

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 cardíaca
 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 sistémicos¹.

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 antibacteriano².

Los efectos del NOi en la circulación pulmonar se descubrieron hace más de dos décadas. En un trabajo experimental, Frostell et al³ 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 al⁴ 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 persistente⁵ 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 hipoxemia⁶. Sin embargo, en ensayos clínicos^{7,8} en pacientes con SDRA, el NOi no aumentó la supervivencia. En cambio, en ensayos clínicos en neonatos^{9,10}, 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 mecánica¹¹ con la mezcla de oxígeno (O₂)/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/O₂ de una bolsa-reservorio.

En todos los casos, es obligatorio monitorizar al final de la rama inspiratoria la concentración de NO, NO₂ (dióxido de nitrógeno, resultado de la reacción del NO con el O₂) y también O₂. 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 dipiridamol¹² o el sildenafil¹³.

La terapia con NOi tiene unos efectos potencialmente tóxicos¹⁴ derivados de la formación de NO₂ al reaccionar con el O₂. El NO₂ 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 O₂ como el anión superóxido y producir peroxinitrito (ONOO⁻). 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 RVP¹⁵.

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.

En 2008 se comercializó otra forma farmacéutica de NO gas para inhalación, el VasoKINOX, que contiene 450 ppm mol/mol gas para inhalación, en dos presentaciones: el cilindro de 5 l llenado a 200 bar proporciona 1 m³ de gas a una presión de 1 bar a 15 °C, y el cilindro de 20 l llenado a 200 bar proporciona 4 m³ de gas a una presión de 1 bar a 15 °C. El excipiente es nitrógeno. La indicación terapéutica es el tratamiento de la HP perquirúrgica y posquirúrgica (HPPQ) de adultos y niños, definida como una presión arterial pulmonar media (PAPm) > 50% de la presión arterial sistémica media en el contexto de la CC y RVP pulmonar \geq 5 UWood. La vía de administración es por ventilación en una mezcla de O₂ y aire. La dosis es de 2-20 ppm y el tiempo de caducidad, 18 meses. En 2009 apareció NOXAP, otra forma farmacéutica que contiene NO como principio activo para inhalación, en cilindros de 200 y 800 ppm, a 200 bar y 15 °C. La indicación es la misma aprobada por la FDA y la EMEA para recién nacidos. La dosis máxima es de 20 ppm. El sistema de administración es por flujo continuo.

A principios de 2011, la forma farmacéutica INOmax obtuvo una ampliación de su indicación, para el tratamiento de la HPPQ en adultos, recién nacidos, niños y adolescentes de 0 a 17 años en el contexto de la CC, para disminuir la presión arterial pulmonar de manera selectiva y mejorar la función ventricular derecha y la oxigenación.

Las indicaciones actualmente aprobadas por la FDA y la EMEA para el NOi en las formas farmacéuticas existentes se muestran en la tabla 1.

ÓXIDO NÍTRICO INHALADO EN CIRUGÍA CARDIACA

La CC se asocia frecuentemente a HP, que es un factor independiente de riesgo de muerte para los pacientes sometidos a circulación extracorpórea (CEC). Desde que se descubrió que el NOi producía vasodilatación pulmonar selectiva, se empezó a utilizar en pacientes con HP sometidos a CC, y se demostró que el NOi reduce las RVP y la HP y puede mejorar la disfunción del VD durante el perioperatorio. A principios de 2004, se publicaron unas guías clínicas de consenso sobre el uso del NOi en neonatos y niños¹⁶. En adultos, el NOi se usaba desde los años noventa para tratar diferentes situaciones clínicas que cursaban con hipoxemia o HP sin tener aprobado su uso en ninguna indicación. En junio de 2004 se celebró una conferencia europea de consenso para establecer unas recomendaciones clínicas sobre la terapia con NOi en adultos¹⁷ (tabla 2). En CC se recomendaba el uso de NOi en tres situaciones clínicas: a) HP tras la CEC para mejorar la hemodinámica pulmonar y la disfunción del VD durante la cirugía y en el postoperatorio; b) implantación de asistencia ventricular izquierda para mejorar la hemodinámica pulmonar, la función del VD y el flujo de la asistencia, y c) en pacientes sometidos a trasplante cardíaco y pulmonar para tratar el aumento de las RVP asociado, evitar la insuficiencia del VD postoperatoria y modular la lesión por isquemia-reperfusión.

