

Efecto del óxido nítrico inhalado sobre las primeras 24 horas de asistencia respiratoria en el niño críticamente enfermo

J. López-Herce Cid, M. Moreno de Guerra, S. Moralo García, E. Cueto Calvo, A. Carrillo Alvarez, G. Garrido Cantarero*

Resumen. *Objetivo:* Estudiar si el tratamiento con óxido nítrico (NO) inhalado permite disminuir la asistencia respiratoria durante las primeras 24 horas de tratamiento en niños con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y/o la hipertensión pulmonar (HTP).

Pacientes y métodos: Se estudiaron 53 niños con SDRA y/o HTP con hipoxemia severa y/o hipertensión pulmonar refractarias al tratamiento convencional, que recibieron tratamiento con óxido nítrico inhalado al menos durante 24 horas en concentraciones entre 1,5 a 45 ppm. Se comparó la asistencia respiratoria (pico de presión, PEEP y FiO_2) y los parámetros de oxigenación (relación PaO_2/FiO_2 , e índice de oxigenación) antes de iniciar el tratamiento con óxido nítrico, a las 6 horas y a las 24 horas de tratamiento.

Resultados: En 45 de los 53 niños el NO mejoró inicialmente la relación $PaO_2/FiO_2 > 20\%$. A las 6 horas de tratamiento la PaO_2/FiO_2 había aumentado 31 puntos y el índice de oxigenación había disminuido 4,4 puntos, y se había podido bajar la FiO_2 11 puntos, sin descenso significativo del Pico de presión ni la PEEP. A las 24 horas la relación PaO_2/FiO_2 había aumentado 41 puntos y el índice de oxigenación había disminuido 7,3 con respecto al inicial, habiéndose disminuido la FiO_2 18 puntos.

Conclusiones: El efecto sobre la oxigenación producido por el óxido nítrico inhalado permanece durante las primeras 24 horas, permitiendo disminuir la FiO_2 .

An Esp Pediatr 1999;50:253-258.

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

EFFECT OF INHALED NITRIC OXIDE ON THE FIRST 24 HOURS OF RESPIRATORY ASSISTANCE IN CRITICALLY ILL CHILDREN

Abstract. *Objective:* Our aim was to analyze if inhaled nitric oxide (NO) allows a reduction in respiratory assistance during the first 24 hours of treatment of children with acute respiratory distress syndrome (ARD) and/or pulmonary hypertension (PHT).

Patients and methods: We studied 53 children with ARDS and/or PHT refractory to conventional therapy who were treated with inhaled nitric oxide at least 24 hours at 1.5 to 45 ppm. We compared respiratory assistance (peak pressure, PEEP and FiO_2) and oxygenation parameters (PaO_2/FiO_2 ratio and oxygenation index) before and after 6 and 24 hours of treatment.

Results: In 45 of 53 children NO improved oxygenation (increase of $PaO_2/FiO_2 > 20\%$). At six hours of treatment the

PaO_2/FiO_2 ratio increased 31 points, the oxygenation index diminished 4.5 points, and the FiO_2 was decreased 11 points without significant changes in peak pressure and PEEP. At 24 hours the PaO_2/FiO_2 ratio was increased 4 points, the oxygenation index diminished 7.3 points and the FiO_2 decreased 18 points in relationship to the initial parameters.

Conclusions: The effect of inhaled nitric oxide on oxygenation remains during the first 24 hours and permits a decrease in the FiO_2 .

