

Respuesta aguda a la administración de óxido nítrico en niños

J. López-Herce Cid, E. Cueto Calvo, A. Carrillo Alvarez, P. Vázquez García, A. Bustinza Arriortúa, R. Moral Torrero

Resumen. *Objetivo.* Analizar la respuesta al tratamiento con óxido nítrico (NO) en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y/o la hipertensión pulmonar (HTP) en niños.

Pacientes y métodos. Se estudiaron de forma prospectiva 25 niños (14 niños y 11 niñas), de edades entre 15 días y 16 años, 17 diagnosticados de SDRA o enfermedad pulmonar hipoxémica, y 8 de HTP severa, 4 de ellos con enfermedad pulmonar hipoxémica asociada. Todos los pacientes presentaban hipoxemia severa y/o hipertensión pulmonar refractarias al tratamiento convencional. Se analizó la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, el índice de oxigenación (IO), y la relación entre la presión arterial pulmonar y la sistémica (PAP/PAS) antes y tras la administración de NO. Los pacientes recibieron NO inhalado en concentraciones entre 1,5 y 45 ppm.

Resultados. El NO mejoró la oxigenación aumentando la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ > 15% en un 84% de los pacientes. En los pacientes que mejoraron, la PaO_2 aumentó de $87,4 \pm 57,7$ mmHg a $133,6 \pm 60,1$ mmHg ($p < 0,001$), la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de $95,4 \pm 60,9$ a $157,5 \pm 86,8$ ($p < 0,0001$), y el índice de oxigenación disminuyó de $25,6 \pm 15,6$ a $17 \pm 12,4$. La relación entre la PAP/PAS disminuyó > 15% en un 66,6% de los pacientes desde un $59,9 \pm 24,5\%$ a un $42,6 \pm 14,1\%$ ($p = 0,01$).

Conclusiones. El NO administrado mediante inhalación mejora la oxigenación y disminuye la hipertensión pulmonar en un elevado porcentaje de niños con SDRA y/o HTP severa.

An Esp Pediatr 1997;46:581-586.

Palabras clave: Óxido nítrico; Síndrome de dificultad respiratoria aguda; Hipertensión pulmonar; Cuidados intensivos.

Results: NO improved oxygenation, increasing by greater than 15% the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio in 84% of the patients. In those patients which improved, PaO_2 increased from 87.4 ± 57.7 mmHg to 133.6 ± 60.1 mmHg ($p < 0.001$), the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio from 95.4 ± 60.9 to 157.5 ± 86.8 ($p < 0.0001$) and the oxygenation index diminished from 25.6 ± 15.6 to 17 ± 12.4 . The PAP/SAP ratio diminished by greater than 15% in 66% of the patients, decreasing from $59.9 \pm 24.5\%$ to $42.6 \pm 14.1\%$ ($p=0.01$).

Conclusions: Inhaled NO improved oxygenation and decreased pulmonary hypertension in an important number of children with ARDS and/or PHT.

Key words: Nitric oxide. Acute respiratory distress syndrome. Pulmonary hypertension. Critical care.

ACUTE EFFECTS OF INHALED NITRIC OXIDE IN CHILDREN

Abstract. *Objective:* The objective of this study was to analyze the therapeutic response to inhaled nitric oxide (NO) in children with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and/or pulmonary hypertension (PHT).

Patients and methods: We studied prospectively 25 children, 14 boys and 11 girls, between 15 days and 16 years of age. Seventeen patients were diagnosed with ARDS and 8 with PHT, four of which had secondary ARDS. All patients presented hypoxemia and/or PHT refractory to conventional therapy. We analyzed the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, oxygenation index and mean pulmonary arterial pressure (mPAP)/mean systemic arterial pressure (mSAP) before and after treatment with inhaled nitric oxide. Patients were treated with inhaled NO at 1.5 to 45 ppm between 45 minutes to 47 days.

Introducción

Desde que en el año 1987 se descubrió que el óxido nítrico (ON) era el factor endotelial de vasodilatación⁽¹⁾ se ha demostrado que esta pequeña molécula juega un importante papel en múltiples procesos fisiológicos, siendo fundamental en la regulación del flujo sanguíneo tisular⁽²⁻⁴⁾.

