núcleo de ingeniería biomédica
facultades de medicina e ingeniería
universidad de la república

XVII SEMINARIO DE INGENIERIA BIOMÉDICA 2008

Óxido nítrico (NO) inhalado con fines terapéuticos: propuesta de integración de su generación y administración en un sistema único de uso clínico

Autor:
Ing. Roberto R. López Benito
E-mail: **bertonbrech2006@gmail.com**

Monografía vinculada a la conferencia brindada por el Dr. Gonzalo Solla (Anestesiología H.C) y el Ing.Alejandro Gabay (Injectmatic, S.A. Suiza):

"Desarrollo de un generador de óxido nítrico para uso terapéutico en medicina intensiva", el día 22 de abril de 2008.

Resumen

Teniendo en cuenta las características y propiedades que posee el óxido nítrico, las cuales posibilitan que se emplee como medicamento para tratamiento terapéutico, el siguiente trabajo destaca la posibilidad de obtención de un sistema autónomo de generación y administración vía inhalatoria, de dicho medicamento, mediante la integración de dos sistemas reales y clínicamente probados, dando como producto final un sistema de uso clínico mucho mas ventajoso y práctico contando con un mejor performance que los existentes hasta el momento.

Introducción:

Las patologías pulmonares tanto en recién nacidos como en adultos son un problema grave que ataca nuestra sociedad con mucha frecuencia cuyo tratamiento empleando oxido nítrico ha demostrado en la mayoría de los casos efectividad

El empleo de dicho gas en este tipo de tratamientos presupone un extremo cuidado y alto nivel de fiabilidad en el suministro de las dosis establecidas con fines terapéuticos, puesto que altas concentraciones pueden tener efectos tóxicos, así como reacciones alérgicas, etc.

Por tal motivo es cada vez más necesario lograr sistemas mucho más confiables, integrados y autónomos que impliquen la reducción de riesgos tanto para el paciente como el operario.

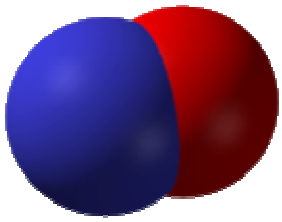
Objetivo:

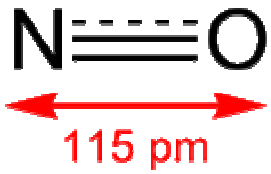
Proponer un diseño de los sistemas de administración de oxido nítrico mas simplificado, autónomo y de fácil operatividad que permita a los especialistas poder actuar con mucha más movilidad dentro del área de cuidados intensivos.

1. El óxido nítrico

El **óxido de nitrógeno (II)**, **óxido nítrico** o **monóxido de nitrógeno** (NO) es un gas incoloro y poco soluble en agua presente en pequeñas cantidades en los mamíferos. Está también extendido por el aire siendo producido en automóviles y plantas de energía. A altas temperaturas el nitrógeno (N_2) y el oxígeno (O_2) moleculares pueden combinarse para formar óxido nítrico, es una molécula altamente inestable en el aire ya que se oxida rápidamente en presencia de oxígeno convirtiéndose en dióxido de nitrógeno. Por esta razón se la considera, también como un radical libre, también puede puede convertirse en ácido nítrico (HNO3) produciendo así lluvia ácida, participa junto con el NO_2 en la depleción de la capa de ozono, en la baja atmósfera contribuyen al calentamiento global en la alta lo hacen al oscurecimiento global. {1}

El oxido de nitrógeno (NO) no debe confundirse con el óxido nitroso (N_2O), con el dióxido de nitrógeno (NO_2) o con cualquiera del resto de los óxidos de nitrógeno existentes.





Ref. {3}

Se le considera un agente tóxico.