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

Introducción

Desde que a principios de los años 90 se inició su utilización terapéutica, múltiples estudios clínicos han demostrado que la administración de óxido nítrico inhalado mejora la oxigenación de un porcentaje importante de pacientes con enfermedad pulmonar aguda y/o hipertensión pulmonar, tanto en adultos⁽¹⁻³⁾, como en niños⁽⁴⁻⁷⁾ y neonatos^(8,9). Debido a la rapidez de su efecto, a la sencillez de administración y a la aparente escasez de efectos secundarios, el tratamiento con óxido nítrico ha llegado a ser una herramienta habitual en el tratamiento de los pacientes críticos con hipertensión pulmonar y/o hipoxemia severa secundaria a patología pulmonar. Algunos estudios han sugerido que el tratamiento con óxido nítrico puede disminuir la necesidad de aplicación de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)⁽¹⁰⁻¹²⁾. Sin embargo, no existen estudios que demuestren que el tratamiento con óxido nítrico mejora el pronóstico de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)⁽¹³⁾. Por este motivo, algunos autores piensan que el óxido nítrico sólo tiene un "efecto cosmético" al mejorar la oxigenación sin influir significativamente en la evolución clínica, y además, se ha referido que el efecto del óxido nítrico es rápido, pero transitorio y desaparece en las primeras 24 horas de tratamiento⁽¹⁴⁾.

El objetivo de este estudio ha sido analizar si el tratamiento con óxido nítrico inhalado, permite disminuir la asistencia respiratoria en los pacientes durante las primeras 24 horas de su administración.

Pacientes y métodos

Entre octubre de 1993 y mayo de 1998, 78 niños de edades comprendidas entre 5 días y 16 años fueron tratados con óxido nítrico inhalado. 20 pacientes recibieron tratamiento durante menos de 24 horas (13 fallecieron por shock, fallo multiorgánico ó insuficiencia respiratoria refractaria, en 6 se retiró precozmente

Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Servicio de Medicina Preventiva y Control de Calidad. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid
Correspondencia: Jesús López-Herce. c/ Puenteceñuros 1.B 11 B. 28029 Madrid
Recibido: Julio 1998
Aceptado: Noviembre 1998

Tabla I Diagnósticos de los pacientes

	Diagnóstico	Nl
Cardiopatías 31	Comunicación interventricular	13
	Tetralogía de Fallot	4
	Canal aurículo ventricular	3
	Drenaje venoso pulmonar anómalo total	3
	Trasplante cardíaco	3
	Estenosis mitral	1
	Miocardopatía	1
	Ventrículo único	1
	Comunicación interauricular	1
	Transposición de grandes arterias	1
Enfermedad pulmonar 17	Bronconeumonía	7
	Neumopatía intersticial	5
	Broncodisplasia con infección pulmonar	3
	Bronquiolitis	2
Enfermedad sistémica 5	Sepsis	3
	Politraumatismo	2

el óxido nítrico al no producir mejoría, y 1 paciente recibió NO durante sólo dos horas como prueba diagnóstica-terapéutica, para comprobar la reversibilidad de la hipertensión pulmonar previa al trasplante cardíaco). De los 58 niños que recibieron óxido nítrico durante más de 24 horas, 5 pacientes se excluyeron del estudio debido a que en 2 se había iniciado el tratamiento en quirófano sin realizar gasometría previa, y en otros 3 no se registró un control gasométrico a las 24 horas de tratamiento.

La tabla I resume los diagnósticos y características clínicas de los 53 pacientes, 34 niños y 19 niñas. 24 pacientes presentaban características compatibles con un SDRA según los criterios del Consenso Europeo-Americano⁽¹⁵⁾, 23 hipertensión pulmonar (HTP), diagnosticada mediante catéter en arteria pulmonar y/o ecografía, y en 6 a la HTP se asoció un SDRA. Nuestra estrategia de tratamiento en el SDRA y la HTP ha sido publicada previamente⁽⁵⁾.