En la circulación pulmonar el NO es el principal vasodilatador endógeno y actúa junto a los factores de vasoconstricción (endotelinas) regulando el flujo sanguíneo y la presión arterial pulmonar (PAP)⁽⁵⁾. El NO tiene unas características que le hacen muy atractivo para el tratamiento de los pacientes con hipertensión pulmonar (HTP): es el vasodilatador pulmonar fisiológico; es un gas que se puede administrar fácilmente por inhalación; tanto el inicio como la desaparición de su efecto son muy rápidos, ya que su vida media es de unos pocos segundos, lo que permite regular fácilmente su efecto terapéutico; la disminución de la PAP es proporcional al grado de hipertensión pulmonar (HTP) previa; posee una potencia vasodilatadora similar o superior a la de los vasodilatadores intravenosos más potentes; y sobre todo, su efecto es selectivo sobre la circulación pulmonar, sin producir vasodilatación sistémica, ya que se metaboliza inmediatamente al llegar a la circulación mediante su unión a la hemoglobina⁽⁶⁾. Desde el año 1991 diversos estudios tanto en pacientes pediátricos como en adultos han demostrado la utilidad terapéutica del NO en la HTP de diversas etiologías⁽⁷⁻¹²⁾.

En 1993 Rossaint y cols. publicaron que la administración de concentraciones bajas de NO mejoraba la oxigenación de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)⁽¹³⁻¹⁵⁾. En el SDRA el daño pulmonar no es homogéneo

Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid.

Correspondencia: Jesús López-Herce. C/ Puenteceures 1.B, 1º B. 28029 Madrid.

Recibido: Junio 1996

Aceptado: Octubre 1996

Tabla I Características clínicas de los pacientes

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Patología de base
1	22 m	V	SDRA	Bronconeumonía
2	1 m	V	SDRA	Bronquiolitis
3	8 a	M	SDRA	SIDA. Neumonía <i>Neumocistis</i>
4	8 m	V	HTP + SDRA	CIV. Síndrome de West
5	14 m	V	HTP	CIV
6	16 a	V	SDRA	Bronconeumonía. E. Duchenne
7	8 a	V	SDRA	SIDA. Neumonía <i>Neumocistis</i>
8	7 m	M	SDRA	SIDA. Parada cardíaca
9	17 m	V	HTP + SDRA	CIV
10	4 m	V	SDRA	CoAo + D-TGV + CIV
11	11 m	V	HTP + SDRA	Canal aurículo-ventricular
12	2 m	M	HTP	D-TGV + CIV + Banding
13	8 a	M	SDRA	Politraumatismo
14	14 a	M	SDRA	Politraumatismo
15	5 m	V	HTP	CIV
16	10 a	M	SDRA	Sepsis. Enf. Crohn
17	15 d	V	SDRA	DVPA
18	4 m	V	HTP + SDRA	Canal aurículo-ventricular
19	3 m	M	SDRA	Canal aurículo-ventricular
20	3 m	M	SDRA	Trasplante cardíaco
21	14 a	V	SDRA	Bronconeumonía. T. Renal
22	14 m	M	SDRA	Tetralogía de Fallot
23	9 a	V	HTP	Rechazo trasplante cardíaco
24	4 m	M	SDRA	Sepsis <i>Pseudomonas</i>
25	17 m	M	SDRA	Tetralogía de Fallot

CIV: Comunicación interventricular. DVPA: Drenaje venoso pulmonar anómalo. TGV: Transposición grandes vasos. CoAo: Coartación de aorta.

y coexisten unas zonas de alveolos bien ventilados con otras no ventiladas debido a atelectasias y alveolos ocupados de líquido y detritus celulares^(16,17). El NO administrado por inhalación en los pacientes con SDRA sólo llega a los alveolos bien ventilados y allí produce una vasodilatación de las arterias que los irrigan, redistribuyendo el flujo sanguíneo pulmonar desde las áreas dañadas no ventiladas a las áreas sanas bien ventiladas. Esta redistribución del flujo sanguíneo disminuye el cortocircuito intrapulmonar y mejora la oxigenación. Los resultados de este trabajo inicial han sido confirmados en estudios posteriores en pacientes adultos (18-22) y niños (23-25) con SDRA y enfermedad pulmonar hipóxica.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido analizar prospectivamente el efecto agudo de la administración de NO inhalado en una serie de 25 niños críticamente enfermos con SDRA o enfermedad pulmonar aguda, y/o hipertensión pulmonar en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Pacientes y métodos