Cirugía cardíaca con circulación extracorpórea

Girard et al¹⁸ publicaron en 1992 la primera utilización de NOi en pacientes sometidos a CC con estenosis mitral e HP después del recambio valvular. En estos pacientes, el NOi redujo la PAP y las RVP sin modificar la presión arterial sistémica. Rich et al¹⁹ obtuvieron los mismos resultados en pacientes sometidos a CC y en pacientes con asistencia circulatoria ventricular izquierda (ACVI). Además, en los

Tabla 1

Indicaciones aprobadas por la Food and Drug Administration y la European Medicine Evaluation Agency para el medicamento óxido nítrico gas para inhalación

- Neonatos con insuficiencia respiratoria hipóxica en las últimas semanas de gestación (\geq 34 semanas)
- Hipertensión pulmonar perioperatoria y postoperatoria en adultos, adolescentes, niños y recién nacidos

Tabla 2

Recomendaciones de la Conferencia Europea de Consenso sobre el uso del óxido nítrico inhalado en adultos

- Test diagnóstico de vasorreactividad pulmonar
- HP en la tromboembolia pulmonar
- Ciertos casos de enfermedad de células falciformes
- HP perioperatoria en cirugía cardíaca
- HP en asistencia circulatoria ventricular izquierda
- Trasplante cardíaco
- Hipoxemia grave durante la ventilación unipulmonar
- Isquemia-reperfusión tras tromboendarterectomía o trasplante pulmonar
- Síndrome de distrés respiratorio y lesión pulmonar aguda

HP: hipertensión pulmonar.

pacientes con ACVI el NOi aumentó la presión parcial de oxígeno (PaO₂), la saturación venosa mixta y la presión arterial media.

A partir de estos primeros estudios, varios autores publicaron los resultados del uso de NOi en el perioperatorio de CC. Solina et al²⁰ estudiaron mediante aleatorización el efecto de 10, 20, 30 y 40 ppm de NOi en pacientes con HP antes de la CEC, y vieron que todas las dosis reducían por igual las RVP. En una serie retrospectiva, Maxey et al²¹ demostraron que dosis de 20-30 ppm de NOi disminuían significativamente la PAPm y el índice de trabajo del VD y aumentaban el índice cardíaco y el cociente PaO₂/FiO₂. En nuestro centro encontramos idénticos resultados en una pequeña serie de pacientes con HP sometidos a recambio valvular mitral (datos no publicados).

En un estudio reciente, aleatorizado y abierto, Fernandes et al²² han demostrado que el tratamiento con NOi, comparado con O₂ inmediatamente después de cirugía de recambio valvular mitral con HP grave, produce una disminución de las RVP y un aumento del gasto cardíaco, menos necesidad de fármacos vasoactivos y una estancia más corta en la UCI. Además, existe otro estudio aleatorizado que demuestra que la administración de NOi antes, durante y después de la cirugía de recambio valvular aórtico, combinada con revascularización coronaria, tiene efectos cardioprotectores al disminuir los marcadores de lesión miocárdica²³. En niños sometidos a corrección de cardiopatías congénitas, el NOi también mejora las RVP y la HP, según diversos estudios^{24,25}. Sin embargo, en ningún caso hay estudios que demuestren que el uso de NOi para la HP en CC con CEC aumente la supervivencia.

