

Oxido nítrico inhalado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente del RN

S. Rite Gracia, J.A. Ruiz Moreno, J. Sánchez Gimeno, M.I. Molina Chica, A. Marco Tello, S. Rite Montañés

Resumen. *Objetivo:* Analizar desde un punto de vista clínico y analítico la respuesta a la terapéutica con óxido nítrico (NO) inhalado en recién nacidos (RN) con hipertensión pulmonar persistente (PPHN).

Material y métodos: Se realiza un estudio retrospectivo de 10 pacientes afectados de PPHN sometidos a tratamiento con NO inhalado. Se han revisado los parámetros ventilatorios y gasométricos, antes de iniciar el tratamiento con NO, en las primeras horas de tratamiento y a su retirada, en el grupo total de pacientes, en el grupo de supervivientes y en el grupo de patología subyacente más frecuente, neumonía intrauterina (NI). Como parámetros para determinar la respuesta al tratamiento con NO se determinó el índice de oxigenación (IO) y el incremento de la PaO₂. Con los datos obtenidos se realizó análisis estadístico, mediante comparación de medias.

Resultados: El índice de oxigenación antes de iniciar el tratamiento con NO inhalado fue de $39 \pm 7,3$ para el grupo total y $38,4 \pm 8,8$ para el grupo de supervivientes. A las $2,9 \pm 1,1$ horas de iniciado el tratamiento existía una discreta mejoría en el grupo total, más manifiesta en el grupo de supervivientes, $32,4 \pm 15,2$ y $26,4 \pm 7,8$ ($p < 0,05$), respectivamente. A la retirada del tratamiento el IO era de $24,7 \pm 21,9$ ($p < 0,05$) y $12,8 \pm 7,5$ ($p < 0,001$). Los correspondientes incrementos de PaO₂ para ambos grupos fueron de $51,2\% \pm 55,5\%$ y $66,8\% \pm 28,1\%$. Cabe destacar que el incremento de PaO₂ más notable correspondió a los pacientes afectados de neumonía intrauterina, $78,3\% \pm 41,9\%$ al retirar el tratamiento.

Conclusión: Para recién nacidos a término afectados de PPHN, el tratamiento precoz con NO inhalado provoca una mejoría sostenida en la oxigenación y posiblemente reduce el número de pacientes candidatos a tratamiento con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO).

An Esp Pediatr 1999;51:181-185.

Palabras clave: Oxido nítrico; Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido; Ventilación oscilatoria de alta frecuencia.

INHALED NITRIC OXIDE IN THE TREATMENT OF PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN

Abstract. *Objective:* Our aim was to assess from a clinical and analytical point of view the response to inhaled nitric oxide in patients with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN).

Patients and methods: A retrospective study was analyzed in ten patients with PPHN who received inhaled nitric oxide. The ventilatory

and gasometric data were reviewed before treatment, during the first hours and afterwards, in all patients, in the surviving group and in the most common associated disease group (intrauterine pneumonia). The parameters analyzed to assess the response to NO treatment were the oxygenation index (IO) and the PaO₂ increase. Statistical analysis was performed by using a comparison of means.

Results: The mean oxygenation index before starting the treatment with inhaled NO was 39 ± 7.3 in the total group and 38.4 ± 8.8 in the surviving patients. At 2.9 ± 1.1 hours after treatment a mild improvement was observed in the total group and it was more evident in the surviving group (32.4 ± 15.2 and 26.4 ± 7.8 , respectively; $p < 0.05$). After treatment was discontinued, the IO was 24.7 ± 21.9 ($p < 0.05$) and 12.8 ± 7.5 ($p < 0.001$). The PaO₂ increment in both groups was $51.2\% \pm 55.5\%$ and $66.8\% \pm 28.1\%$. The patients with intrauterine pneumonia showed the highest PaO₂ increase after treatment was discontinued ($78.3\% \pm 41.9\%$).

Conclusions: Early treatment with inhaled NO in term newborns with PPHN produced a sustained improvement in oxygenation. This treatment might reduce the number of patients who need extracorporeal membrane oxygenation.

Key words: Nitric oxide. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. High frequency oscillatory ventilation.