Entre octubre de 1993 y marzo de 1996, recibieron tratamiento con óxido nítrico inhalado 25 niños, 14 niños y 11 niñas, de edades comprendidas entre 1 mes y 16 años. Diecisiete pacientes presentaban un síndrome de dificultad respiratoria agu-

da (SDRA) o enfermedad pulmonar aguda hipoxémica y 8 niños, una hipertensión pulmonar severa (HTP), 7 en el postoperatorio de cirugía cardiovascular y uno con HTP asociada a insuficiencia ventricular izquierda refractaria secundaria a rechazo de trasplante cardíaco. La **tabla I** resume los diagnósticos y características clínicas de los 25 pacientes.

Los pacientes diagnosticados de SDRA presentaban características clínicas, analíticas y radiológicas compatibles con un SDRA según los criterios del Consenso Europeo-Americano⁽¹⁶⁾ e hipoxemia severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 150). La puntuación de gravedad del SDRA según la escala de Murray fue de $3 \pm 0,4$ (rango: 2,5 a 4)⁽²⁶⁾. En los pacientes con SDRA se ventiló a los niños con modalidades de ventilación por presión (presión controlada, ventilación mandatoria intermitente sincronizada por presión (sIMV-P), o volumen controlado regulado por presión, con el menor pico de presión y FiO_2 posible, variando la PEEP y la relación inspiración:expiración (I:E) para alcanzar la mejor oxigenación, teniendo como objetivo mantener una PaO_2 superior a 55-60 mmHg y una saturación de $\text{O}_2 > 90\%$, permitiendo una hipercapnia progresiva hasta PaCO_2 de 75 a 90 mmHg, siempre que el pH fuera superior a 7,15-7,20. Todos los pacientes con hipertensión pulmonar habían sido tratados previamente con sedación y relajación, alcalosis mediante hiperventilación (venti-

lación en presión controlada a seis pacientes y volumen controlado en un paciente) y/o administración de bicarbonato para alcanzar un pH entre 7,45 y 7,50, FiO_2 de 1, y vasodilatadores pulmonares (milrinona, prostaglandina E1 y/o prostaciclina), sin demostrar mejoría. Se intentó mantener PaO_2 de 90 a 100 mmHg con el menor pico de presión posible, evitando la utilización de niveles elevados de PEEP, salvo en los casos en que se asociara SDRA.

En todos los pacientes se utilizó el óxido nítrico inhalado como terapéutica de rescate cuando el resto de los tratamientos habían fracasado, previo consentimiento informado de los padres.

La administración del óxido nítrico se realizó con bombonas de óxido nítrico disuelto en nitrógeno, concentraciones de 200, 350 ó 400 ppm (Argón) o (Vadinal, Airliquide) a través de un caudalímetro de alta precisión con capacidad para regulación entre 0,1 y 1,5 l/min. El óxido nítrico se conectó al asa inspiratoria del circuito del respirador a unos 20-25 cm de la conexión al tubo endotraqueal con una válvula unidireccional. Tres pacientes fueron ventilados con respirador de flujo continuo y el resto con respiradores volumétricos. Se realizó medición continua de la concentración de NO y NO_2 en el circuito respiratorio en la conexión en «y» al tubo endotraqueal o inmediatamente después de la misma, mediante aparato de electroquímica (NOxBox , Airliquide). En los primeros 8 pacientes no se pudo monitorizar la concentración de NO y NO_2 al no disponer de aparataje, realizándose el cálculo de la concentración de NO administrado mediante la aplicación de fórmulas teóricas⁽²¹⁾. Se realizó la determinación de metahemoglobinemia en sangre arterial mediante cooximetría inicialmente cada 6 horas y posteriormente cada 24 horas mientras duró la administración de óxido nítrico.