Tromboendarterectomía pulmonar

La tromboendarterectomía pulmonar es el tratamiento definitivo de la enfermedad pulmonar tromboembólica crónica. Sin embargo, la HP residual, el edema tras la reperfusión, la hipoxemia y la posible insuficiencia del VD en el perioperatorio y el postoperatorio hacen que esta cirugía tenga una elevada morbimortalidad. La terapia con NOi en esta entidad clínica se empezó a utilizar para disminuir las RVP, reducir la poscarga del VD, disminuir el edema pulmonar y mejorar el intercambio de gases. Pese a que no hay evidencia de nivel 1, sino solo casos clínicos^{26,27} y pequeñas series no controladas²⁸, en algunos centros, incluido el nuestro, el NOi se utiliza sistemáticamente en el perioperatorio en estos pacientes.

Asistencia circulatoria ventricular izquierda

La implantación de una ACVI implica un riesgo elevado de insuficiencia del VD por el aumento de las RVP y la poscarga del VD. En uno de los primeros estudios²² sobre el uso del NOi en pacientes sometidos a CC, se observó que el NOi en pacientes con ACVI disminuía las RVP. Desde entonces se ha publicado en forma de casos clínicos²⁹ y pequeñas series de pacientes³⁰⁻³² que el uso de NOi disminuye la PAP y

mejora el flujo de la ACVI, con lo que se reduce la insuficiencia del VD y la necesidad de implantar asistencia circulatoria ventricular derecha (ACVD).

Sin embargo, dos estudios prospectivos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo (nivel 1a) sobre el uso de NOi después de la implantación de ACVI han dado resultados diferentes. El estudio de Argenziano et al³³, con 11 pacientes de un solo centro, demuestra que el NOi reduce la PAP media y aumenta el flujo de la asistencia ventricular. En el más reciente estudio multicéntrico de Potapov et al³⁴, que incluyó a 137 pacientes (69 en el grupo NOi y 68 en el grupo placebo), el NOi a una dosis de 40 ppm no consiguió disminuir de manera significativa la aparición de insuficiencia del VD, que era el objetivo principal, ni tampoco disminuyó la necesidad de implantar ACVD, el tiempo de ventilación mecánica, la estancia en la UCI y la estancia hospitalaria. En un estudio ecocardiográfico reciente³⁵, el NOi tras la implantación de una ACVI no mejoró de manera significativa la función del VD medida por el diámetro telediastólico y el cambio de área fraccional del VD.

Trasplante cardíaco y pulmonar

Los pacientes candidatos a trasplante cardíaco suelen tener un aumento de las RVP por la insuficiencia cardíaca crónica que, añadido a la lesión por isquemia-reperfusión, implica alto riesgo de insuficiencia del VD del corazón implantado en el perioperatorio y el postoperatorio. En esta situación clínica, también es básico reducir las RVP y la poscarga del VD mediante vasodilatadores pulmonares selectivos de la circulación pulmonar. Girard et al³⁶ publicaron el primer caso clínico de insuficiencia del VD tras trasplante cardíaco que mejoró significativamente con la aplicación de NOi. Desde entonces, son varios los estudios que demuestran el beneficio del NOi en el trasplante cardíaco, ya sean pequeñas series o casos clínicos³⁷⁻³⁹. También se ha utilizado como puente al trasplante⁴⁰, y por sus características de vasodilatador pulmonar selectivo, se utiliza para ver el grado de reversibilidad de las RVP y la HP en la valoración previa al trasplante⁴¹⁻⁴³. En niños sometidos a trasplante cardíaco⁴⁴, el NOi disminuye la incidencia de insuficiencia del VD.