Introducción

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) es un síndrome de fallo respiratorio agudo, caracterizado por hipoxemia sistémica asociada con "shunt" extrapulmonar derecha-izquierda e incremento de la presión arterial pulmonar en ausencia de cardiopatía congénita⁽¹⁾. La hipoxia perinatal determina una vasoconstricción prolongada del lecho vascular pulmonar, con el consiguiente incremento de la resistencia vascular al flujo sanguíneo y aumento de presión en arteria pulmonar, aurícula y ventrículo derecho. El resultado de todo ello es un cortocircuito derecha-izquierda a través del conducto arterioso y/o del foramen oval. Este síndrome se presenta con mayor frecuencia en RN a término con enfermedades de base, tales como síndrome de aspiración meconial, distrés respiratorio, sepsis, hipoplasia pulmonar y formas en las que no es posible identificar un cuadro patológico asociado y que se corresponde con la llamada forma idiopática o persistencia de circulación fetal.

La incidencia de PPHN es de 1/1.500 RN vivos y se estima que la padecerán el 1% de los niños que ingresan en las unidades de cuidados intensivos neonatales⁽²⁾.

Unidad Cuidados Intensivos Neonatales. Servicio Neonatología. H.M.I. "Miguel Servet". Zaragoza.
Correspondencia: Segundo Rite Montañés. C/ Manuel Lasala 44, 4°C. 50006 Zaragoza.
Recibido: Enero 1999
Aceptado: Abril 1999

La terapéutica estándar de la PPHN incluye el uso de ventilación mecánica convencional, oxigenoterapia, sedación y relajación muscular, alcalosis, drogas vasoactivas, vasodilatadores intravenosos (en desuso actualmente). Desde 1994 el uso de surfactante y en casos más graves de PPHN de ventilación con alta frecuencia y el uso de óxido nítrico (NO) están mostrando seguridad y eficacia. En pacientes en los que fracasan estas medidas terapéuticas estaría indicado en última instancia el uso de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)⁽³⁾.

El NO endógeno es producido en las células endoteliales a partir del aminoácido L-arginina, por la acción de una enzima, NO-sintetasa y se identifica con el factor endotelial relajante⁽⁴⁾. Actúa estimulando al enzima guanil-ciclasa que transforma el GTP en GMPc en el músculo liso vascular, causando relajación⁽⁵⁾. La producción continuada de NO contribuye al bajo tono muscular pulmonar que existe normalmente en situación de normoxemia. Cuando acontece una hipertensión pulmonar crónica hipóxica disminuye la síntesis por liberación de NO, lo cual reduce la capacidad de vasodilatación pulmonar y también favorece la presencia de vasoconstricción pulmonar⁽⁶⁾. Tras administrar el NO mediante inhalación, desde el alvéolo difunde al músculo liso vascular. Cuando el NO llega al espacio intravascular, rápidamente se une a la Hb formando metahemoglobina, lo cual opera como un mecanismo defensivo al evitar la hipotensión sistémica y limitar su efecto vasodilatador a la circulación pulmonar⁽⁷⁾.

El uso clínico del NO inhalado en neonatos se considera desde las comunicaciones originales de Roberts⁽⁸⁾ y Kinsella⁽⁹⁾, que demostraron una mejoría mantenida en la oxigenación del recién nacido a término con hipoxemia y PPHN, usando 80 y 20 ppm respectivamente. Posteriormente, se ha observado en recién nacidos que el incremento de la dosis a 40 ppm por lo ge-

neral no mejora la oxigenación en aquellos pacientes que no mostraron respuesta a la dosis de 20 ppm. Hay diversos estudios que corroboran esta afirmación^(10,11). En el estudio NIÑOS⁽¹⁰⁾ la dosis inicial fue de 20 ppm, incrementándose a 80 ppm si la mejoría de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial fue de menos de 20 mmHg. En dicho estudio sólo 3 de los 53 pacientes (6%) que tuvieron poca respuesta a 20 ppm tuvieron un incremento de la presión parcial de oxígeno de más de 20 mmHg cuando se trataron con NO inhalado a 80 ppm.

Material y métodos

Se realiza un estudio retrospectivo de 10 pacientes (7 varones; 3 mujeres), ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales durante los años 1996-1998 con diagnóstico de PPHN. En un 50% de los pacientes la causa subyacente de PPHN fue neumonía intrauterina (NI), en un 30% hernia diafragmática congénita (HDC), y en un 20% síndrome de aspiración meconial (SAM). El perfil de los pacientes se detalla en la tabla I.