En todos los pacientes se utilizó el óxido nítrico inhalado como terapéutica de rescate, previo consentimiento informado de los padres, cuando el tratamiento convencional no había sido efectivo. 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) de forma continua en el circuito respiratorio mediante un caudalímetro de alta precisión con capacidad para regulación entre 0,1 y 1,5 L/min, o sincronizado con la inspiración mediante un aparato OPTINO, (Taema). El óxido nítrico se conectó al asa inspiratoria del circuito del respirador a unos 20-40 cm de la conexión al tubo endotraqueal. Se realizó medición continua de la concentración de NO y NO₂ en el circuito respiratorio en la conexión en "y" al tubo endotraqueal o inmediatamente después de la misma, mediante aparato de electroquímica (NOxBox,

Tabla II Evolución de la asistencia respiratoria y los parámetros de oxigenación a las 6 y 24 horas de iniciar el tratamiento con óxido nítrico

	Inicial	6 horas	24 horas
Pico de presión cm H ₂ O	32,5 ± 9,8	32,2 ± 8,5	30,7 ± 8,5
PEEP cm H ₂ O	6 ± 3,5	6,3 ± 3,6	6,8 ± 3,1
FiO ₂	92,1 ± 13,4	80,9 ± 18,1	74,1 ± 18
PaO ₂ /FiO ₂	81,1 ± 44,7	112,8 ± 63,4	122,6 ± 59,4
Índice de oxigenación	23,6 ± 13,4	19,1 ± 13,8	16,3 ± 11,0
Índice de oxigenación. (Presión media en la vía aérea x FiO ₂ / PaO ₂)			
* Pico de presión: 24 horas respecto a inicial : p < 0,01			
* FiO ₂ : 6 horas respecto a inicial: p < 0,01			
24 horas respecto a inicial: p < 0,01			
24 horas respecto a 6 horas: p = 0,05			
* PaO ₂ /FiO ₂ : 6 horas respecto a inicial: p < 0,05			
24 horas respecto a inicial: p < 0,01			
* Índice de oxigenación: 6 horas respecto a inicial: p < 0,01			
24 horas respecto a inicial: p < 0,001			

Airliquide). La administración de NO se inició a una concentración entre 2 y 5 ppm subiendo cada 15-30 minutos hasta comprobar con qué concentración se alcanzaba la mejor oxigenación y/o disminución de la presión pulmonar. Se realizó la determinación de metahemoglobinemia en sangre arterial mediante coximetría, inicialmente cada 6 horas y, posteriormente, al menos, cada 24 horas mientras duró la administración de óxido nítrico.

En los 53 pacientes se recogieron de forma prospectiva los siguientes datos: diagnóstico, edad, sexo, gasometría arterial, asistencia respiratoria y mortalidad. Los parámetros de asistencia respiratoria analizados fueron el pico de presión, la PEEP y la FiO₂, realizando el cálculo de los parámetros de oxigenación (relación PaO₂/FiO₂ e índice de oxigenación = presión media en la vía aérea x FiO₂/PaO₂), antes y a las 6 y 24 horas de iniciar la administración del NO. Durante estas primeras 24 horas la asistencia respiratoria se modificó de acuerdo con los criterios del médico responsable del paciente. Los pacientes no recibieron otros nuevos tratamientos como surfactante o almitrina que pudieran alterar la evolución respiratoria del paciente.

Se realizó análisis estadístico de los resultados describiendo las variables cuantitativas en media y desviación típica y las variables cualitativas en porcentajes. Se aplicó la prueba de χ^2 para comparar las variables cualitativas y el análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas para estudiar los cambios de las diferentes variables respecto al tiempo, considerando como factor el diagnóstico. Se ha considerado como significativa una p < 0,05.