Hasta hace poco más de una década, el NO era considerado simplemente un gas contaminante y degradante resultante de la combustión de los derivados del petróleo, que aparece en los gases de escape de los motores, por consiguiente un contaminante tóxico de la atmósfera, que causa la lluvia ácida y que destruye la capa de ozono. Su concentración atmosférica varía según el grado de polución ambiental, desde 10 partes por billón (ppb) en zonas poco contaminadas a 1,5 partes por millón (ppm) en zonas de intenso tránsito. {5}

Desde el descubrimiento de que el sistema nervioso producía óxido nítrico (NO), se ha identificado que es necesario para el adecuado funcionamiento de numerosos procesos como la memoria y el aprendizaje, la neurogénesis y la plasticidad sináptica, el control hormonal y la expresión rítmica circadiana{7}, corresponde a una molécula transmisora en los vasos sanguíneos, donde su formación continua por las células endoteliales, actúa sobre las células musculares subyacentes para mantener la vasodilatación y el flujo sanguíneo, el (NO) también participaba en la relajación del músculo liso del aparato digestivo, respiratorio y urogenital, relacionándose con disfunciones eréctiles, patologías cardíacas y crisis asmáticas.

Alteraciones en su producción pueden subyacer a los mecanismos de estrés oxidativo y excitotoxicidad desencadenantes de las enfermedades neurodegenerativas, etc. {7}

Debido a la presencia de un electrón extra en su molécula tiene una alta reactividad química (radical libre), presentando una elevada toxicidad y una vida media extremadamente corta en tejidos vivos (5-15 seg.).

El óxido nítrico (NO) es considerado por los biólogos como un elemento químico favorable, desde que se conoce de su producción en el organismo humano y animal, actualmente es reconocido como una de las moléculas de mayor relevancia biológica en mamíferos.

El NO sintetizado endógenamente actúa como molécula señalizadora de los sistemas cardiovascular y neurológico y ejerce
de mediador citotóxico del sistema inmunitario. Estas distintas acciones del NO hacen que esta molécula tenga un papel
relevante en la fisiopatología respiratoria.

2. Usos terapéuticos del óxido nítrico

La evolución del óxido nítrico inhalado como una terapia data de los años 80 y los esfuerzos de tres investigadores; Robert F. Furchgott, Louis Ignarro y Ferid Murad, quienes recibieron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1998. {13}

Actualmente la administración vía inhalatoria de (NO) para pacientes con determinadas patologías esta estrictamente regulada.

3. El óxido nítrico como medicamento:

El 1 de agosto de 2001, la Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida para toda la Unión Europea, del medicamento "INO-max" que contiene un 0,04% de óxido nítrico en nitrógeno, como "INOmax 400ppm mol/mol, gas para inhalación", presentado en cilindro de aluminio de 10 litros, como mezcla gaseosa comprimida de óxido nítrico (principio activo) diluido con nitrógeno (diluyente) que se administra a los pulmones mediante un sistema ventilador. {11}

INOmax 400 ppm contiene el principio activo, óxido nítrico, formulado a través de una serie de diluciones con Nitrógeno, y se sintetiza mediante un proceso continuo por la siguiente reacción:

$$2\ HNO3 + 3\ SO2 + 2\ H2O \rightarrow 2\ NO + 3\ H2SO4$$

Seguida de varios pasos de purificación para eliminar los productos resultantes y la humedad. El gas purificado es envasado en los cilindros de aluminio los cuales llevan una membrana sellada con una válvula de acero inoxidable específica para la utilización de NO puro.

El envase es identificado con código de color (lomo color aguamarina y cuerpo blanco), llenado a una **presión de 155 bares**, con válvula de presión positiva (residual) de acero inoxidable con una conexión específica para salida. Cada cilindro contiene **1535 litros** de gas bajo presión de 1 bar a 15 °C. La concentración del cilindro es de **400 ppm mol/mol** y el tiempo máximo de almacenamiento es de 2 años.

Es el primer fármaco vasodilatador pulmonar selectivo disponible y obtuvo la aprobación por la FDA en Diciembre de 1999.

Se administra al paciente a través de ventilación mecánica después de su dilución con mezcla de aire/oxígeno, los ventiladores y equipos de administración utilizados para la administración de INOmax deberán ser adecuados para administrar NO, con la autorización de comercialización de la CE (aprobados de acuerdo a la Directiva de Equipamientos Médicos) y también cumplir con los requerimientos de la CEN para administración de óxido nítrico.

4. Sistema de administración del óxido nítrico INOvent

Uno de los principales sistemas validados que cumplen con todas las norativas y regulaciones para la de administración de (NO), es el llamado INOvent.