Los pacientes sometidos al tratamiento con NO cumplían los criterios clínicos propuestos por la Sociedad Española de Neonatología (SEN)⁽¹²⁾: PaO₂ < 60 (FiO₂=1) y gradiente de saturación O₂ pre-postductal > 5%. En 7 de los pacientes se confirmó el diagnóstico mediante ecocardiografía en las siguientes 12 horas. Todos nuestros pacientes, dada su situación crítica, superaban el índice de oxigenación (IO) > 25. En todos los casos previamente habían fracasado las medidas terapéuticas convencionales. Cabe destacar que en nuestra serie tan sólo los dos últimos casos recibieron HFOV, dado que anteriormente no se disponía de dicha técnica en nuestra Unidad. Se inició el tratamiento con dosis de 20 ppm.; sin embargo, la situación crítica de algunos casos obligó al incremento de la dosis a los

Tabla I

Perfil de los pacientes	Grupo total (n=10)	NI (n=5)	HDC (n=3)	SAM (n=2)
. Peso al nacer (kg)*	3,0 ± 0,5 (2,4 – 3,78)**	2,8 ± 0,5	3,0 ± 0,4	3,2 ± 0,4
. Edad gestacional (semanas)*	38,3 ± 2 (35 – 40,7)**	37,6 ± 2,2	38,6 ± 2,3	39,5 ± 0
. Apgar a los 5´*	7,6 ± 2,4 (3 – 10)**	8,6 ± 1,6	7 ± 3,6	6 ± 1,4
. Sexo (varones/mujeres)	7/3	3/2	2/1	2/0
. Cesáreas (%)	40%	60%	3%	0%
. Tipo ventilación (convencional/HFOV)	8/2	5/0	2/1	1/1
. Edad comienzo tratamiento con NO (h)*	22 ± 18,3 (4 – 54)**	36,4 ± 15,7	10,3 ± 4,5	5,5 ± 2,1
- Grupo supervivientes	28 ± 19,4			
. Dosis inicial NO (ppm)*	35,1 ± 21,9 (8 – 80)**	37,2 ± 27,3	41,6 ± 18,9	20 ± 0
- Grupo supervivientes	40,1 ± 19,4			
. Duración tratamiento NO (h)*	67,8 ± 76,2 (3 – 240)**	71 ± 56,8	98,6 ± 123	13,5 ± 14,8
- Grupo supervivientes	45,8 ± 37,36			
. NO ₂ (ppm)	2,83 ± 1,39 (0,6 – 4,1)			
. Metahemoglobinemia (n=5)	< 1%			
. Exitus	40%	20%	66,6%	50%

*Valores en media ± DS; ** Intervalos; NI: neumonía intrauterina, HDC: hernia diafragmática congénita, SAM: síndrome de aspiración meconial. HFOV: ventilación oscilatoria de alta frecuencia.

Tabla II Parámetros ventilatorios y gasométricos

	Previo tratamiento NO (22,4 ± 18,3 h.)	Tras inicio tratamiento NO (2,9 ± 1,1 h.)	Retirada tratamiento NO (67,8 ± 76,2 h.)
FiO ₂ *	99% ± 3,2%	99% ± 3,2%	80% ± 27,9%
PMA* (cm H ₂ O)	18 ± 3	17,6 ± 3,1	15,4 ± 5
PIP* (cm H ₂ O)	32,5 ± 6,5	31,8 ± 6,4	28,5 ± 7,7
Frecuencia	87,5 ± 13,1	86,2 ± 14,3	75,5 ± 29
pH	7,21 ± 0,2	7,35 ± 0,1	7,39 ± 0,1
PaO ₂ (Torr)	46,1 ± 5,2	59,2 ± 14,7	68,3 ± 21,3
PCO ₂ (Torr)	66,5 ± 17,9	64,1 ± 25,1	54,9 ± 15,8

*FiO₂: fracción de oxígeno inspirado, PMA: presión media en las vías aéreas, PIP: pico de presión inspiratoria. Valores en media ± DS