El trasplante pulmonar tiene como mayores riesgos la disfunción del injerto y el edema pulmonar en el postoperatorio, lo que conlleva una elevada mortalidad. En este contexto, el NOi puede tener efecto beneficioso, tal como publicaron por primera vez Adatia et al⁴⁵ en un caso de disfunción del injerto pulmonar. La mejor evidencia científica del uso de NOi la han publicado recientemente Tavare et al⁴⁶ en una revisión sistemática de seis estudios, publicados entre 2001 y 2009, sobre el uso profiláctico de NOi en el trasplante pulmonar. En el estudio no controlado de nivel 4 de Ardehali et al⁴⁷, el NOi no previene de la lesión por isquemia-reperfusión, pero mejora la oxigenación y reduce la HP. Thabut et al⁴⁸, en el estudio retrospectivo con controles históricos y de nivel 3b/4, encontraron una disminución significativa en la disfunción del injerto con NOi. En el estudio controlado no aleatorizado de nivel 4 de Cornfield et al⁴⁹, los pacientes trasplantados tratados con NOi recibieron antes el alta del hospital. Meade et al⁵⁰, en su estudio prospectivo aleatorizado y controlado, de nivel 1b, no encontraron ningún beneficio clínico en las variables del objetivo: tiempo de extubación, estancia en la UCI, estancia hospitalaria y mortalidad hospitalaria y a los 30 días. Los mismos resultados obtuvieron Perrin et al⁵¹ en su estudio de nivel 1b. Finalmente, en el estudio de Moreno et al⁵², controlado y no aleatorizado de nivel 3, el NOi redujo significativamente la incidencia de disfunción del injerto pulmonar.

INSUFICIENCIA VENTRICULAR DERECHA TRAS CARDIOTOMÍA

Vasodilatadores pulmonares selectivos

En todas las situaciones clínicas descritas en el apartado anterior, hay riesgo de insuficiencia del VD. El VD fracasa básicamente por dos

Tabla 3

Vasodilatadores pulmonares selectivos por vía inhalatoria o nebulizada

Fármaco	Dosis	Mecanismo de acción
NO	1-20 ppm	Aumento GMPc
Epoprostenol	20-50 µg/kg/min	Aumento AMPc
Iloprost	0,5 µg/kg/3-4 h	Aumento AMPc
Nitroglicerina	2,5 µg/kg/min	Donante de NO, aumento GMPc
Milrinona	0,25-1 µg/kg/min	Inhibición FDE III, aumento AMPc

AMPc: adenosina monofosfato cíclico; FDE: fosfodiesterasa; GMPc: guanosina monofosfato cíclico; NO: óxido nítrico.

mecanismos: por la alteración de su contractilidad o por el aumento de su poscarga. Cuando se asocian los dos mecanismos, la insuficiencia del VD es muy grave y puede ser refractaria si no se consigue disminuir la poscarga del VD sin disminuir la presión sistémica ni la perfusión coronaria. Para ello es básico optimizar la precarga del VD, aumentar la contractilidad con inotrópicos, mantener la presión sistémica con vasopresores y disminuir la poscarga del VD administrando vasodilatadores selectivos de la circulación pulmonar⁵³.

Se considera al NOi el vasodilatador pulmonar selectivo por excelencia; sin embargo, también hay otros vasodilatadores con efecto selectivo de la circulación pulmonar cuando se administran por vía inhalatoria. Las prostaciclina (epoprostenol, iloprost), la nitroglicerina y la milrinona producen vasodilatación pulmonar selectiva cuando se administran nebulizadas. Respecto a la administración endovenosa, la ventaja de estos vasodilatadores por vía inhalada es que reducen la PAP sin causar hipotensión sistémica ni alteración de las relaciones V/P.

En el algoritmo del manejo de la insuficiencia de VD, la terapia con vasodilatadores pulmonares selectivos, NOi o prostaciclina nebulizadas, puede evitar la necesidad de tratamientos más agresivos como la septostomía auricular, ACVD, ECMO o trasplante⁵³. En la tabla 3 se muestran los fármacos que, por vía inhalatoria o nebulizados, tienen acción vasodilatadora pulmonar selectiva, así como la dosis y su mecanismo de acción.

Estudios comparativos

Se han realizado diversos estudios entre el NOi y los demás vasodilatadores pulmonares en busca del vasodilatador pulmonar ideal para las diferentes situaciones clínicas asociadas a HP, tanto en adultos como en niños, y también para estudiar una posible acción sinérgica.