INOvent es un instrumento completamente integrado utilizado para ayudar a administrar de manera segura el óxido nítrico en una terapia por inhalación, su sistema de distribución funciona junto con un respirador mecánico (o una máquina de anestesia) para suministrar una concentración constante de óxido nítrico, independientemente del ajuste o del modo del respirador. Mientras administra una dosis precisa de óxido nítrico, un completo dispositivo informático de alarma garantiza que la terapia se desarrolla de manera segura y fiable, mediante la vigilancia continua del NO, NO2 y O2. {17}

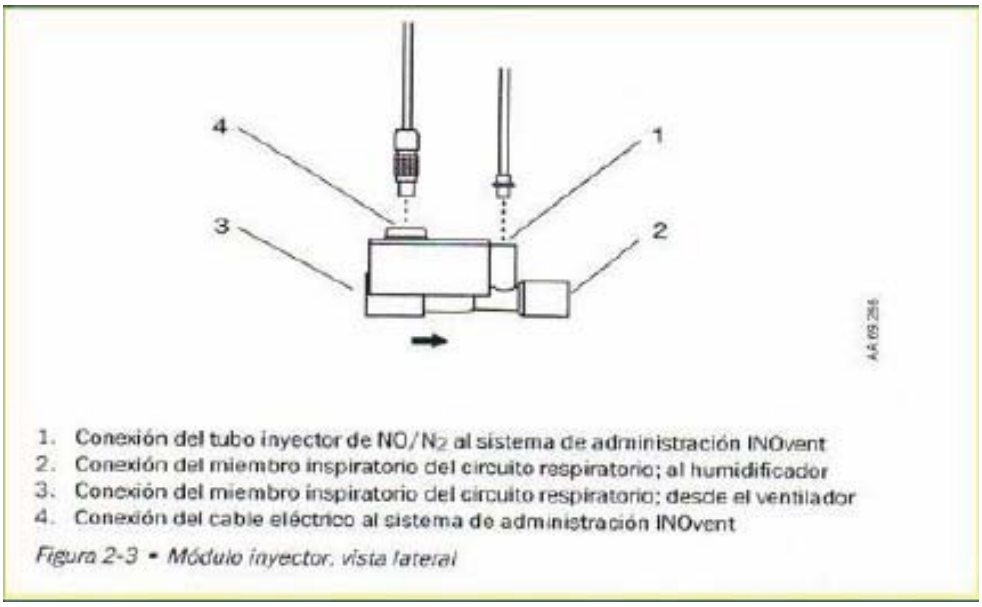
Para una conveniencia y una seguridad mejoradas, el diseño incorpora un método para administrar el óxido nítrico mediante un dispositivo de reanimación manual.

El suministro de (NO) lo logra mediante el empleo de un cilindro de INOmax que se le incorpora, de manera que el sistema administra la dosis pautada previamente por el usuario de manera automática.

Ref. {18}

La mezcla se logra con el inyector de (NO) en el circuito del ventilador mecánico donde la dosis se ajusta automáticamente a variaciones del flujo.

Ref. {18}



1. Conexión del tubo inyector de NO/N_2 al sistema de administración INOvent
2. Conexión del miembro inspiratorio del circuito respiratorio; al humidificador
3. Conexión del miembro inspiratorio del circuito respiratorio; desde el ventilador
4. Conexión del cable eléctrico al sistema de administración INOvent

Figura 2-3 • Módulo inyector, vista lateral

Ref. {18}

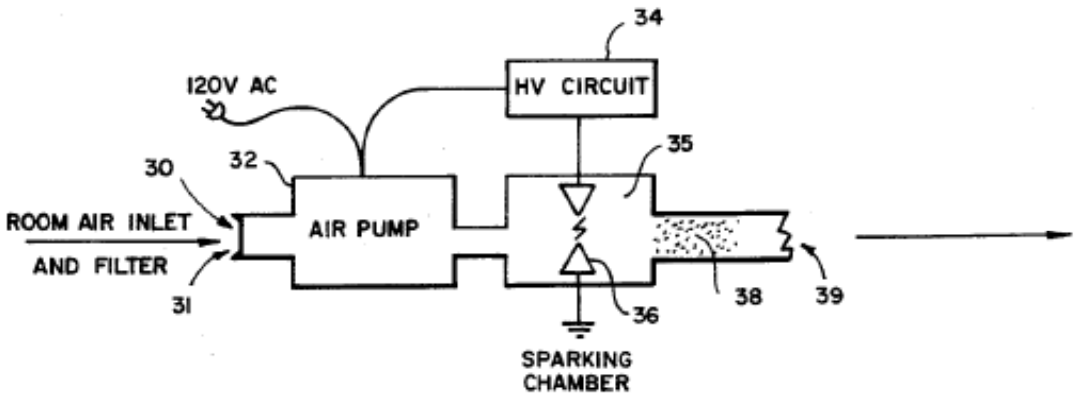
Pero como podemos observar este dispositivo de administración de (NO) no es totalmente autónomo porque depende de un suministro externo de "la materia prima", que son en este caso los cilindros de INOmax, los cuales, presentan determinados tipos de medidas de seguridad en cuanto a su manipulación, traslado y almacenamiento {2}.

