

Tratamiento con óxido nítrico en niños: Evolución clínica, toxicidad y factores que influyen en la respuesta

J. López-Herce Cid, A. Sánchez Galindo, A. Carrillo Alvarez, L. Sancho Pérez, C. Serriña Ramírez, P. Cuesta Alvaro¹

Resumen. *Objetivo.* Analizar la evolución clínica, toxicidad aguda y factores que influyen en la respuesta al tratamiento con óxido nítrico (NO) en niños.

Pacientes y métodos. Se estudiaron prospectivamente 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 hipertensión pulmonar (HTP) severa. Todos los pacientes presentaban hipoxemia severa y/o hipertensión pulmonar refractarias al tratamiento convencional, y fueron tratados con NO inhalado (1,5 a 45 ppm) durante un tiempo de 45 minutos a 47 días. Se analizaron los factores que pudieran influir en la respuesta al óxido nítrico, así como los efectos secundarios, la morbilidad y mortalidad.

Resultados. El efecto del NO sobre la oxigenación y la presión arterial pulmonar se mantuvo inalterado a lo largo de la evolución, sin existir taquifilaxia. No se observaron efectos secundarios atribuibles al NO, manteniéndose la concentración de NO₂ < 2 ppm y la metahemoglobinemia < 3,5%. Ninguno de los factores analizados (edad, sexo, diagnóstico, infección, PaO₂/FiO₂ previa, índice de oxigenación previo, presión arterial pulmonar previa), pudo predecir la respuesta clínica al NO. Sobrevivieron 12 pacientes (48%) (9 de los niños con SDRA -53%- y 3 -38%- con HTP). Sobrevivieron 11 de los 21 niños que respondieron al NO (52%) y uno de los 4 que no respondieron (25%).

Conclusiones. La administración prolongada de óxido nítrico a dosis bajas mantiene su efecto sobre la oxigenación y la presión arterial pulmonar, sin efectos secundarios a corto plazo. No se ha encontrado ningún factor que pueda predecir la respuesta clínica al óxido nítrico.

An Esp Pediatr 1997;46:542-548.

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

NITRIC OXIDE TREATMENT IN CHILDREN: CLINICAL EVOLUTION, TOXICITY AND FACTORS INFLUENCING ITS EFFECTS

Abstract. *Objective:* The purpose of this study was to analyze the clinical evolution, acute toxicity and factors which influence the response to nitric oxide treatment in children.

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. All patients

presented hypoxemia and/or PHT refractory to conventional therapy and were treated with inhaled NO (1.5 to 45 ppm) between 45 minutes to 47 days. We studied the secondary effects, morbidity and mortality, and analyzed the relationship between NO effects and age, sex, diagnosis, infection, previous PaO₂/FiO₂ ratio, previous oxygenation index and previous mean pulmonary arterial pressure (mPAP)/mean systemic arterial pressure (mSAP).

Results: The effect of NO was maintained during the time of administration without tachyphylaxis. There were no secondary effects of NO administration. NO₂ was always < 2 ppm and metahemoglobinemia was below 3.5%. There was no relationship between the effect of NO and the rest of the factors analyzed. Twelve patients (48%) survived, 9 of the children with ARDS (53%) and 3 of the children with PHT (38%). Eleven of the 21 patients who improved with NO treatment survived (52%), as did 1 of the 4 patients who did not improve (25%).

Conclusions: Prolonged administration of inhaled NO at low concentrations maintains the improvement of oxygenation and pulmonary hypertension without acute secondary effects. We have not found factors that could predict the clinical response to NO.

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

Introducción

En los últimos años, diversos estudios han demostrado la utilidad de la administración de óxido nítrico inhalado en el tratamiento agudo de pacientes adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)⁽¹⁻⁵⁾, con hipertensión pulmonar idiopática⁽⁶⁾, en el postoperatorio de cirugía cardíaca^(7,8), y en el trasplante cardíaco y/o pulmonar^(9,10). En la infancia, el óxido nítrico ha sido utilizado en pacientes con SDRA o enfermedad pulmonar hipoxémica⁽¹¹⁻¹³⁾, en niños con hipertensión pulmonar, fundamentalmente en el postoperatorio de cirugía cardíaca⁽¹⁴⁻¹⁸⁾, y en neonatos con hipertensión pulmonar persistente y/o síndrome de dificultad respiratoria⁽¹⁹⁻²²⁾, logrando en algunos pacientes evitar la aplicación de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)^(21,22). Varios estudios también han demostrado que la respuesta al óxido nítrico puede ser utilizada como prueba de reversibilidad de la hipertensión pulmonar antes de la cirugía cardíaca^(23,24).