Tabla III Influencia del tratamiento con NO

	Previo tratamiento NO	Tras inicio tratamiento NO	Retirada tratamiento NO
IO			
Grupo total (n=10)	39 ± 7,3	32,4 ± 15,2	24,7 ± 21,9*
Grupo supervivientes (n=6)	38,4 ± 8,8	26,4 ± 7,8*	12,8 ± 7,5***
Grupo neumonía (n=5)	35,8 ± 8,1	25 ± 7,1*	13,6 ± 8**
Incremento PaO ₂			
Grupo total		29% ± 31,3%	51,2% ± 55,5%
Grupo supervivientes		37,4% ± 16,3%	66,8% ± 28,1%
Grupo neumonía		35,2% ± 17,5%	78,3% ± 41,9%

IO: índice de oxigenación. *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001; Valores en media ± DS

pocos minutos de iniciarse el tratamiento, por lo que en la Tabla I consideramos a estas últimas como las dosis de inicio. El tratamiento fue aplicado siguiendo el protocolo de administración propuesto por la SEN. Si a los 30 minutos de iniciado el tratamiento no existía una respuesta positiva (descenso del IO >33% e incremento de la PaO₂ > 50%) se incrementaba la dosis. Siguiendo los mismos criterios se procedió a la retirada del NO de forma progresiva.

Se han revisado los parámetros ventilatorios y gasométricos, antes de iniciar el tratamiento con NO, en las primeras horas de tratamiento y a su retirada, en el grupo total de pacientes, en el grupo de supervivientes y en el grupo de patología subyacente más frecuente (NI). Como parámetros para determinar la respuesta al tratamiento con NO se determinó el índice de oxigenación (IO= PMA x FiO₂ x 100 / PaO₂) y el incremento de la PaO₂ en los mismos grupos.

Con los datos obtenidos se realizó análisis estadístico, mediante comparación de medias, con resultados estadísticamente significativos para una *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

Resultados

De forma global el inicio de tratamiento con NO inhalado en nuestros pacientes fue a las 22 horas de vida por término me-

dio, con una dosis media inicial de 35 ppm, y con una duración media de tratamiento de 68 horas (46 en el grupo de supervivientes). (Tabla I).

Del grupo total, 8 pacientes fueron tratados con ventilación convencional y 2 con ventilación oscilatoria de alta frecuencia. Los parámetros ventilatorios y gasométricos del grupo total de pacientes quedan reflejados en la tabla II, tanto al inicio de tratamiento; como en la primera evaluación (2,9 horas), observándose una progresiva mejoría de dichos parámetros hasta la retirada definitiva del tratamiento con NO inhalado.

La respuesta al tratamiento se define por la disminución del IO y el correspondiente incremento de la PaO₂. El grupo total (n=10) experimenta una discreta mejoría inicial, más acentuada a la retirada del NO, con diferencias estadísticas significativas. La escasa respuesta inicial se debe a la inclusión dentro de este grupo de los pacientes fallecidos en los que no existió respuesta al NO (n=4). Cuando se analiza el grupo de supervivientes (n=6; 4 NI, 1 HDC, 1 SAM) las diferencias son estadísticamente significativas, ya desde la primera evaluación que se realiza. Como se ha visto en otras series la neumonía, es la patología de base que parece relacionarse con una mejor respuesta a la terapéutica con NO inhalado, como muestran los datos incluidos en la tabla III. En nuestros pacientes, no se observaron niveles pa-

tológicos de metahemoglobinemia y la media de NO₂ máximo no sobrepasó 3 ppm.

Discusión

El NO inhalado en el tratamiento de la PPHN está indicado ante el fracaso de las terapéuticas convencionales y una vez se cumplen los criterios antes mencionados. En cuanto a la dosis de inicio los estudios más recientes apoyan el uso de dosis de NO inhalado empezando con 20 ppm en recién nacidos a término con PPHN. Si bien las exposiciones breves a dosis más altas (40 a 80 ppm) parecen seguras, el tratamiento sostenido con NO a 80 ppm incrementa el riesgo de metahemoglobinemia^(10,11). En nuestros pacientes existe una gran variación en la dosis inicial aplicada (35 ppm de media), modificándose en función de la respuesta gasométrica y manteniendo dosis altas de NO el menor tiempo posible para evitar la aparición de metahemoglobinemia.