Todos los pacientes tenían monitorizada de forma continua la presión arterial mediante catéter intraarterial, la presión venosa central, y la saturación transcutánea de la hemoglobina mediante pulsioximetría. En 12 pacientes se monitorizó la presión arterial pulmonar o la presión del ventrículo derecho mediante catéter de Swan-Ganz colocado en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y en tres, la presión arterial pulmonar mediante catéter de presión insertado por punción directa durante la cirugía. De forma prospectiva se recogieron los datos de la gasometría arterial, frecuencia cardíaca, tensión arterial, presión arterial pulmonar, asistencia respiratoria, concentraciones de NO y NO_2 y niveles de metahemoglobinemia, antes de la administración del NO, a los 30 min, 1, 2, 4 y 6 horas de su inicio y posteriormente al menos cada 24 horas mientras duró la administración del NO. Se intentó no modificar la asistencia respiratoria de los pacientes durante las primeras horas de administración del NO salvo que la situación clínica lo requiriera para comprobar más claramente el efecto del NO.

La administración de NO se inició a una concentración entre 2 y 5 ppm subiendo cada 15-30 minutos a 10, 15, 20, 30 y 40 ppm, hasta comprobar con qué concentración se alcanzaba la mejor oxigenación y/o disminución de la presión pulmonar.

Analizamos la respuesta al óxido nítrico de los parámetros

de oxigenación, PaO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e índice de oxigenación (presión media en la vía aérea $\times \text{FiO}_2/\text{PaO}_2$), y de las presiones pulmonares, presión arterial pulmonar media (PAP) y relación entre presión arterial pulmonar y presión arterial sistémica (PAP/PAS). Definimos una mejoría significativa en la oxigenación como el aumento en la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 15\%$ y una mejoría significativa en la HTP como la disminución de la relación presión arterial pulmonar/presión arterial sistémica (PAP/PAS) mayor de un 15%. Como hemos señalado, solamente 12 pacientes, 5 niños con SDRA y 7 con HTP, tuvieron monitorizada la presión arterial pulmonar durante la administración de óxido nítrico. En un lactante (paciente nº 12) con cardiopatía cianógena y crisis muy severas de HTP que habían requerido hiperventilación manual, reanimación cardiopulmonar y administración de adrenalina, no se pudo colocar un catéter en la arteria pulmonar y la respuesta a la administración del NO se analizó sólo como la reducción de las crisis de HTP y la posibilidad de retirada de la ventilación mecánica.

Se realizó estudio estadístico de los resultados con los módulos 3D y 6D del programa BMDP. La comparación de los parámetros antes y después de administrar óxido nítrico se realizó mediante la «t» de Student para datos apareados y el test no paramétrico de Wilcoxon. La comparación de los incrementos de los parámetros entre dos grupos de pacientes se realizó mediante «t» para dos grupos (con y sin asunción de la igualdad de varianzas). La igualdad de las varianzas de los grupos se evaluó mediante el test de Levene, aplicándose la prueba de suma de rangos de Mann-Whitney. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Oxigenación y ventilación

Tras la administración del NO la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no mejoró en tres pacientes y en otro sólo lo hizo un 11%. En el resto de los pacientes la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mejoró $> 15\%$. El inicio de la mejoría en la oxigenación medido por el aumento de la saturación transcutánea en los pacientes que respondieron fue muy rápido (entre el minuto y los 10 minutos). Al analizar los 25 pacientes globalmente la PaO_2 mejoró; de $86,8 \pm 53,9$ mmHg a $123 \pm 59,6$ mmHg ($p = 0,001$), la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de $105,2 \pm 81,4$ a $151 \pm 85,6$ ($p < 0,001$) y el índice de oxigenación, de $25,1 \pm 15,5$ a $17,9 \pm 12,7$ ($p < 0,001$). La PaCO_2 disminuyó ligeramente de $39,4 \pm 10,9$ mmHg a $36,5 \pm 12,6$ ($p = 0,04$). En los tres pacientes en los que la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no mejoró, el óxido nítrico fue retirado tras 45 a 60 minutos de administración (pacientes núms. 2, 3 y 23).