Debido a su efecto rápido y potente, a la facilidad de administración y a la inexistencia de efecto sobre la circulación sistémica, el uso terapéutico del NO se ha extendido rápidamente⁽²⁵⁾. Pero la mayoría de trabajos publicados en niños han

Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid. ¹Centro de Proceso de Datos de la Universidad Complutense de Madrid.

Correspondencia: Jesús López-Herce. C/ Puente de Segura 1.B, 1º B. 28029 Madrid.

Recibido: Junio 1996

Aceptado: Noviembre 1996

estudiado un pequeño número de pacientes, en los cuales la administración de óxido nítrico ha sido poco prolongada. Por otra parte, todavía no se conocen los factores que pueden influir en la respuesta al óxido nítrico, las causas por las que unos pacientes responden y otros no lo hacen, ni si la administración de óxido nítrico mejora el pronóstico de las distintas patologías. También está por determinar claramente cual es la mejor forma de administración del óxido nítrico, la concentración más efectiva, y descartar que exista taquifilaxia y toxicidad a largo plazo.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido analizar prospectivamente los factores que pueden influir en la respuesta de los pacientes pediátricos al óxido nítrico inhalado, estudiar la efectividad de la administración prolongada, analizar su toxicidad y valorar la influencia sobre la mortalidad, en un grupo de 25 niños 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, 25 niños, 14 niños y 11 niñas, de edades comprendidas entre 15 días y 16 años, recibieron en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos tratamiento con óxido nítrico inhalado. Diecisiete pacientes presentaban un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o enfermedad pulmonar aguda hipoxémica, según los criterios del Consenso Europeo-Americano⁽²⁶⁾, con hipoxemia severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 150). Ocho niños presentaban una hipertensión pulmonar severa (HTP), siete en el postoperatorio de cirugía cardiovascular y uno con HTP asociada a insuficiencia ventricular izquierda refractaria secundaria a rechazo de trasplante cardíaco.

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, en concentraciones de 200, 350 ó 400 ppm (Argón) o (Vadinal, Airlíquide). La administración de NO se inició a una concentración entre 2 y 5 ppm que se fue subiendo progresivamente hasta comprobar con qué concentración se alcanzada la mejor oxigenación y/o disminución de la presión pulmonar. En los pacientes que no respondieron al óxido nítrico se suspendió el mismo y no volvió a utilizarse. En los niños que mejoraron, la concentración de NO se ajustó en cada momento a la respuesta terapéutica del paciente. En los primeros pacientes el NO se retiró cada 24 horas de forma programada para comprobar su efecto sobre la oxigenación. Esta práctica se suspendió al producirse tras la retirada del NO una hipoxemia rápida y severa en varios niños. A partir de ese momento, en todos los pacientes se comprobó diariamente si las modificaciones en la concentración de NO afectaban a la oxigenación, y cuando se decidió la suspensión del óxido nítrico, la retirada se realizó de forma progresiva en 6 a 24 horas. En tres pacientes que no toleraron la suspensión del óxido nítrico pre-

via a la extubación, se continuó la administración de NO a través de gafas nasales o mascarilla facial tras la retirada de la ventilación mecánica.

Todos los niños estaban sometidos inicialmente a ventilación mecánica. En los niños con SDRA se utilizó ventilación mecánica controlada por presión permitiendo hipercapnia permisiva hasta PaCO_2 de 75-90 mmHg, con pH entre 7,15 y 7,20 con el menor pico de presión y FiO_2 posible para mantener $\text{SatO}_2 > 90\%$. Nueve pacientes fueron también tratados con surfactante intratraqueal, cuatro recibieron n-acetilcisteína intravenosa y uno, almitrina en infusión intravenosa continua. El inicio de estos tratamientos no coincidió con el de óxido nítrico para evitar que los efectos de los diversos tratamientos pudieran confundir el análisis de su efectividad. Los pacientes con hipertensión pulmonar en el postoperatorio de cirugía cardíaca fueron tratados con sedación y relajación, alcalosis mediante hiperventilación y/o administración de bicarbonato para alcanzar un pH entre 7,45 y 7,20, FiO_2 de 1, y vasodilatadores pulmonares (milrinona, prostaglandina E1 y/o prostaciclina).