5. Sistema de generación de óxido nítrico TAS Plus.

Existe un sistema de generación y administración de óxido nítrico cuya materia prima es el aire, este es el nombrado **TAS Plus.**

Ref. {19}

Su principio de funcionamiento básicamente consiste en hacer pasar aire al interior de una cámara de teflón, mediante una bomba, con un flujo de 35 L/min y a una presión de 0.3 bar, en el interior de cuya cámara se encuentran 2 electrodos entre los que se produce un arco eléctrico capas de elevar la temperatura del aire en el interior de la cavidad creando las condiciones satisfactorias para la formación de oxido nítrico:



Line voltage powered NO generator

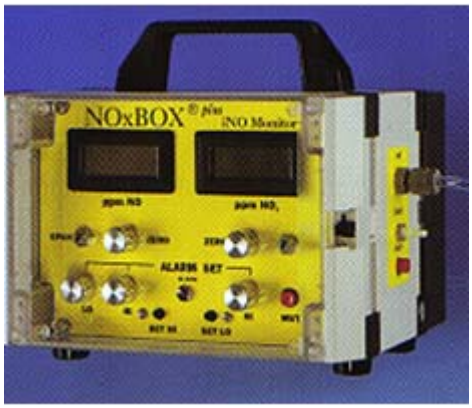
The General Hospital Corporation,
Boston, Mass.

Ref. {19}

Incorpora a la salida del sistema un filtro reductor para el NO2, el cual debe ser cambiado con cierta frecuencia.

Este sistema es capas de suministrar una concentración constante de (NO) para cada modificación de flujo y patrón respiratorio pero requiere ser ajustado manualmente.

El sistema tampoco es autónomo puesto que necesita de dispositivos de monitoreo de gases, aprobados para uso clínico, auxiliares para el control constante de las concentraciones de NO, NO2 y O2, como por ejemplo el NOxBOX:



Ref. {19}

El TAS Plus no logra un control automático para la regulación de la concentración de (NO) entregada al paciente en dependencia de los parámetros inspiratorios y de ventilación.

6. Integración de INOvent y TAS Plus

La integración de estos 2 sistemas en uno solo podría devenir en un sistema totalmente autónomo de producción y administración de (NO):

1. Cuya materia prima sería el aire, despojándose así de la necesidad de suministro de cilindros de INOmax y todas las medidas de seguridad que conllevan el almacenamiento y traslado de estos.

2. Posibilidad de uso continuo sin limitación de agotamiento de la materia prima

3. Posibilidad de empleo en distintos escenarios de urgencias médicas ya que su reducido peso y tamaño permitirán un fácil traslado.

4. Diseño mucho mas reducido en tamaño y peso que el INOvent, permitiendo un mayor desempeño de los especialistas dentro del área de cuidados intensivos.

5. Reducción de la presión de trabajo (1bar a 0.3bar) disminuyendo el ,escaso pero probable, riesgo ante una falla de un regulador de presión.

6. Disminución de los costos de tratamiento a largo plazo.

7. Posibilidad futura de inclusión de un ventilador mecánico en calidad de lograr una unidad de tratamiento pulmonar integrada y autónoma que emplee la misma interfase

Conclusiones

Logrando aprovechar al mismo tiempo las posibilidades que nos brindan estos 2 sistemas descritos anteriormente, podríamos lograr un dispositivo autónomo adaptable a ventiladores mecánicos certificados para administración de (NO), capaz de producir y administrar al mismo tiempo de manera automática y confiable dicho gas al circuito de ventilación del paciente, brindando además la posibilidad de poder implementar esta terapia en distintos escenarios con características especiales e incluso de contingencias .