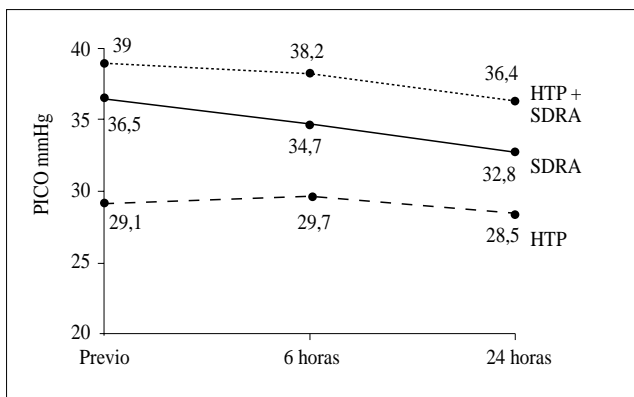


Figura 1. Comparación de la evolución del pico de presión tras la administración de óxido nítrico en los pacientes con SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), HTP (hipertensión pulmonar) y SDRA + HTP. El pico de presión inicial en los grupos SDRA y SDRA + HTP era significativamente superior ($p < 0,005$) que el de los pacientes con HTP.

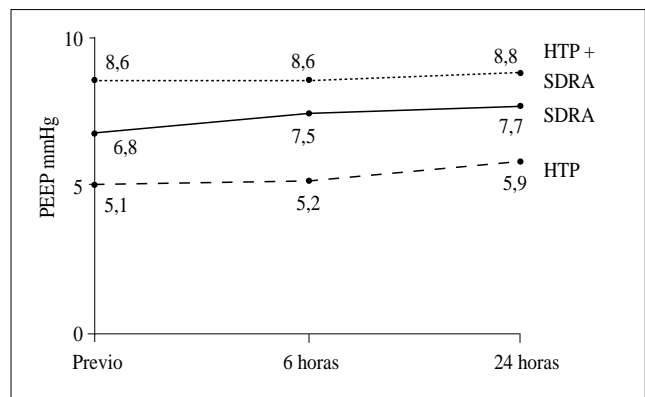


Figura 2. Comparación de la evolución de la presión al final de la espiración (PEEP) tras la administración de óxido nítrico en los pacientes con SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), HTP (hipertensión pulmonar) y SDRA + HTP.

Resultados

De los 53 pacientes analizados 45, un 84.9%, aumentaron inicialmente su relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 20\%$ y fueron considerados respondedores.

La tabla II recoge la evolución de la asistencia respiratoria y los parámetros de oxigenación antes del inicio y a las 6 y 24 horas de administración de óxido nítrico en los 53 pacientes.

Comparación de la asistencia respiratoria:

El análisis estadístico demostró una disminución estadísticamente significativa del pico de presión a las 24 horas de iniciar el tratamiento con óxido nítrico ($p < 0,01$) (Tabla II). Pero este descenso no fue clínicamente significativo y solamente en 13 pacientes (24,5%) se pudo disminuir el pico de presión > 5 puntos tras 24 horas de tratamiento con NO.

No se produjo una modificación significativa de los valores de PEEP durante el período de estudio (Tabla II). A las 24 horas de tratamiento sólo se había disminuido la PEEP $>$ de 3 puntos en 3 pacientes.

Por el contrario, la administración de óxido nítrico permitió disminuir la FiO_2 de forma significativa a las 6 horas de tratamiento, siendo la FiO_2 media 11 puntos menor que la inicial. En un 51 % de los pacientes se había podido disminuir > 10 puntos la FiO_2 . El efecto del óxido nítrico sobre la disminución de la FiO_2 persistía e incluso aumentaba a las 24 horas, siendo 18 puntos menor que la inicial (Tabla II). En un 68% de los niños se había podido disminuir más de 10 puntos.

Comparación de los parámetros de oxigenación:

La relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y el índice de oxigenación mejoraron significativamente a las 6 y 24 horas del tratamiento con óxido nítrico (Tabla II). A las 6 horas de tratamiento la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ había aumentado una media de 31 puntos y en un 51% de los pacientes el aumento había sido superior a 20 puntos. A las 24