Se analizó la relación entre diversos factores (edad, sexo, diagnóstico, PaO_2 previa al tratamiento, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ previo, índice de oxigenación previo, presión arterial pulmonar previa, relación entre presión pulmonar y presión sistémica previa, presencia de infección pulmonar o sepsis) con la respuesta o no al óxido nítrico y con el grado de mejoría, tanto de la oxigenación como de la presión pulmonar. Para descartar el desarrollo de taquifilaxia se analizó en cada paciente la concentración de NO necesaria para alcanzar la mejor oxigenación a lo largo de la evolución (concentración óptima de NO), y se realizó estudio comparativo en los pacientes tratados más de 1, 5 y 10 días.

Para investigar los posibles efectos secundarios producidos por el óxido nítrico se realizó vigilancia clínica, radiológica y analítica específica, fundamentalmente a nivel pulmonar, neurológico y de la coagulación. 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 , Airlíquide). Se determinó la concentración de metahemoglobinemia en sangre arterial mediante cooximetría, inicialmente cada 6 horas y posteriormente cada 24 horas mientras duró la administración de óxido nítrico. Por último, para valorar el efecto del óxido nítrico sobre el pronóstico de los pacientes se analizó la mortalidad por grupos de diagnóstico y de acuerdo a la respuesta o no al óxido nítrico.

Se realizó estudio estadístico de los resultados con los módulos 3D y 6D del programa BMDP. La comparación de los incrementos de los parámetros entre dos grupos de pacientes se realizó mediante la «t» para dos grupos (con y sin asunción de la igualdad de varianzas). La igualdad de las varianzas de grupo fue evaluada por el test de Levene y el test de suma de rangos de Mann-Whitney para datos no paramétricos. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Tabla I Respuesta al óxido nítrico y evolución de los pacientes

Nº	NO ppm	Respuesta a NO	Tiempo Tto. NO	Evolución
1	15	Sí	24 h	Muerto
2	15-45	No	45 min	Vivo
3	15-65	No	1 h	Muerto
4	40	Mejora PaO ₂ , no PAP*	12 h	Muerto
5	15	Sí	3 d	Vivo
6	2	Sí	5 d	Muerto
7	3	Sí	7 d	Muerto
8	10	No	5 h	Muerto
9	5	Mejora PaO ₂ , no PAP*	7 d	Muerto
10	5	Sí	7 d	Vivo
11	5	Sí	22 d	Muerto
12	15	Sí	4 d	Vivo
13	7	Sí	35 d	Vivo
14	10	Sí	40 d	Muerto
15	10	Sí	10 d	Vivo
16	4	Sí	47 d	Vivo**
17	5	Sí	11 d	Vivo**
18	20	Sí	14 d	Muerto
19	10	Sí	12 h	Muerto
20	15	Sí	26 d	Vivo
21	4	Sí	2 d	Vivo
22	7	Sí	20 d	Vivo
23	5-30	No	1 h	Muerto
24	10	Sí	6 d	Muerto
25	7	Sí	7 d	Vivo

* Mejora la PaO₂/FiO₂ > 15%, pero no mejora la PAP/PAS > 15%

** Muerte tardía durante 2ª cirugía⁽¹⁶⁾ y por encefalopatía⁽¹⁷⁾

Resultados

Respuesta sobre la oxigenación y presión arterial pulmonar durante la evolución (Tabla I)

De los 25 niños, en uno (paciente nº 12) no se valoró la respuesta a la oxigenación por presentar una cardiopatía cianógena con mezcla completa, y sólo se analizó su respuesta sobre las crisis de hipertensión pulmonar. De los 24 restantes, en 20 niños se produjo un aumento de la PaO₂/FiO₂ > 15% y en uno la mejoría fue ligera (aumento de PaO₂/FiO₂ de un 11%). En tres pacientes, la oxigenación no mejoró y el óxido nítrico fue retirado.

De los 11 pacientes (7 en el postoperatorio de cirugía cardíaca y 4 con SDRA) con PAP/PAS > 40%, en 8 la relación PAP/PAS disminuyó > 15%. En dos niños (pacientes núms. 4 y 9) la PAP/PAS disminuyó < 15%, pero presentaron mejoría de la oxigenación y se continuó el tratamiento con NO. En el paciente nº 23 la PAP/PAS no disminuyó ni mejoró la oxigenación, por lo que el NO fue retirado.