Comparado con vasodilatadores por vía intravenosa como la prostaciclina, el NOi es superior en el trasplante cardíaco^{54,55}, ya que no produce hipotensión sistémica; también es superior a la milrinona⁵⁶ en pacientes con HP tras CC, ya que produce menos taquicardia, mayor fracción de eyección del VD y menos necesidad de vasopresores. También es mejor para la evaluación previa al trasplante⁵⁷.

Cuando se compara con los de vasodilatadores inhalados, los efectos del NOi son similares. En pacientes con RVP elevadas tras recambio valvular mitral⁵⁸ o tras trasplante cardíaco y pulmonar⁵⁹, la administración de NOi y epoprostenol nebulizado muestra que ambos disminuyen la PAP y las RVP y mejoran el índice cardíaco y la saturación venosa mixta por igual. Sin embargo, en un estudio clínico prospectivo y aleatorizado, Wintherhaler et al⁶⁰ compararon NOi con iloprost nebulizado en pacientes con HP tras la desconexión de la CEC, y encontraron que ambos disminuyen significativamente la PAP y las RVP y aumentan el gasto cardíaco, pero estos cambios son mayores con el iloprost. En cambio, en niños con HP tras reparación de cardiopatías congénitas, Loukanov et al⁶¹ no encuentran diferencias en cuanto a la reducción de la PAP o la frecuencia de crisis de HP entre 10 ppm de NOi e iloprost nebulizado a 0,5 µg/kg cada 2 h.

Recientemente⁶², se ha comparado el NOi con el sildenafil oral en pacientes candidatos a trasplante cardiopulmonar; ambos disminuyen por igual las RVP, pero el sildenafil solo y el sildenafil más NOi mejoran el índice cardiaco, mientras que el NOi solo no. Además, el NOi aumenta la presión capilar pulmonar. El sildenafil oral combinado con NOi produce una mayor reducción de la PAP y facilita la retirada del NOi en pacientes con ACVI⁶³.

Finalmente, el NOi junto con iloprost nebulizado mejora de manera sinérgica la HP y la hipoxemia tras la tromboendarterectomía pulmonar⁶⁴. Otro efecto beneficioso del NOi asociado a iloprost durante la CEC es que disminuye la trombocitopenia, la disfunción plaquetaria y la hemorragia postoperatoria⁶⁵.

CONCLUSIONES

La experiencia actual con el NOi en sus más de dos décadas de uso es muy amplia, y abarca todas las situaciones clínicas que se asocian a HP o hipoxemia. El NOi es un potente vasodilatador pulmonar, por lo que resulta muy efectivo en disminuir la PAP y las RVP de manera selectiva. El aumento en las RVP y la HP supone para el VD un alto riesgo de insuficiencia después de CC. En este contexto, el NOi es útil para disminuir la poscarga del VD. Actualmente las formas farmacéuticas de NOi están indicadas en el tratamiento de la HP perioperatoria. El NOi y el iloprost nebulizado, solos o en combinación, y el sildenafil oral son efectivos para el manejo de la HP y la insuficiencia de VD; sin embargo, no todos los pacientes responden al NOi y, aunque es necesario disponer de esta terapia, hacen falta estudios que proporcionen mayor nivel de evidencia científica para su uso habitual en CC. Recientemente⁶⁶, se ha demostrado que la respuesta hemodinámica pulmonar al NOi de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica depende del polimorfismo genético de la fosfodiesterasa 5. Probablemente, en un futuro la terapia con NOi, al igual que otras muchas, tendrá que ser dirigida genéticamente.

CONFLICTO DE INTERESES

La Dra. Irene Rovira Canudas declara haber recibido honorarios como ponente de INOTherapeutics-Linde.