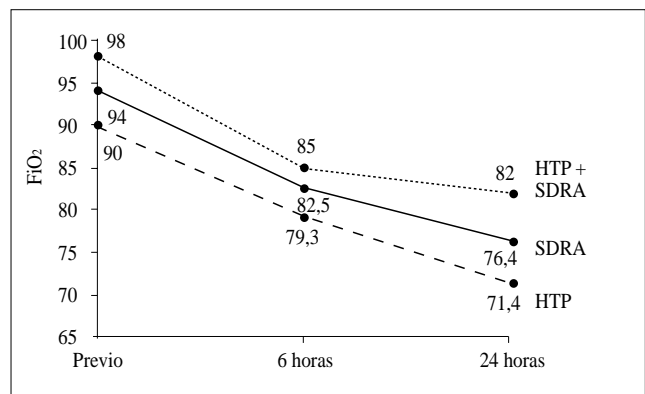


Figura 3. Comparación de la evolución de la FiO_2 tras la administración de óxido nítrico en los pacientes con SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), HTP (hipertensión pulmonar) y SDRA + HTP.

horas la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ había aumentado 41 puntos y en un 68% de los niños más de 20 puntos.

El índice de oxigenación disminuyó a las 6 horas 4,4 puntos y a las 24 horas 7,3 puntos. El IO había disminuido 4 o más puntos en un 62 y 68% de los niños a las 6 y 24 horas de tratamiento.

Comparación entre los pacientes con SDRA e HTP

Antes de iniciar el tratamiento con óxido nítrico los niños con SDRA requerían un pico de presión, una PEEP y una FiO_2 mayores que los pacientes con HTP. Los niños con HTP y SDRA eran los que precisaban parámetros más elevados (Figs. 1 a 3). Las diferencias en el pico de presión entre los pacientes con SDRA y SDRA + HTP con respecto a los niños con HTP aislada fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Los pacientes con HTP mostraban mejores índices de oxigenación previos (mayor relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y menor índice de oxigenación)

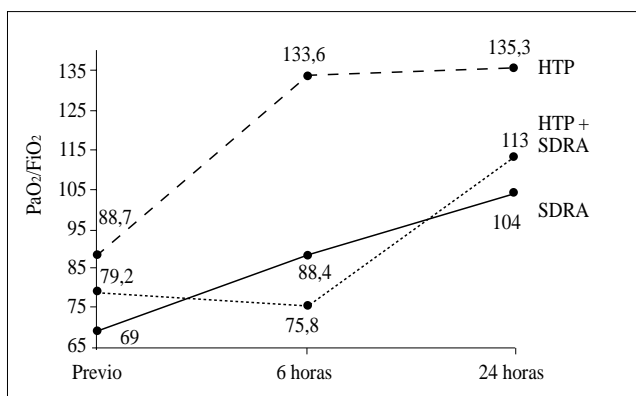


Figura 4. Evolución de la PaO₂/FiO₂ tras la administración de óxido nítrico en los pacientes con SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), HTP (hipertensión pulmonar) y SDRA + HTP. La mejoría de la PaO₂/FiO₂ a las 6 horas en los niños con HTP fue mayor ($p = 0,03$) que la de los niños con SDRA.

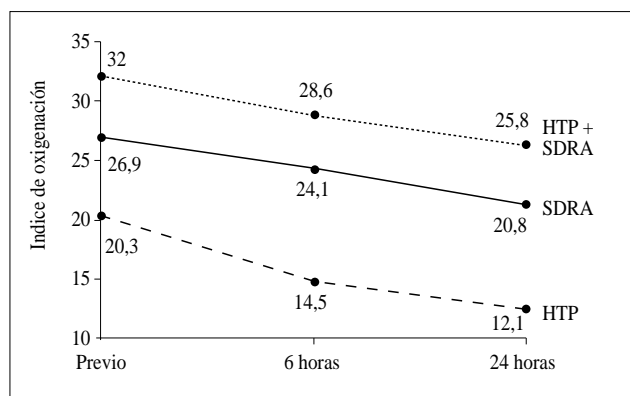


Figura 5. Evolución del índice de oxigenación tras la administración de óxido nítrico en los pacientes con SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), HTP (hipertensión pulmonar) y SDRA + HTP. La mejoría del índice de oxigenación fue mayor en los niños con HTP que en los pacientes con SDRA, a las 6 horas ($p < 0,05$) y 24 horas ($p < 0,01$).

que los niños con SDRA o HTP +SDRA, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística (Figs. 4 y 5).