Por tanto, 21 niños (84%) mejoraron la oxigenación y/o la presión pulmonar con óxido nítrico y continuaron con el tratamiento entre 12 horas y 47 días (duración media: 13 ± 13,5

Tabla II Comparación de la respuesta al óxido nítrico entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron

Porcentaje de mejoría	Vivos	Muertos
PaO ₂	72 ± 62,3%	33,5 ± 45,4%
PaO ₂ /FiO ₂	73,8 ± 62,9%	43,4 ± 54,5%
I. oxigenación	35,9 ± 22,3%	17,8 ± 33,9%
P. arterial pulmonar	18,3 ± 7%	8,7 ± 10,9%
PAP/PAS	25,6 ± 19,9%	13,8 ± 10,9%

Diferencias sin significación estadística

días).

En los pacientes que respondieron al NO, el efecto del mismo sobre la oxigenación y sobre la presión arterial pulmonar se mantuvo inalterado durante el tiempo en que se mantuvo la inhalación, no existiendo modificación de la concentración de NO óptima en ningún paciente, a pesar de que en seis niños la administración de NO se mantuvo durante más de 20 días.

Factores relacionados con la respuesta al NO

No existen diferencias en la edad, sexo, diagnóstico, PaO₂/FiO₂ previa, índice de oxigenación previo, ni relación PAP/PAS previa entre los pacientes que respondieron al NO y los que no lo hicieron. En los niños que respondieron al NO, tampoco se encontraron diferencias en el porcentaje de mejoría de la relación PaO₂/FiO₂, índice de oxigenación y relación PAP/PAS con respecto a la edad, sexo, concentración de NO óptima, presencia de sepsis o infección pulmonar, ni entre niños con cardiopatía en comparación al resto de pacientes. En los pacientes con HTP el aumento de la PaO₂/FiO₂ (87,6 ± 47,4) fue mayor que en los niños con SDRA (46,4 ± 48,3), aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Los niños con sepsis o infección pulmonar no requirieron concentraciones de NO más elevadas que el resto de los pacientes. Los pacientes que sobrevivieron presentaron una mejor respuesta al NO que los que fallecieron (Tabla II), aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Efectos secundarios del óxido nítrico

No se observaron efectos secundarios atribuibles a la administración del óxido nítrico. La concentración de NO₂ se mantuvo siempre inferior a 2% (concentración máxima media 0,5 ± 0,5%; rango 0,1-1,8). La concentración de metahemoglobinemia fue siempre inferior a 3,5% (metahemoglobinemia máxima media de 1,4 ± 0,8%; rango 0,7-3,5%), excepto en un paciente con administración simultánea de NO y nitroprusiato en el que la metahemoglobinemia aumentó hasta el 6%, sin repercusiones clínicas, y que se normalizó rápidamente al suspender el nitroprusiato. Ningún paciente presentó secuelas clínicas, analíticas ni radiológicas atribuibles

Tabla III Causas de mortalidad en 13 pacientes

-Fallo multiorgánico con shock e insuficiencia respiratoria	5
-Retirada de la asistencia respiratoria por irreversibilidad de la enfermedad de base (SIDA)	3
-Insuficiencia respiratoria refractaria	2
-Shock cardiogénico	2
-Arritmia brusca por amiodarona	1

al óxido nítrico.

Otros tratamientos

Además del óxido nítrico, otros 9 pacientes recibieron surfactante intratraqueal (50 mg/kg/dosis) 1 a 4 dosis, mejorando en 7 de ellos la oxigenación. El paciente n° 2 no respondió al NO, y mejoró rápidamente con surfactante intratraqueal⁽²⁷⁾. Cuatro niños recibieron tratamiento con n-acetilcisteína intravenosa (20 a 40 mg/kg/día) durante 3 a 5 días y un paciente, almitrina intravenosa hasta 16 µg/kg/minuto, sin modificación de la oxigenación ni la presión arterial pulmonar.

Mortalidad

Sobrevivieron 12 pacientes (48%). Las causas del fallecimiento quedan recogidas en la **tabla III**. Fallecieron un 75% (3/4) de los niños que no respondieron al NO, y un 48% (10/19) de los que sí lo hicieron. La mortalidad de los niños con SDRA fue de 47% (8 de 17), y la de los pacientes con HTP, de 62% (un paciente con HTP aislada y los 4 niños con HTP y SDRA secundario) (**Fig. 1**). En la evolución posterior a largo plazo fallecieron otros dos pacientes (uno por daño cerebral severo -paciente n° 16- y otro durante la cirugía de una segunda intervención quirúrgica -paciente n° 17-).