Bibliografía:

http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/110837-Oxido_nitrico.pdf {1}

http://hiq.aga.com.co/International/Web/LG/CO/likelgspgco.nsf/repositorybyalias/pdf_msds_n/$file/Nitric%20Oxide.pdf {2}

http://es.wikipedia.org/wiki/NO {3}

http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-pediat/e-sp2006/e-sp06-5/em-sp065h.htm {4}

http://www.tdx.cesca.es/TESIS_UB/AVAILABLE/TDX-0524106-120225//ALG_TESIS.pdf {5}

http://www.rau.edu.uy/universidad/medicina/actas5/morales/nitrico.htm {6}

http://www.psicothema.com/pdf/3099.pdf {7}

http://indexmedico.com/publicaciones/indexmed_journal/edicion1/oxido_nitrico/dubravcic.htm {8}

http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75311999000400009&script=sci_arttext&tlng=es {9}

http://www.grupoaran.com/mrmUpdate/lecturaPDFfromXML.asp?IdArt=457585&TO=RVN&Eng=0 {10}

http://www.sefh.es/fh/2003/n1/9.pdf {11}

http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pident=13087921 {12}

http://www.lindetherapeutics.com.ar/international/web/lg/ar/likelglgtarnopro.nsf/docbyalias/healthnopro_therapies_inomax {13}

http://sefh.interguias.com/buscador/fichas.php?control=42&var_id=184 {14}

http://www.prematuros.cl/webenfermerianeonatal/marzo07/ONi.pdf {15}

http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/294/29405302.pdf {16}

http://www.gehealthcare.com/eues/respiratory-care/products/inovent-no-delivery-system/{17}

Administración inhalatoria de óxido nítrico en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente. {18}
Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile
Unidad de Neonatología.
Autor:
Mirian Faunes Perez Enfermera – Matrona

Desarrollo de un generador de óxido nítrico para uso terapéutico en medicina intensiva. {19}
Hospital de Clínicas Prof. Miguel Martell (Montevideo-Uruguay).
Dpto. Neonatología Básica
Autores:
Prof. Adj. Dr.Gonzalo Solla (Anestesiología HC).
Ing. Alejandro Gabay (Injectmatic, S.A. Suiza).

Anexos:

Curiosidades y apuntes de descubrimientos relacionados con el NO:

La combustión de un cigarrillo puede legar a liberar 1000 ppm de NO en 40 ml de humo.

Un déficit de NO, como ocurre por ejemplo al envejecer, puede conducir a desarrollar diabetes, hipertensión, infartos, úlceras de estómago o Alzheimer

El ejercicio físico desencadena una serie de reacciones en el organismo que lo convierten en la manera más importante de estimular la formación del óxido nítrico, una molécula tan pequeña que se difunde por las membranas celulares.

De la misma manera, las frutas y verduras, que tienen propiedades o agentes antioxidantes (vitaminas A, C, o E, y ponifenoles), protegen frente al estrés oxidativo. Sin embargo, una dieta rica en grasas estimula la formación de radicales libres y disminuye el óxido nítrico.

"Las células endoteliales cubren el interior de todos los vasos sanguíneos y son las principales productoras de óxido nítrico que, a su vez, se libera en la sangre y el resto de células. Cuando se hace ejercicio físico el corazón bombea más sangre al cuerpo, se estimula la formación de óxido nítrico en las arterias, y el flujo sanguíneo es más rápido. Este aumento del torrente sanguíneo ocurre porque el óxido nítrico es un vasodilatador. A vasos más dilatados, más sangre puede fluir. El óxido nítrico protege también las arterias de la formación de placas de ateroma

Los efectos beneficiosos de algunos fármacos como la nitroglicerina en la angina de pecho, se conocen desde 1867, pero recién ahora se ha establecido que actúa por la liberación de NO en la pared vascular, sustituyendo quizás un déficit endógeno de NO.

El NO ejerce también un papel importante en los mecanismos inmunes de defensa: los macrófagos, cuando ellos están activados, pueden sintetizar grandes cantidades de óxido nítrico, que se usa como una molécula asesina para destruir microorganismos.