Hoy en día los pacientes con PPHN subsidiarios de tratamiento con NO inhalado se ven beneficiados por la aplicación de otras medidas terapéuticas como pueden ser la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (HFOV) y la administración de surfactante exógeno. En diversos estudios se ha demostrado que el NO inhalado puede ser menos eficaz cuando el volumen pulmonar está disminuido en relación con enfermedad del parénquima pulmonar por varias razones. En primer lugar, la atelectasia y la enfermedad del espacio aéreo (neumonía, edema pulmonar) puede disminuir el aporte eficaz de NO inhalado a su sitio de acción en unidades pulmonares terminales. En segundo lugar, en casos complicados por enfermedad pulmonar grave e insuflación insuficiente, puede exacerbarse la PPHN debido a los efectos mecánicos adversos de la inflación insuficiente sobre la resistencia vascular pulmonar. En tercer lugar, la atelectasia regional puede relacionarse con hipoxia alveolar y vasoconstricción pulmonar⁽¹³⁾. Según estas observaciones se considera que la mejoría de la inflación pulmonar durante HFOV podría aumentar la respuesta al NO inhalado al disminuir el cortocircuito intrapulmonar y mejorar el aporte de NO a la circulación pulmonar. El tratamiento con HFOV y NO inhalado da mejor resultado en la PPHN complicada con neumopatía grave que el uso de HFOV o NO inhalado de forma aislada. Por el contrario, en pacientes con PPHN sin neumopatía asociada, tanto el NO inhalado, como la HFOV con NO inhalado son más eficaces que dicho tipo de ventilación de forma aislada⁽¹⁴⁾.

Así como la utilización del NO inhalado en PPHN secundaria a neumonía o sepsis resulta eficaz, como han demostrado diversos autores y así lo corroboran nuestros resultados, su aplicación en la hernia diafragmática congénita (HDC) es controvertida. En 1993 Frostell y cols.⁽¹⁵⁾ comunicaron el primer caso de rescate satisfactorio con NO inhalado en HDC. Por su parte Karamanoukian y cols.⁽¹⁶⁾ pudieron demostrar poca eficacia clínica del NO inhalado como tratamiento precoz en el transcurso de la enfermedad, sin mejoría de la oxigenación cuando se ofreció antes del apoyo con ECMO. Aun así, se apreció mejoría clínica al combinar ambas técnicas. Estos autores sugieren

que el tratamiento con NO inhalado puede no eliminar la necesidad de apoyo con ECMO o reparación quirúrgica en estos pacientes, pero puede ser eficaz como tratamiento coadyuvante para la hipoplasia pulmonar con vasculatura pulmonar reactiva. En nuestra experiencia son estos pacientes los que se muestran más refractarios al tratamiento. En cuanto a la utilización del NO inhalado en prematuros, informes preliminares sugieren la mejoría de la oxigenación en prematuros con insuficiencia respiratoria hipoxémica grave causada por síndrome de insuficiencia respiratoria del recién nacido, sepsis, neumonía e hipoplasia pulmonar⁽¹⁷⁾. Aun así, los riesgos potenciales relacionados con hemorragia intracraneal en prematuros justifica un método cauto para el tratamiento con dicho óxido, y en la actualidad la aplicación clínica debe limitarse a estudios con testigos que enfoquen los resultados, tanto de seguridad, como de eficacia⁽¹⁸⁾.

Con objeto de evitar los efectos adversos asociados con el tratamiento es preciso monitorizar el NO₂ y los niveles de metahemoglobinemia. Se suspenderá la administración de NO inhalado si durante el tratamiento se detecta la aparición de efectos secundarios: NO₂ > 5 ppm.; metahemoglobinemia > 2,5%⁽¹²⁾.