Discusión

Factores de respuesta al óxido nítrico

El número de pacientes que responden al NO varía entre un 50 y un 90% (en nuestro trabajo un 84%), dependiendo del número y tipo de pacientes estudiados y de los criterios de mejoría utilizados^(1,4,5,11,21). Recientemente se ha referido que algunos pacientes que no responden inicialmente al NO, presentan una mejoría retardada en 8 a 24 horas^(21,28). Nosotros retiramos el NO en los pacientes que no mejoraban tras 45 a 60 minutos de administración y, por tanto, no sabemos si alguno de estos niños podría haber respondido tardíamente.

No hemos encontrado ningún factor clínico ni analítico que pueda predecir la respuesta al óxido nítrico. Tres de los 4 pacientes que no respondieron al NO presentaron un SDRA con una severidad clínica, alteración de la oxigenación y asistencia respiratoria similar al resto de los pacientes. El 4º niño que no mejoró con NO (paciente n° 23) presentaba una HTP sin hipoxemia, secundaria a fracaso ventricular izquierdo. Un estudio en pacientes adultos con fracaso ventricular izquierdo e HTP secundaria ha demostrado que el NO en estos pacientes puede

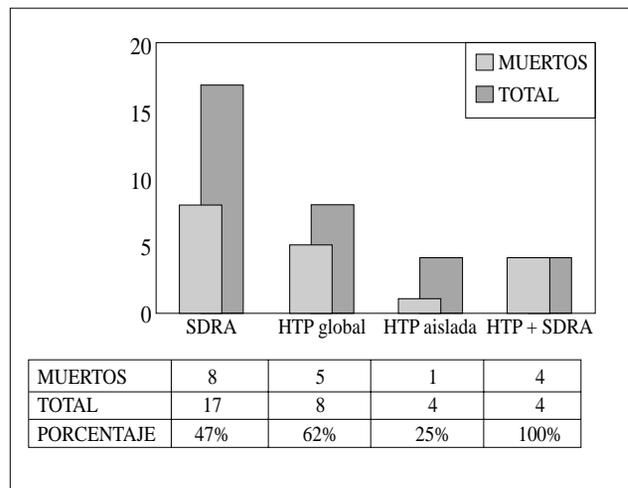


Figura 1. Comparación de la mortalidad entre pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), y pacientes con hipertensión pulmonar (HTP)

no ser beneficioso, ya que al aumentar el flujo sanguíneo pulmonar, eleva la presión capilar pulmonar y la presión de llenado del ventrículo izquierdo⁽²⁹⁾.

Entre los pacientes que respondieron al NO la mejoría de la oxigenación fue muy variable, sin existir ningún factor que se correlacionara con el grado de respuesta al NO. Algunos trabajos han referido que la mejoría de la oxigenación en los pacientes con SDRA sólo se produce en aquellos que tienen una PAP elevada⁽³⁰⁾, y que el incremento en la PaO₂ es proporcional al descenso de la PAP^(5,30,31), aunque otros autores no han confirmado estos hallazgos⁽³²⁾. En nuestro estudio los niños con HTP presentaron un mayor incremento en la oxigenación que los niños con SDRA, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. Además, en dos niños con HTP el NO mejoró la oxigenación sin modificar la PAP/PAS, y el único de los pacientes con SDRA en el que se monitorizó la PAP y que no presentaba HTP, mejoró su relación PaO₂/FiO₂ en un 44% tras administración de NO.

Otros autores han sugerido que los pacientes sépticos pueden responder peor y/o requerir concentraciones superiores de NO que el resto⁽³³⁾. Aunque en nuestra serie el número de pacientes sépticos fue pequeño, no observamos que los niños con sepsis respondieran peor al NO ni que precisaran una concentración de NO mayor que el resto de los pacientes.