BIBLIOGRAFÍA

- Rovira I. Óxido nítrico. Rev Esp Anestesiología Reanim. 1995;42:15-23.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev. 1991;43:109-40.
- Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. Circulation. 1991;83:2038-47.
- Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation. Lancet. 1991;338:1173-4.
- Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet. 1992;340:818-9.
- Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 1993;328:399-405.
- Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Crit Care Med. 1998;26:15-23.
- Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. Intensive Care Med. 1999;25:911-9.
- The neonatal inhaled NO Group (NINOS). Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med. 1997;336:597-404.
- Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N Engl J Med. 2000;342:469-74.
- Rovira I. Óxido nítrico en ventilación mecánica. En: Cuidados críticos. Protocolos. Madrid: Marbán; 2011. p. 156-9.
- Dunbar D, Kinsella JP, Ziegler JW, Abman SH. Dipyridamol attenuates rebound pulmonary hypertension after inhaled nitric oxide withdrawal in postoperative congenital heart diseases. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;115:875-82.
- Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, Cooper SM, Penny DJ, Sheckerdeman LS. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:1042-7.

- Troncy E, Francoeur M, Blaise G. Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications and toxicology. Can J Anaesth. 1997;44:9:973-88.
- Semigran MJ, Cockrill BA, Kacmarek R, Thompson BT, Zapol WM, Dec GW, et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in heart failure. J Am Coll Cardiol. 1994;24:982-8.
- Macrae DJ, Fiel D, Mercier JC, Moller J, Stiris T, Bibam P, et al; Members of the Consensus Group. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching an European consensus. Intensive Care Med. 2004;30:372-80.
- German P, Braschi A, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, Gustafsson LE, et al; Members of the Consensus Group. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. Intensive Care Med. 2005;31:1029-41.
- Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC, Filley S, Firench P, Stanove S. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary hypertension. Anesthesiology. 1992;77:880-3.
- Rich GF, Murphy GD, Ross CM, Jhons RA. Inhaled nitric oxide: selective pulmonary vasodilation in cardiac surgery patients. Anesthesiology. 1993;78:1028-35.
- Solina AR, Ginsberg S, Papp D, Grubb W, Scholz P, Panton EJ, et al. Dose response to nitric oxide in adult cardiac surgery patients. J Clin Anesth. 2001;13:281-6.
- Maxey TS, Smith CD, Kern AJ, Tribble CG, Jones DR, Kron IL, et al. Beneficial effects of inhaled nitric oxide in adult cardiac surgical patients. Ann Thorac Surg. 2002;73:529-33.
- Fernandes J, Sampaio RO, Brandão CM, Accorsi TA, Cardoso LF, Spina GS, et al. Comparison of inhaled nitric oxide versus oxygen on hemodynamics in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension after mitral valve surgery. Am J Cardiol. 2011;107:1040-5.
- Gianetti J, Del Sarto P, Bevilacqua S, Vassalle C, De Filippis R, Kacila M, et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127:44-50.
- Russell IA, Zwass M, Fineman JR, Balea M, Rouine-Rapp K, Brook M, et al. Effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary hypertension in infants and children undergoing surgical repair of congenital heart disease. Anesth Analg. 1998;87:46-51.
- Miller OI, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. Lancet. 2000;356:1464-9.
