia no conocida: aumento de la metahemoglobina*, hipoxemia*.

* Efectos asociados con una retirada brusca del medicamento y errores de dosis asociado al sistema de administración.

Consideraciones especiales:

- Aunque es poco probable, se han observado casos de metahemoglobinemia $< 5\%$

administrando concentraciones adecuadas. Esto se debe a que los neonatos pueden presentar una actividad reducida de la reductasa de la metahemoglobina o a deficiencias congénitas en el sistema enzimático reductasa de metahemoglobina, aunque esto último es raro.

- El NO₂ puede provocar inflamación de las vías aéreas y dañarlas; en animales se ha observado un aumento de la susceptibilidad a infecciones respiratorias.
- Se ha visto que no se aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal, hemorragia grado IV, leucomalacia periventricular, infarto cerebral, convulsiones, hemorragia pulmonar o hemorragia gastrointestinal en niños tratados con ONi.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- No se han descrito estudios de interacción.
- Es necesario observar un cuidado especial con los fármacos que aumentan la concentración de metahemoglobina. Debe evitarse el uso concomitante de acetaminofeno, metoclopramida, fármacos sulfa, anestésicos tópicos (EMLA, benzocaína, lidocaína, prilocaína).
- También los compuestos donantes de ONi, como el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina, pueden incrementar el riesgo de desarrollar metahemoglobinemia.
- Aunque no se ha estudiado en profundidad, el uso combinado de vasodilatadores que actúan a través de los sistemas GMPc o APMc (por ejemplo, sildenafil) y el ONi puede tener un efecto aditivo sobre la circulación general, la presión arterial pulmonar y la función del ventrículo derecho.
- El óxido nítrico se oxida a NO₂, provocando daño inflamatorio en el árbol bronquial y en el alveolo.

DATOS FARMACÉUTICOS

El principio activo es óxido nítrico, 400 ppm mol/mol. Los demás componentes son nitrógeno y gas para la inhalación.

El óxido nítrico para inhalación se suministra en cilindros de gas con grado medicinal. Deben almacenarse en posición vertical a temperatura ambiente en áreas bien ventiladas. Las botellas deben estar protegidas para evitar roturas o caídas. Se deben mantener alejados de cualquier material oxidante o combustible y de la humedad. Se deben conservar a una temperatura de entre -10 °C y +50 °C.

Durante el traslado de pacientes también deben estar en vertical y bien sujetas.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) [consultado el 08/01/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>

- Agencia Europea del Medicamento. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMP). Informe público Europeo de Evaluación (EPAR). Disponible en: www.ema.europa.eu
- DiBlasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respir Care*. 2010;55(12):1717-1745.
- Figueras J, Castillo F; Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología; *et al*. Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal. Sociedad Española de Neonatología; 2005. Disponible en: www.seneo.es/images/site/publicaciones/ONi_Recomen_2005.pdf
- INOMAX (nitric oxide) gas, for inhalation [consultado el 08/01/2021]. Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos. Disponible en: www.fda.gov/
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions [consultado el 08/01/2021]. Disponible en: www.uptodate.com
- Young TE, Mangum BM. Neofax. 23.^a edición. Montvale, NJ: Thomson Reuters; 2010.

Fecha de actualización: enero de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).