Algunos estudios han referido que el tratamiento conjunto con óxido nítrico y almitrina intravenosa produce un mayor aumento de la oxigenación que la de ambos tratamientos por separado⁽³³⁾. La almitrina aumenta la vasokonstricción hipóxica, dirigiendo el flujo pulmonar fundamentalmente a los alveolos ventilados y, por tanto, puede favorecer el efecto de vasodilatación selectiva del óxido nítrico⁽³³⁾. Pero este efecto no es constante y en algunos pacientes, como ocurrió en nuestro caso, la almitrina no mejora e incluso empeora la oxigenación. También

se ha referido que la administración de n-acetilcisteína (un inhibidor de los radicales libres) mejora la evolución pulmonar de los pacientes con SDRA⁽³⁴⁾. En nuestros cuatro pacientes la n-acetilcisteína no mejoró la oxigenación ni modificó el curso de la alteración pulmonar. Por último, la administración de surfactante intratraqueal mejora la oxigenación en algunos pacientes adultos⁽³⁵⁾ y niños⁽³⁶⁾ con SDRA, como ocurrió en 7 de nuestros 9 casos. El surfactante al disminuir el colapso alveolar y favorecer la ventilación de un mayor número de alveolos, podría aumentar el efecto del NO sobre la oxigenación⁽³⁷⁾. Son necesarios estudios amplios que analicen si la administración conjunta de surfactante y NO mejora la eficacia de ambos tratamientos en los niños con SDRA.

Eficacia del óxido nítrico a largo plazo

En nuestro estudio no hemos observado que la eficacia del NO sobre la oxigenación ni la PAP disminuya con el tiempo, a pesar de administraciones muy prolongadas (hasta 47 días). Concentraciones muy bajas de 2 a 5 ppm siguen siendo efectivas a lo largo de toda la evolución. Aunque la mejor forma de comprobar periódicamente la efectividad del NO es retirarlo y volverlo a introducir, nosotros observamos que en varios niños la retirada del NO producía una hipoxemia severa y una hipertensión pulmonar de rebote. En algunos pacientes hasta las breves desconexiones para realizar la aspiración endotraqueal o para cambiar la botella de NO producían hipoxemias muy severas. Se ha sugerido que la administración exógena de óxido nítrico podría inhibir la producción endógena. En consecuencia, una suspensión brusca de la administración exógena de NO produciría un déficit agudo con hipoxemia e HTP de rebote. Por lo tanto, nuestra práctica es determinar inicialmente cuál es la concentración óptima de NO. Posteriormente, a diario o cuando las condiciones clínicas cambian, comprobamos si aumentando o disminuyendo 2-5 ppm se produce alguna modificación en la oxigenación o en la PAP. Cuando el paciente está bien oxigenado (requiere FiO_2 menor de 40-50%), y no presenta crisis de HTP, se intenta una retirada progresiva del NO en varias horas. Si al retirarlo se produce hipoxemia y/o HTP, se introduce de nuevo.

Toxicidad del óxido nítrico

Ninguno de nuestros pacientes presentó aumento significativo de los niveles de NO_2 , ni de metahemoglobina, ni toxicidad atribuible al NO. Sólo concentraciones muy elevadas de NO debidas a errores o accidentes producen elevaciones importantes del NO_2 y de la metahemoglobinemia con efectos tóxicos a nivel pulmonar y cerebral⁽³⁸⁻⁴¹⁾. A pesar de ello, es imprescindible medir las concentraciones de NO y NO_2 en el circuito respiratorio y de metahemoglobina en sangre, y realizar un seguimiento clínico a largo plazo con especial vigilancia al estado neurológico y pulmonar^(42,43).

Mortalidad

La mortalidad de nuestros pacientes fue elevada (un 52%).

Pero hay que tener en cuenta que el óxido nítrico se utilizó como terapéutica de rescate en pacientes refractarios al tratamiento convencional. La mortalidad de los pacientes con SDRA (47%) es similar a la mayoría de las series pediátricas^(44,45), aunque es importante señalar que en tres pacientes el fallecimiento se produjo tras decisión de retirar la asistencia respiratoria debido a la irreversibilidad de su enfermedad de base (SIDA). Los pacientes con HTP aislada en el postoperatorio de cirugía cardíaca tratados con NO, tuvieron una excelente supervivencia, mientras que aquellos en que se unió la HTP con SDRA y edema pulmonar la mortalidad fue del 100%. En estos pacientes quizá la única alternativa terapéutica hubiera sido la asociación de NO y oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO), no disponible en nuestro hospital. Aunque nuestra serie es pequeña para sacar conclusiones, la mortalidad de los pacientes que no respondieron al NO (75%) fue mayor que la de los que mejoraron (47%). Por tanto, la falta de respuesta al NO podría ser un indicador de mal pronóstico en los pacientes con SDRA y/o HTP.