En los pacientes que respondieron al NO la PaO_2 aumentó de $87,4 \pm 57,7$ mmHg a $133,6 \pm 60,1$ mmHg ($p < 0,001$), la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de $95,4 \pm 60,9$ a $157,5 \pm 86,8$ ($p < 0,0001$), y el índice de oxigenación disminuyó de $25,6 \pm 15,6$ a $17 \pm 12,4$ ($p < 0,0001$) (Tabla II).

Presión arterial pulmonar

Once de los 12 pacientes en que se monitorizó la PAP o la

Tabla II Respuesta al óxido nítrico de los pacientes que mejoraron la oxigenación

Nº	Grupo diagnóstico	PaO ₂ /FiO ₂ previa	PaO ₂ /FiO ₂ con NO	I.O. previo	I.O. con NO
1	SDRA	71	95	37	29
4	HTP	62	88	40	29
5	HTP	92	233	9	4
6	SDRA	71	95	28	22
7	SDRA	82	100	31	28
9	HTP	93	201	15	7
10	SDRA	61	166	32	12
11	HTP	157	293	6	3
13	SDRA	54	73	65	48
14	SDRA	56	78	48	35
15	HTP	145	207	6	4
16	SDRA	67	86	36	27
17	SDRA	56	81	32	22
18	HTP	321	374	3	2
19	SDRA	68	187	29	10
20	SDRA	66	166	26	9
21	SDRA	137	298	14	6
22	SDRA	95	111	18	15
24	SDRA	78	98	15	13
25	SDRA	76	121	22	14

I.O.: Índice de Oxigenación. HTP: Hipertensión pulmonar. SDRA: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda.

PVD presentaban una PAP > 40% de la PAS. Sólo un niño con SDRA presentó una PAP/PAS de 22%.

La relación entre la presión arterial pulmonar y la presión arterial sistémica no disminuyó en dos pacientes (uno con HTP y otro con SDRA sin elevación de la PAP basal). En otros dos niños con HTP, uno de ellos con SDRA asociada, la disminución de la relación PAP/PAS tras administración de NO disminuyó pero menos de un 15%. En los restantes 8 pacientes, el 72,7% de los niños con HTP > 40%, la administración de NO disminuyó la relación PAP/PAS más de un 15%. En los pacientes respondedores al NO la relación de la PAR/PAP disminuyó de $59,9 \pm 24,5$ a $42,6 \pm 14,1$ ($p < 0,01$). En el paciente número 12 en el que no se pudo monitorizar la PAP las crisis clínicas de HTP desaparecieron tras la administración de NO permitiendo una rápida retirada de la asistencia respiratoria.

Comparación entre los pacientes con SDRA e HTP

Los niños con SDRA requerían una asistencia respiratoria mayor que los niños con HTP con pico de presión, PEEP, presión media en la vía aérea, FiO₂ y relación I:E significativamente mayores que los niños con HTP ($p < 0,01$) (Fig. 1). Los pacientes con SDRA presentaban una PaO₂ inicial de $70,4 \pm 13,5$ mmHg, una PaO₂/FiO₂ inicial de $74,9 \pm 21,3$ que eran significativamente más bajas ($p < 0,01$) que las de los niños con HTP (PaO₂ de $126,7 \pm 89,6$ mmHg y PaO₂/FiO₂ de $178,8 \pm 123,6$)

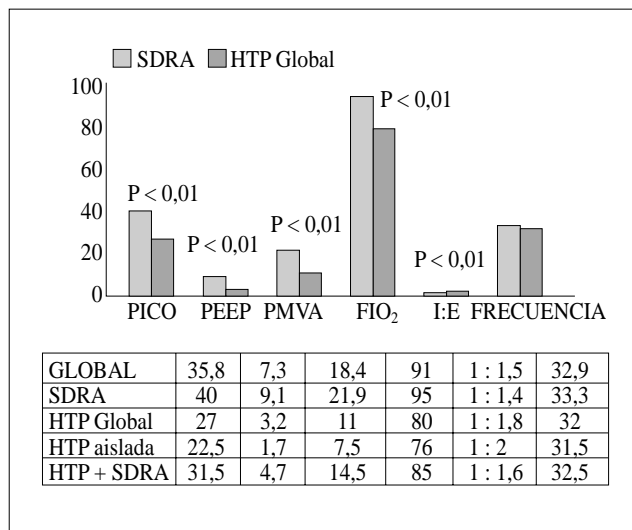


Figura 1. Comparación de la asistencia respiratoria en los pacientes con SDRA y los pacientes con HTP (PMVA: Presión media en la vía aérea).