La retirada del NO debe realizarse de forma cuidadosa, ya que se han comunicado decrementos rápidos y a veces notorios de la oxigenación y aumentos de la resistencia vascular pulmonar después de suspensión repentina de NO inhalado durante tratamiento prolongado⁽¹⁹⁾. Estos niños deben ser cuidadosamente monitorizados en las horas siguientes a la suspensión del tratamiento y se debe estar preparado para reiniciar el tratamiento si el deterioro clínico acontece. Para reducir los efectos adversos de la supresión muchos autores recomiendan disminución progresiva de la dosis de NO inhalado hasta 1 a 2 ppm previo a la supresión del tratamiento. Hay dudas respecto a los mecanismos que contribuyen a estos efectos de rebote. Uno de estos mecanismos podría ser el hecho de que el NO exógeno puede producir regulación descendente de la producción endógena del mismo, lo que contribuye de forma directa a la gravedad del vasoespasmo tras la supresión del aporte exógeno⁽²⁰⁾.

En resumen, el NO inhalado es hoy en día, el único vasodilatador pulmonar selectivo efectivo, lo que ha sido establecido en ensayos randomizados prospectivos, a la hora de reducir la necesidad de ECMO en recién nacidos con fallo respiratorio hipóxico. La ausencia de efectos en la hemodinámica sistémica, unido a la seguridad relativa de su administración, cuando es monitorizado de forma apropiada, apoyaría su uso frente a otros vasodilatadores de administración sistémica, tales como la tolazolina y prostaciclina.

Bibliografía

- 1 Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: A randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatrics* 1998; **101**:325-334.
- 2 Moro M. Síndrome de hipertensión pulmonar persistente en Neonatología. En: Jiménez R, Figueras J, Botet F. Neonatología. 2ª edición. Barcelona: Expaxs, p. 491-495.
- 3 Walsh-Sukys M, Fanaroff A, Wright L, et al. Persistent pulmonary hy-

- pertension of the newborn (PPHN): prospective, multicenter study of treatments and outcome. *Pediatr Res* 1995; **37**:244A.
- 4 Johns RA. EDRF/nitric oxide. The endogenous nitrovasodilator and new cellular messenger. *Anesthesiol* 1991; **75**:927-931.
 - 5 Ignarro LJ. Biological actions and properties of endothelial-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circulation Res* 1989; **65**:1-21.
 - 6 Dinh Xuan AT. Endothelial modulation of pulmonary vascular tone. *Eur Respir J* 1992; **5**:757-762.
 - 7 Figueras J, Sorni A, Botet F, Rodríguez J.M, Jiménez R. Respuesta inmediata a la administración de óxido nítrico inhalado en un neonato con hernia diafragmática congénita e hipertensión pulmonar. *An Esp Pediatr* 1996; **44**:70-72.
 - 8 Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; **340**:818-819.
 - 9 Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; **340**:819-820.
 - 10 Neonatal inhaled nitric oxide study group: Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997; **336**:597-604.
 - 11 Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, et al. A double masked, randomized, placebo-controlled, dose-response study of inhaled nitric oxide for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res* 1997; **41**:144A.
 - 12 Unidades Españolas de Neonatología. Utilización del óxido nítrico inhalado en el recién nacido. *Arch Pediatr* 1996; **47**:233-235.
 - 13 Antunes MJ, Greenspan JS, Holt WJ, et al. Assessment of lung function pre-nitric oxide therapy: A predictor of response?. *Pediatr Res* 1994; **35**:212A.
 - 14 Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al: 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.
 - 15 Frostell CG, Lonnqvist PA, Sonesson SE, et al. Near fatal pulmonary hypertension after surgical repair of congenital diaphragmatic hernia. Successful use of inhaled nitric oxide. *Anaesthesia* 1993; **48**:679-683.
 - 16 Karamanoukian HL, Glick PL, Zayek M, et al. Inhaled nitric oxide in congenital hypoplasia of the lungs due to diaphragmatic hernia or oligohydramnios. *Pediatrics* 1994; **94**:715-718.
 - 17 Peliowski A, Finer NN, Etches PC, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants after prolonged rupture of the membranes. *J Pediatr* 1995; **126**:450-453.
 - 18 Van Meurs KP, Rhine WD, Asselin JM, et al. Response of premature infants with severe respiratory to inhaled nitric oxide. *Pediatr Res* 1997; **41**:271A.
 - 19 Kinsella JP, Neish SR, Ivy DD, et al. Clinical responses to prolonged treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with low doses of nitric oxide. *J Pediatr* 1993; **123**:103-108.
 - 20 Finer N. Inhaled nitric oxide in neonates. *Arch Dis Child* 1997; **77**:F81-F84.