Tras el tratamiento en todos los grupos se produjo una mejoría de la oxigenación, lo que permitió una significativa disminución de la FiO₂, y una leve disminución del pico de presión, sin modificaciones en la PEEP. La disminución de la asistencia respiratoria fue similar en los tres grupos (Figs. 1 a 3).

La mejoría de la relación PaO₂/FiO₂ fue mayor en los pacientes con HTP que en los niños con SDRA (Fig. 4), siendo las diferencias estadísticamente significativas a las 6 horas de tratamiento ($p = 0,03$). A las 24 horas, aunque la respuesta de los pacientes con HTP continuaba siendo mayor, las diferencias no alcanzaron significación estadística. La mejoría del índice de oxigenación fue también mayor en los niños con HTP que en los que presentaban SDRA, a las 6 horas ($p < 0,05$) y 24 horas ($p < 0,01$).

Mortalidad

Del total de 78 pacientes tratados con óxido nítrico fallecieron 33 (un 42,3%). La mortalidad de los 53 pacientes analizados en nuestro estudio fue de 33,9% (17 pacientes), ya que se excluyeron los pacientes que recibieron menos 24 horas de tratamiento con óxido nítrico. Las causas de muerte de estos pacientes fueron: fallo multiorgánico: 7 pacientes, insuficiencia respiratoria refractaria: 6, durante reintervención quirúrgica de cirugía cardíaca: 2, shock cardiogénico: 1 y retirada de asistencia por irreversibilidad de enfermedad de base (SIDA): 1. La mortalidad de los pacientes con HTP aislada, 26,7% (8/30), fue menor que la de los niños con SDRA 38,9% (7/18), mientras que los que presentaron HTP complicada con SDRA fueron los que presentaron una mortalidad más elevada (3/5) 60%. (Las diferencias no alcanzaron significación estadística).

Discusión

Nuestro estudio demuestra que el óxido nítrico mejora la oxigenación en los niños con hipertensión pulmonar y/o síndrome

de dificultad respiratoria aguda, y que esa mejoría inicial aumenta ligeramente durante las primeras 24 horas de tratamiento. En nuestros pacientes la mejoría de la oxigenación permitió una asistencia respiratoria menos agresiva, reflejándose fundamentalmente, en una disminución de la FiO₂. La disminución del pico de presión observada a las 24 horas, aunque estadísticamente significativa, debe considerarse como clínicamente poco importante. La disminución exclusiva de la FiO₂ es debida, en parte, a nuestra estrategia de ventilación, en la que inicialmente se optimizó la ventilación mecánica, y solamente se administró óxido nítrico cuando persistía una hipoxemia y/o hipertensión pulmonar refractaria. Al precisar la mayoría de nuestros pacientes una FiO₂ muy elevada, y al no producir el óxido nítrico un cambio significativo en la ventilación, la modificación más lógica a realizar en la asistencia respiratoria fue la disminución de la FiO₂.

Múltiples estudios han demostrado que el NO es un tratamiento eficaz de la hipoxemia y la hipertensión pulmonar en niños⁽⁵⁻⁸⁾. Su utilización se ha generalizado en las unidades de cuidados intensivos pediátricos, debido a sus especiales características: rapidez de acción, facilidad de administración, selectividad de su efecto sobre el pulmón, potencia significativamente superior a otros vasodilatadores pulmonares⁽¹⁶⁾ y escasez de efectos secundarios⁽¹⁷⁾. Por otra parte, la administración conjunta de óxido nítrico con postura en prono⁽¹⁸⁾, almitrina^(18,19), surfactante⁽²⁰⁾, ventilación de alta frecuencia⁽²¹⁾, y ventilación líquida⁽²²⁾, aumentan el efecto de cada tratamiento por separado. Además, en los pacientes en los que se realiza una hiper-capnia permisiva el óxido nítrico además de mejorar la oxigenación disminuye la hipertensión pulmonar producida por la hiper-capnia⁽²³⁾.