($p < 0,01$). El índice de oxigenación de los niños con SDRA era significativamente más elevado ($30,8 \pm 12,9$) que el de los niños con HTP ($11,5 \pm 13,3$) ($p < 0,01$). Los niños con HTP presentaban una relación PAP/PAS más alta ($61 \pm 19,5\%$) que los niños con SDRA ($46 \pm 24\%$) ($p < 0,01$). En respuesta al NO mejoraron la oxigenación (aumento de la PaO₂/FiO₂ > 15%) un 82% de los niños con SDRA y un 85% de los niños con HTP. No existieron diferencias significativas en los porcentajes de mejoría de la PaO₂, PaO₂/FiO₂, índice de oxigenación ni PAP/PAS entre los pacientes con SDRA y los pacientes con HTP (Fig. 2).

La mejor oxigenación se alcanzó en los niños con SDRA con una concentración de NO de $7,4 \pm 4,1$ ppm (rango: 2-15 ppm). La mejor oxigenación y descenso de la PAP se consiguió en los niños con HTP con una concentración de NO de $11,6 \pm 6$ (rango: 5-20 ppm) excepto un paciente con HTP severa refractaria que precisó concentraciones de hasta 40 ppm.

Discusión

Nuestros resultados demuestran que el óxido nítrico aumenta la oxigenación en los niños con SDRA y/o HTP, aunque en la mayoría de ellos la mejoría es moderada. El porcentaje de respuesta al NO varía mucho según los autores, dependiendo del tipo de pacientes incluidos en el estudio y de los criterios de mejoría utilizados por cada uno de los autores.

En los niños con SDRA la administración de óxido nítrico inhalado mejora significativamente la oxigenación. La mejoría en la oxigenación aparece rápidamente, generalmente en pocos minutos, es reproducible y se mantiene sin modificaciones a lo largo de toda la administración. De acuerdo al protocolo utilizado, nosotros aumentamos progresivamente la concentración de NO hasta un máximo de 40-45 ppm para determinar en cada paciente la concentración de óxido nítrico que producía la mejor oxigenación. En los pacientes con SDRA la mejor oxigenación

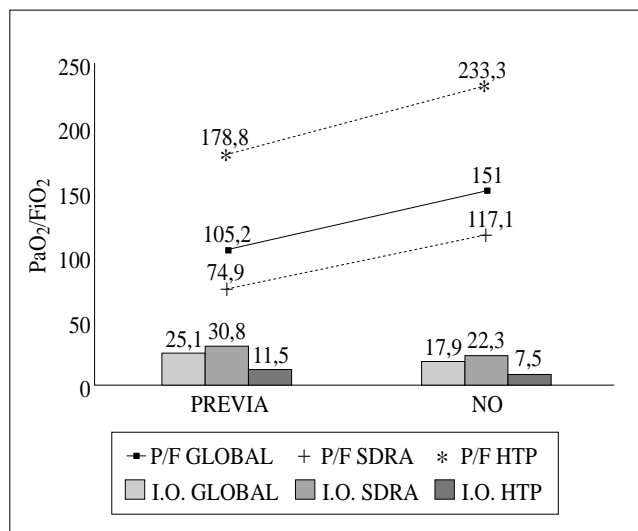


Figura 2. Mejoría de la PaO₂/FiO₂ y del índice de oxigenación en el grupo total de pacientes, en los niños con HTP y en los niños con SDRA.

se alcanzó con concentraciones de NO de $7,4 \pm 4$ ppm. Concentraciones superiores no lograron mejorar la oxigenación y en algunos pacientes se produjo incluso un descenso de la PaO₂. Nuestros resultados coinciden con los publicados por Gerlach en adultos que refieren que la mejoría en la oxigenación se inicia con concentraciones de NO tan bajas como de 100 ppb, alcanzándose la mejor oxigenación con concentraciones entre 1 y 10 ppm^(14,15). La mayoría de estudios posteriores en adultos con SDRA utilizan concentraciones entre 2 y 20 ppm⁽²⁰⁻²²⁾. En niños, Day, en un trabajo recientemente publicado, con una serie de 19 pacientes, tampoco encontró diferencias en la oxigenación cuando comparó concentraciones de NO de 11 y 60 ppm⁽²⁵⁾.