No existe ningún estudio que haya demostrado que el NO mejore la supervivencia de los pacientes con SDRA ni con HTP. Nuestra opinión es que el NO por sí solo no va a cambiar el pronóstico de enfermedades con afectación multisistémica como el SDRA. El óxido nítrico no altera el curso de la enfermedad pero permite mantener una mejor oxigenación con menos asistencia respiratoria, disminuyendo el daño pulmonar secundario a volu-barotrauma. Tampoco el NO cura la hipertensión pulmonar, sino que reduce las elevaciones agudas en períodos críticos como en el postoperatorio de cirugía cardíaca, disminuyendo la repercusión hemodinámica y permitiendo el descenso de la asistencia respiratoria.

Concluimos que la administración prolongada de concentraciones bajas de óxido nítrico inhalado es efectiva para mejorar la oxigenación y disminuir la presión arterial pulmonar en niños con SDRA y/o hipertensión arterial pulmonar severa. A estas concentraciones bajas no se observan efectos secundarios, aunque son necesarios estudios más amplios con seguimiento prolongado para analizar su repercusión a largo plazo. No hemos encontrado ningún parámetro que pueda predecir qué pacientes van a responder al óxido nítrico, ni la intensidad de la respuesta. Aunque en nuestro estudio la mortalidad de los pacientes que responden al óxido nítrico fue menor que la de los que no respondieron, son necesarios trabajos más amplios que confirmen estos hallazgos.

Agradecimientos

A las enfermeras de la Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos por su colaboración en la realización del estudio.

Bibliografía

- 1 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.
- 2 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.
- 3 Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Robertz JD, Zapol WM. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory syndrome. *Anesthesiology* 1994; **80**:761-770.
 - 4 Puybasset L, Stewarth Th, Rouby J-J, Cluzed 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.
 - 5 Blanch LL, Fernández R, Joseph D, Bigorri F, Vallés J, Mas A, Jubert P, Artigas A. Inhalación de óxido nítrico en la insuficiencia respiratoria aguda. Efectos gasométricos y hemodinámicos. *Med Intensiva* 1995; **19**:399-405.
 - 6 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.
 - 7 Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC, Filley S, French P, Estanove S. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology* 1992; **77**:880-883.
 - 8 Rich GF, Murphy GD, Roos CM, Johns RA. Inhaled nitric oxide. Selective pulmonary vasodilatation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1993; **78**:1028-1035.
 - 9 Snell GI, Salamonsen RF, Berigen 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**:1263-1266.
 - 10 Adatia I, Lillehei C, Arnold JH, Thompson JE, Palazzo R, Fackler JC, Wessel DL. Inhaled nitric oxide in the treatment of postoperative graft dysfunction after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; **57**:1311-1318.
 - 11 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.
 - 12 Alcaraz A, López-Herce J, De Lucas N, Carrillo A, Sancho L, Serriñá C. Utilización del óxido nítrico inhalado en la infancia: experiencia inicial. *Acta Paediatr Esp* 1995; **53**:632-638.
 - 13 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.
 - 14 Goldman AP, Delius RE, Deanfield JE, Macrae DJ. Nitric oxide is superior to prostacyclin for pulmonary hypertension after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995; **60**:300-306.
 - 15 Allman KG, Young JD, Stevens JE, Archer LN. Nitric oxide treatment for fulminant pulmonary hypertension. *Arch Dis Child* 1993; **69**:449-454.
 - 16 Miller OI, Celermajer DS, Deanfield 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.
 - 17 Journois D, Pouard P, Mauriat P, Malh re T, Vouh  P, Safran D. Inhaled nitric oxide as a therapy for pulmonary hypertension after operations for congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; **107**:1129-1135.
 - 18 De Lucas N, López-Herce J, Alcaraz A, Carrillo A, Serri n  C. Utilidad del  xido nítrico inhalado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en el postoperatorio de cirugía cardíaca en la infancia. *An Esp Paediatr* 1996; **44**:373-376.
 - 19 L nquist PA, Winberg P, Lundell B, Sellden H, Olsson GL. Inhaled nitric oxide in neonates and children with pulmonary hypertension. *Acta Paediatr* 1994; **83**:1132-1136.
 - 20 Kinsella JP, Neish SR, Ivy DD, Shaffer E, Abman SH. Clinical responses to prolonged treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with low doses of inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 1993; **123**:103-108.
 - 21 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.
 - 22 M ller 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.
 - 23 Roberts JD, Lang P, Bigatello LM, Vlahakes GJ, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993; **87**:447-453.
 - 24 Winberg P, Lundell BPW, Gustafson LE. Effect of inhaled nitric oxide on raised pulmonary vascular resistance in children with congenital heart disease. *Br Heart J* 1994; **71**:282-286.
 - 25 López-Herce J, Carrillo A, Alcaraz A.  xido nítrico: Alteraciones en patolog a humana y utilidad terap utica en el tratamiento de la enfermedad pulmonar en la infancia. *An Esp Paediatr* 1994; **41**:293-308.
 - 26 Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R y 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.
 - 27 Moreno M, López-Herce J, Merello C, Alcaraz A, Carrillo A. Exogenous surfactant therapy for acute respiratory distress in infancy. *Intensive Care Med* 1996; **22**:87-88.
 - 28 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.
 - 29 Loh E, Stamler JS, Hare JM, Loscalzo J, Colucci WS. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994; **90**:2780-2785.
 - 30 Puybasset L, Rouby J-J, Mourgeon E, Cluzel PH, Souhil Z, Law-Koune J-D, Stewart TH, Devilliers C, Lu Q, Roche S, Kalfon P, Vicault 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.
 - 31 Roupie E, Wysocki M, Langeron O, Hermgnn B, Lemaire F, Brochard L. Predictive criteria of improvement in oxygenation with inhaled nitric oxide (NO) in the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Intensive Care Med* 1994; **20**:S53.
 - 32 Fierobe L, Brunet F, Dhainault J-F, Monchi M, Belgith M, Mira J-P, Dall va-Santucci J, Dinh-Xuan AT. Effect of inhaled nitric oxide on right ventricular function in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**:1414-1419.
 - 33 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 almitrine bismesylate in the adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1994; **20**:254-259.
 - 34 Suter PM, Domenighetti G, Schaller M-D, Laverriere M-C, Ritz R, Perret C. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical

- study. *Chest* 1994; **105**:190-194.
- 35 Gregory TJ, Gadek JE, Weiland JE, Hyers TM, Crim C, Hudson LD, Steinberg KP, Maunder RA, Spragg RG, Smith RM, Tierney DF, Gipe B, Longmore WJ, Moxley MA. Surfactant supplementation in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **149**:A567.
 - 36 Dhillon JS, Lewis JF, Frewen TC, Singh NC. Exogenous surfactant therapy for ARDS in paediatric patients. *Pediatr Res* 1994; **35**:284.
 - 37 Gommers D, Houmes RJM, Olsson SG, Lachman B. Combination therapy of exogenous surfactant and nitric oxide in experimental acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1994; **20**(Suppl 1):S40.
 - 38 Young JD, Dyar O, Xiong L, Howells S. Methaemoglobin production in normal adults inhaling low concentrations of nitric oxide. *Intensive Care Med* 1994; **20**:581-584.
 - 39 Clutton-Brock J. Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with the higher oxides of nitrogen during anesthesia. *Br J Anaesth* 1967; **39**:388-392.
 - 40 Satuert DM, Lehnert BE. Nitric oxide and nitrogen dioxide as inducers of acute pulmonary injury when inhaled at relatively high concentrations for brief periods. *Inhalation Toxicol* 1990; **2**:53-67.
 - 41 Heal CA, Spencer SA. Methaemoglobinaemia with high-dose nitric oxide administration. *Acta Paediatr* 1995; **84**:1318-1319.
 - 42 Foulbert L, Fleming B, Latimer R y cols. Safety guidelines for use of nitric oxide. *Lancet* 1992; **339**:1615-1616.
 - 43 Young JD, Dyar OJ. Delivery and monitoring of inhaled nitric oxide. *Intensive Care Med* 1996; **22**:77-86.
 - 44 De Bruin W, Notterman DA, Magid M, Godwin T, Johnston S. Acute hypoxemic respiratory failure in infants and children: clinical and pathologic characteristics. *Crit Care Med* 1992; **20**:1223-1234.
 - 45 Davis SL, Furman DP, Costarino AT. Adult respiratory distress syndrome in children: associated disease, clinical course, and predictors of death. *J Pediatr* 1993; **123**:35-45.