Con respecto a la comparación de la respuesta al tratamiento con óxido nítrico entre los niños con HTP y SDRA, nuestros hallazgos confirman los encontrados en un estudio previo con 25 pacientes⁽⁵⁾. Los niños con HTP precisan una asistencia

respiratoria menor y presentan un mayor aumento inicial de la oxigenación que los niños con SDRA (mayor elevación de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y mayor disminución del IO), aunque a las 24 horas de tratamiento las diferencias son menos importantes (Figs. 4 y 5), y la disminución de la FiO_2 es bastante paralela en ambas patologías (Fig. 3).

Pero a pesar de su claro efecto sobre la oxigenación en un importante porcentaje de pacientes, todavía no existen estudios que demuestren que el tratamiento con óxido nítrico mejora el pronóstico. En neonatos con HTP algunos trabajos han demostrado que el tratamiento con NO disminuye la necesidad de ECMO⁽¹⁰⁻¹²⁾, lo que puede ser un indicador indirecto de mejoría pronóstica. En nuestro estudio, la mortalidad de los niños con SDRA fue mayor de la de los que presentaban HTP aislada (aunque sin diferencias estadísticamente significativas), pero no podemos analizar si el NO ha contribuido a disminuir la mortalidad de nuestros pacientes. En pacientes adultos con SDRA dos estudios no han encontrado ningún efecto del NO sobre la mortalidad^(13,24). Un estudio retrospectivo no demostró diferencias de mortalidad en los pacientes tratados con óxido nítrico respecto a controles históricos⁽²⁴⁾. El único estudio prospectivo publicado en pacientes adultos con SDRA, que comparó el tratamiento con NO respecto a un placebo, tampoco encontró diferencias de mortalidad⁽¹³⁾. Pero ¿debemos esperar una disminución de la mortalidad en el SDRA al aplicar un tratamiento que exclusivamente mejora la oxigenación, cuando solo un 15 a 20% de los pacientes con SDRA mueren de insuficiencia respiratoria refractaria?. Probablemente no. El síndrome de dificultad respiratoria aguda es secundario a múltiples causas, que pueden determinar por sí mismas el pronóstico, y además la mayor parte de los pacientes con SDRA que fallecen lo hacen por fallo multiorgánico, como ocurrió en nuestro estudio. Por este motivo, es poco probable que un único tratamiento pueda disminuir la mortalidad de estos pacientes. Pero el hecho de no influir significativamente en la mortalidad no significa que no sea útil⁽²⁵⁾. El tratamiento con óxido nítrico al disminuir la FiO_2 utilizada puede reducir la toxicidad pulmonar y sistémica por hipoxia-hiperoxia, aunque este hecho es difícilmente demostrable en la práctica clínica. De hecho, la mortalidad de los pacientes con SDRA, tanto en niños, como en adultos ha ido disminuyendo lentamente en los últimos años, probablemente debido a la suma de muchos factores (mejor tratamiento de las causas, ventilación menos agresiva, prevención y tratamiento del fallo multiorgánico, mejor nutrición, etc...). Los tratamientos que mejoran la oxigenación como el óxido nítrico, postura en prono o surfactante, aunque no afectan la evolución de la enfermedad pulmonar pueden conseguir una adecuada oxigenación con menor FiO_2 , y permitir una mejor recuperación con menor toxicidad.