- Gardeback M, Larsen F, Radegran K. Nitric oxide improves hypoxemia following reperfusion oedema after pulmonary thromboendarterectomy. Br J Anaesthesia. 1995;75:798-800.
- Pinelli G, Mertes PM, Carteaux JP, Hurbert T, Dopff C, Burtin P, et al. Inhaled nitric oxide as an adjunct to pulmonary thromboendarterectomy. Ann Thorac Surg. 1996;61:227-9.
- Imanaka H, Miyano H, Takeuchi M, Kumon K, Ando M. Effects of nitric oxide inhalation after pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. Chest. 2000;118:39-46.
- Mertes PM, Pinelli G, Hurbert T, Carteaux JP, Hottier E, Larcen A, et al. Impact of nitric oxide inhalation on right ventricular failure after implantation of Novacor left ventricular assist system. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995;109:1251.
- Hare JM, Sherman SK, Body SC, Graydon E, Colucci WS, Couper GS. Influence of inhaled nitric oxide on systemic ventricular filling pressure in patients receiving mechanical circulatory assistance. Circulation. 1997;95:2250-3.
- Wagner F, Dandel M, Gunther G. Nitric oxide inhalation in the treatment of right ventricular dysfunction following left ventricular assist device implantation. Circulation. 1997;96:11-6.
- Macdonald PS, Keogh A, Mundy J, Rogers P, Nicholson A, Harrison G, et al. Adjunctive use of inhaled nitric oxide during implantation of a left ventricular assist device. J Heart Lung Transplant. 1998;17:312-6.
- Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, Rose EA, Smith CR, Levin HR, et al. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg. 1998;65:340-5.
- Potapov E, Meyer D, Swaminathan M, Ramsay M, El Banayosy A, Diehl C, et al. Inhaled nitric oxide after left ventricular assist device implantation: A prospective, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. J Heart Lung Transplant. 2011;30:870-8.
- Kukucka M, Potapov E, Stepanenko A, Weller K, Mladenow A, Kuppe H, et al. Acute impact of left ventricular unloading by left ventricular assist device on the right ventricle geometry and function: Effect of nitric oxide. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141:1009-14.
- Girard C, Durand PG, Vedrinne C, Pannetier JC, Estanove S, Falke K, et al. Case 4-1993. Inhaled nitric oxide for right ventricular failure after heart transplantation. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1993;7:481-5.
- Foubert L, Latimer R, Oduro A, Gray S, Snow D, Wallwork J, et al. Use of inhaled nitric oxide to reduce pulmonary hypertension after heart transplantation. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1993;7:506-7.
- George SJ, Boscoe MJ. Inhaled nitric oxide for right ventricular dysfunction following cardiac transplantation. Br J Clin Pract. 1997;51:53-5.
- Ardehali A, Hughes K, Sadeghi A, Esmailian F, Marelli D, Moriguchi J, et al. Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation. Transplantation. 2001;72:638-41.
- Snell GI, Salamonsen RF, Bergin P, Esmore DS, Khan S, Williams TJ. Inhaled nitric oxide used as a bridge to heart-lung transplantation in a patient with end-stage pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:1263-6.
- Adatia I, Perry S, Landzberg M, Moore P, Thompson JE, Wessel DL. Inhaled nitric oxide and hemodynamic evaluation of patients with pulmonary hypertension before transplantation. J Am Coll Cardiol. 1995;25:1656-64.
- Fojón S, Fernández-González C, Sánchez-Andrade J, López-Pérez JM, Hermida LF, Rodríguez JA, et al. Inhaled nitric oxide through a noninvasive ventilation device