Con respecto a los pacientes con HTP, la administración de óxido nítrico produjo un descenso rápido de la PAP/PAS con mejoría simultánea de la oxigenación. En un paciente sólo se pudo valorar el efecto del NO por la disminución en el número de crisis de HTP clínica. Los estudios iniciales en pacientes con hipertensión pulmonar utilizaron dosis elevadas de NO (entre 40 y 80 ppm)^(27,28). Trabajos posteriores han demostrado que la disminución de la presión arterial pulmonar se puede conseguir generalmente con concentraciones inferiores a 20 ppm^(7-9,29), lo que coincide con nuestra experiencia. Sólo en algunos momentos elevaciones agudas de la PAP fue necesario administrar transitoriamente concentraciones superiores a 20 ppm.

Gerlach demostró que en adultos con SDRA e HTP, la oxigenación mejoraba con concentraciones de NO entre 0,1 y 10 ppm, mientras que para disminuir la presión arterial pulmonar eran necesarias concentraciones entre 5 y 20 ppm⁽¹⁵⁾. En niños no hemos encontrado otros trabajos que comparen la eficacia del NO entre niños con SDRA y con HTP. En nuestro estudio la concentración de NO necesaria para disminuir la PAP en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar fue ligeramente superior (11,6 ppm) a la necesaria para mejorar la oxigenación

en los niños con SDRA (7,4 ppm). La mejoría en la oxigenación (medida como el aumento en la PaO₂/FiO₂ y disminución del índice de oxigenación) fue similar en los niños con SDRA y los niños con HTP, a pesar de que los pacientes con SDRA presentaban una PaO₂/FiO₂ significativamente mayor y un índice de oxigenación inferior. Aunque de nuestra experiencia no podemos sacar conclusiones definitivas, pensamos que en ambos tipos de pacientes se puede iniciar el tratamiento con concentración de NO similar, teniendo en cuenta que los pacientes con HTP pueden precisar aumentos transitorios de la concentración de NO durante las crisis severas de HTP.

Una de las ventajas del NO es la rapidez de su efecto, lo que permite demostrar claramente su eficacia y comprobar los resultados de las diversas concentraciones. Nosotros retiramos el NO a los pacientes en los que tras alcanzar la dosis máxima no hemos encontrado ninguna mejoría en la oxigenación ni en la PAP. Recientemente se ha descrito que algunos pacientes presentan mejoría retardada al NO⁽³¹⁾, por lo que quizá debería continuarse la administración de NO al menos durante 24 horas para comprobar verdaderamente su eficacia.

Concluimos que el óxido nítrico inhalado es un tratamiento útil para mejorar la oxigenación y disminuir la presión arterial pulmonar en niños críticamente enfermos con SDRA y/o hipertensión arterial pulmonar severa. La mayoría de los pacientes mejoran con concentraciones bajas entre 2 y 20 ppm, aunque son necesarios estudios más amplios para establecer con precisión la concentración de óxido nítrico más efectiva en cada patología.

Agradecimientos

A las enfermeras de la Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos por su colaboración en la realización del estudio y su encomiable dedicación en el tratamiento de los pacientes. Al Dr. Pedro Cuesta Alvaro, del Centro de Proceso de Datos de la Universidad Complutense de Madrid, por la realización del estudio estadístico.