Concluimos que el tratamiento con óxido nítrico inhalado produce una mejoría de la oxigenación en los niños con SDRA y/o HTP lo que permite disminuir significativamente la FiO_2 administrada, y que el efecto aumenta durante las primeras 24 horas de tratamiento.

Agradecimientos

A las enfermeras de la Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos por su dedicación a los pacientes y su colaboración en la aplicación del tratamiento con óxido nítrico.

Bibliografía

- 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.
- 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, Vicaut 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.
- Blanch L, Joseph D, Fernández R, Más A, Martínez M, Vallés J, Díaz E, Baigorri F, Artigas A. Hemodynamic and gas exchange responses to inhalation of nitric oxide in patients with the acute respiratory distress syndrome and in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 1997; **23**:51-57.
- Nakagawa Th A, Morris A, Gómez RJ, Johnston SJ, Sharky PT, Zaritsky AL. Dose response to inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1997; **131**:63-69.
- López-Herce J, Cueto E, Carrillo A, Vázquez P, Bustinza A, Moral R. Respuesta aguda a la administración de óxido nítrico en niños. *An Esp Pediatr* 1997; **46**:581-586.
- Miller OI, Celenmajer 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.
- 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.
- 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.
- Skimming JW, Bender KA, Hutchinson AA, Drummond WH. Nitric oxide inhalation in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1997; **130**:225-230.
- 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.
- Hoffman GM, Ross GA, Day SE, Rice Thb, Nelin LD. Inhaled nitric oxide reduces the utilization of extracorporeal membrane oxygenation in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Crit Care Med* 1997; **25**:352-359.
- Goldman AP, Delius RE, Deanfield JE, DeLeval MR, Sigston PE, MacCrae DJ. Nitric oxide might reduce the need for extracorporeal support in children with critical postoperative pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; **62**:750-755.
- Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GL, Davis K, Hyers TM, Papadakos P, an the inhaled nitric oxide in ARDS study group. 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.
- Mathay MA, Pittet JF. Just say NO to inhaled nitric oxide for the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; **26**:1-2.

- 15 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.
- 16 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
- 17 López-Herce J, Sánchez A, Carrillo A, Sancho L, Serriñá C, Cuesta P. Tratamiento con óxido nítrico en niños: Evolución clínica, toxicidad y factores que influyen en la respuesta. *An Esp Pediatr* 1997; **46**:542-548.
- 18 Joillet P, Bulpa P, Ritz M, Ricou B, López J, Chevrolet J-C. Additive beneficial effects of the prone position, nitric oxide, and almitrine bismesylate on gas exchange and oxygen transport in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1997; **25**:786-794.
- 19 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.
- 20 Möller JC, Schaible TF, Reiss I, Artlich A, Gortner L. Treatment of severe non-neonatal ARDS in children with surfactant and nitric oxide in a pre-ECMO-situation. *Int J Artif Organs* 1995; **10**:598-602.
- 21 Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, Redding GJ, deLemos RA, Sardesai S, McCurnin DC, Moreland SG, Cutter GR, Abman SH. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997; **131**:55-62.
- 22 Houmes R-JM, Hartog A, Verbrugge SJC, Böhm S, Lachmann B. Combining partial liquid ventilation with nitric oxide to improve gas exchange in acute lung injury. *Intensive Care Med* 1997; **23**:163-169.
- 23 Puybasset L, Stewart Th, Rouby J-J, Cluzel PhD, 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.
- 24 Luhr O, Nathorst-Westfelt U, Wickerts C-J, Stiernström H, Berggran L, Aardal S, Johansson L-A, Stenquist O, Rudberg U, Lindh A, Bindslev L, Martling C-R, Hornbaek V, Frostell C. A retrospective analysis of nitric oxide inhalation in patients with severe acute lung injury in Sweden and Norway 1991-1994. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; **41**:1238-1246.
- 25 Zapol WM. Nitric oxide inhalation in acute respiratory distress syndrome: It works, but can we prove it? *Crit Care Med* 1998; **26**:2-3.