- to assess reversibility of pulmonary hypertension in selecting recipients for heart transplant. *Transplant Proc.* 2005;37:4028-30.
43. Mahajan A, Shabanian A, Varshney S, Marijic J, Sopher MJ. Inhaled nitric oxide in the preoperative evaluation of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21:51-6.
 44. Ofori-Amanfo G, Hsu D, Lamour JM, Mital S, O'Byrne ML, Smerling AJ, et al. Heart transplantation in children with markedly elevated pulmonary vascular resistance: Impact of right ventricular failure on outcome. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:659-66.
 45. Adatia I, Lillehei C, Arnold JH, Thompson JE, Palazzo R, Fackler JC, et al. Inhaled nitric oxide in the treatment of postoperative graft dysfunction after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:1311-8.
 46. Tavare AN, Tsakok T. Does prophylactic inhaled nitric oxide reduce morbidity and mortality after lung transplantation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;13:516-20.
 47. Ardehali A, Laks H, Levine M, Shpiner R, Ross D, Watson LD, et al. A prospective trial of inhaled nitric oxide in clinical lung transplantation. *Transplantation.* 2001;72:112-5.
 48. Thabut G, Brugiere O, Leseche G, Stern JB, Fradj K, Herve P, et al. Preventive effect of inhaled nitric oxide and pentoxifylline on ischemia/reperfusion injury after lung transplantation. *Transplantation.* 2001;71:1295-300.
 49. Cornfield DN, Milla CE, Haddad IY, Barbato JE, Park SJ. Safety of inhaled nitric oxide after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:903-7.
 50. Meade MO, Granton JT, Matte-Martyn A, McRae K, Weaver B, Cripps P, et al. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1483-9.
 51. Perrin G, Roch A, Michelet P, Reynaud-Gaubert M, Thomas P, Doddoli C, et al. Inhaled nitric oxide does not prevent pulmonary edema after lung transplantation measured by lung water content: a randomized clinical study. *Chest.* 2006;129:1024-30.
 52. Moreno I, Vicente R, Mir A, Leon I, Ramos F, Vicente JL, et al. Effects of inhaled nitric oxide on primary graft dysfunction in lung transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:2210-2.
 53. Haddad F, Couture P, Tousignant C, Denault AY. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: II. Pathophysiology, clinical importance and management. *Anesth Analg.* 2009;108:422-33.
 54. Rajek A, Pernerstorfer T, Kastner J, Mares P, Grabenwo M, Sessler DI, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance more than prostaglandin E₁ during heart transplantation. *Anesth Analg.* 2000;90:523-30.
 55. Radovancevic B, Vrtovec B, Thomas CD, Croitoru M, Myers TJ, Radovancevic R, et al. Nitric oxide versus prostaglandin E₁ for reduction of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:690-5.
 56. Solina A, Papp D, Ginsberg S, Krause T, Grubb W, Scholz P, et al. A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;114:12-7.
 57. Pagano D, Townend JN, Horton R, Smith C, Clutton-Brock T, Bonser RS. A comparison of inhaled nitric oxide with intravenous vasodilators in the assessment of pulmonary haemodynamics prior to cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996;10:1120-6.
 58. Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, Speziale G, Gucciardo M, Sampognaro R, et al. Inhaled prostacyclin, nitric oxide and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Card Surg.* 2005;20:171-6.
 59. Khan TA, Schnickel G, Ross D, Bastini S, Laks H, Esmailian F, et al. A prospective, randomized, crossover pilot study of inhaled nitric oxide versus inhaled prostacyclin in heart transplant and lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:1417-24.
 60. Winterhalter M, Simon A, Fisser S, Rahe-Meyer N, Chamtzidou N, Hecker H, et al. Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a prospective randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22:406-13.
 61. Loukanov T, Bucsenec D, Springer W, Sebening C, Rauch H, Roesch E, et al. Comparison of inhaled nitric oxide with aerosolized iloprost for treatment of pulmonary hypertension in children after cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Res Cardiol.* 2011;100:595-602.
 62. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension. Comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation.* 2002;105:2398-403.
 63. Klodell CT, Morey TE, Lobato EB, Aranda JM, Staples ED, Schofield RS, et al. Effects of sildenafil on pulmonary artery pressure, systemic pressure and nitric oxide utilization in patients with left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:68-71.
 64. Flondor M, Merkel M, Hofstetter C, Irlbeck M, Frey L, Zwissler B. The effects of inhaled nitric oxide and inhaled iloprost in a patient with pulmonary hypertension after pulmonary thrombarterectomy. *Anaesthesia.* 2006;61:1200-3.
 65. Chung A, Wildhirt SM, Wang S, Koshal A, Radomski MW. Combined administration of nitric oxide gas and inhaled iloprost during cardiopulmonary bypass reduces platelet dysfunction. A pilot clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:782-90.
 66. Damy T, Lesault PF, Guendoz S, Eddahibi S, Marcos E, Guellich A, et al. Pulmonary hemodynamic response to inhaled NO in chronic heart failure depend on PDE5 G(-1142)T polymorphism. *Pulm Circ.* 2011;3:377-82.