Bibliografía

- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; **327**:524-526.
- Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; **329**:2002-2012.
- Lowestein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; **120**:227-237.
- López-Herce J, Carrillo A, Alcaraz A. Óxido nítrico: Alteraciones en patología humana y utilidad terapéutica en el tratamiento de la enfermedad pulmonar en la infancia. *An Esp Pediatr* 1994; **41**:293-308.
- Barnes PJ, Belsivi MG. Nitric oxide and lung disease. *Thorax* 1993; **48**:1034-1043.
- Rimar S, Gillis CN. Selective pulmonary vasodilatation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. *Circulation* 1993; **88**:2884-2887.
- Kinsella JP, Neish SR, Ivy DD, Shaffer E, Abman SH. Clinical res-

- ponses to prolonged treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with low doses of inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 1993; **123**:103-108.
- 8 Miller OI, Celermajer DS, Deanfiel JE, Macrae DJ. Very-low-dose inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator after operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; **108**:487-494.
 - 9 Alcaraz A, López-Herce J, De Lucas N, Carrillo A, Sancho L, Seriñá C. Utilización del óxido nítrico inhalado en la infancia: experiencia inicial. *Acta Ped Esp* 1995; **53**:632-638.
 - 10 Leveque C, Hamza J, Berg A, Barbotin-Larrieu F, Laquenie G, Goutail-Flaud F, Coutourier C, Egu J-F, Mekouar R, Saint-Maurice C. Successful repair of a severe left congenital diaphragmatic hernia during continuous inhalation of nitric oxide. *Anesthesiology* 1994; **80**:1171-1175.
 - 11 Sitbon O, Brenot F, Denjean A, Bergeron A, Parent F, Azarian R, Hervé P, Raffestin B, Simonneau G. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**:384-389.
 - 12 Müller W, Kachel W, Lasch P, Varnholt V, König SA. Inhaled nitric oxide for avoidance of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Intensive Care Med* 1996; **22**:71-76.
 - 13 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.
 - 14 Gerlach H, Pappert O, Lewandoski K, Rossaint R, Falke KJ. Long-term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvements of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1993; **19**:443-449.
 - 15 Gerlach H, Rossaint R, Pappert A, Falke KJ. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993; **23**:499-502.
 - 16 Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R, The Consensus Committee. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994; **20**:225-232.
 - 17 Paulson Th E, Spear RM, Peterson BM. New concepts in the treatment of children with acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1995; **127**:163-175.
 - 18 Zapol WM. Minidose inhaled nitric oxide: less is better. *Intensive Care Med* 1993; **19**:433-434.
 - 19 Puybasset L, Stewart Th, Rouby J-J, Cluzel Ph D, Mourgeon E, Belin M-F, Arthaud M, Landaut C, Viars P. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1994; **80**:1254-1267.
 - 20 Cioffi WG, Ogura H. Inhaled nitric oxide in acute lung disease. *New Horizons* 1995; **3**:73-85.
 - 21 Wysocki M, Delclaux C, Roupie E, Langeron O, Liu N, Herman B, Lemaire F, Brochard L. Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenous almirine bismesylate in the adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1994; **20**:254-259.
 - 22 Puybasset L, Rouby J-J, Mourgeon E, Cluzel P, Souhil Z, Law-Koune J-D, Stewart TH, Devilliers C, Lu Q, Roche S, Kalfon P, Vicaute E, Viars P. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**:318-328.
 - 23 Abman SH, Griebel JL, Parker DK, Schmidt JM, Swanton D, Kinsella JP. Acute effects of inhaled nitric oxide in children with severe hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1994; **124**:881-888.
 - 24 Finer NN, Etches PC, Kamstra B, Tierney AJ, Peliowsky A, Ryan CA. Inhaled nitric oxide in infants referred for extracorporeal membrane oxygenation: dose response. *J Pediatr* 1994; **124**:302-308.
 - 25 Day RW, Guarín M, Lynch JM, Vernon DD, Dean JM. Inhaled nitric oxide in children with severe lung disease: Results of acute and prolonged therapy with two concentrations. *Crit Care Med* 1996; **24**:215-221.
 - 26 Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**:720-723.
 - 27 Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; **338**:1173-1174.
 - 28 Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman AH. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; **340**:819-820.
 - 29 Kinsella JP, Abman SH. Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1995; **126**:853-864.
 - 30 Turbow R, Waffarn F, Yang L, Sills J, Hallman M. Variable oxygenation response to inhaled nitric oxide in severe persistent hypertension of the newborn. *Acta Paediatr* 1995; **84**:1305-1308.