

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Cambios en los índices de oxigenación con el uso de óxido nítrico en el postoperatorio de corrección de cardiopatías congénitas con hipertensión pulmonar severa

Lizeth Ramírez Ramírez,* Juan Calderón Colmenero,* Ernesto Zarco Martínez,*
José Antonio García Montes,* Javier Molina Méndez,* Guillermo Fernández de la Reguera*

Resumen

La finalidad del estudio fue determinar los cambios en los parámetros de oxigenación, presión arterial pulmonar y sistémica, posterior a la administración de óxido nítrico (NO), en el postoperatorio inmediato de pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar severa secundaria a cardiopatía congénita sometidos a corrección quirúrgica.

Se estudiaron 7 pacientes, con una media de edad de 3.6 años. En todos fue realizada cirugía correctiva. El óxido nítrico se inició en el postoperatorio inmediato, la dosis osciló entre 15 a 25 ppm con media de 20 ppm, con promedio de duración en su aplicación de 3.5 días. Fueron medidos: índice de oxigenación, gradiente alveolo-arterial, presión arterial media pulmonar y sistémica, tanto al inicio de la administración del óxido nítrico como a las 1, 6, 12, 24, 36, 48 y 72 horas después, también fueron cuantificados los niveles exhalados de óxido nítrico (NO_2) y de metahemoglobina sérica.

Los resultados obtenidos fueron para el índice de oxigenación, inicial 166 ± 100 y final 210 ± 98 ; gradiente alveolo-arterial 270 ± 145 , inicial y 163 ± 167 , final; presión arterial pulmonar media 34 ± 17 mmHg, inicial y 39 ± 19 mmHg final; presión arterial media sistémica 69 ± 10 mmHg inicial y final 82 ± 15 mmHg.

En conclusión, el óxido nítrico produjo disminución del gradiente alveolo-arterial sin cambios significativos de la presión arterial media pulmonar y sistémica. No fue suspendido el óxido nítrico, en ninguno de los pacientes, por efectos tóxicos.

Summary

CHANGES IN OXIGENATION INDEX INDUCED BY NO INHALATION DURING THE POSTOPERATIVE PERIOD OF CONGENITAL HEART REPAIR WITH SEVERE PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN

In this clinical study, 7 pediatric patients with severe pulmonary artery hypertension, secondary to congenital heart disease, received inhaled nitric oxide at doses of 20 ppm in the acute postoperative management of congenital heart repair for 3.5 days. Monitoring included oxygenation index, alveoloarterial oxygen difference, pulmonary and systemic pressure, measurements were recorded previous to the NO administration; 1, 6, 12, 24, 36, 48 and 72 hours after treatment with NO, nitrous oxide (NO_2) and seric methemoglobin also were monitored.

Results. Average age was 3.6 years. The oxygenation index before inhaling NO was 166 ± 100 , 72 hours following inhalation of NO the oxygenation index was 210 ± 98 . The alveolo-arterial baseline oxygen difference was 270 ± 145 ; 72 hours after inhaling NO, it was 163 ± 167 . No decreases in pulmonary and systemic arterial pressure during NO inhalation occurred. The levels of NO_2 and seric methemoglobin were not toxic.

Conclusions: Treatment with inhaled NO after cardiac surgery in children with severe pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart disease may be useful to improve oxygenation with no changes in pulmonary and systemic arterial pressure. Inhaled NO at 20 ppm did not cause toxicity.

Palabras clave: Óxido nítrico. Cardiopatías congénitas. Índices de oxigenación. Cirugía cardíaca.

Key words: Nitric oxide. Congenital heart disease. Oxigenation index. Postoperative cardiac surgery.

* Unidad de Cuidados Intensivos Postquirúrgicos del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH. Juan Badiano No. 1, 14080 México, D.F.).

Correspondencia.

Dr. Juan Calderón Colmenero. Juan Badiano No.1. Col. Sección XIV. Tlalpan. 14080 México, DF.

Aceptado: 3 de abril de 2001

Introducción

El óxido nítrico es un gas incoloro e inodoro, soluble en agua. Su presencia en el medio ambiente es producto de procesos de combustión. Sus concentraciones atmosféricas van de 10 a 500 partes por billón, pero pueden exceder a 1.5 partes por millón (ppm) en zonas de intenso tráfico vehicular. Comercialmente es producido al hacer reaccionar bióxido de sulfuro con ácido nítrico o de nitrato de sodio con ácido sulfúrico. El óxido nítrico (ON) fue inicialmente identificado por Furchgott y Zawadzki quienes lo denominaron factor relajante derivado del endotelio, denotando su principal acción biológica sobre las células de músculo liso del endotelio vascular. Desde 1987, Palmer y colaboradores determinaron que el óxido nítrico era producido en forma endógena por células del endotelio.¹ En el ámbito fisiológico el óxido nítrico activa a la guanilato-ciclasa, formando guanosín-monofosfato cíclico (GMPc) a partir de guanosín-monofosfato. El aumento en los niveles de GMPc causa reducción en los niveles intracelulares de calcio, circunstancia responsable de la relajación del músculo liso en los tejidos vasculares y no vasculares.² El óxido nítrico difunde de manera rápida a través de las células alveolares al músculo liso subyacente de las arteriolas pulmonares en donde ejerce su acción y en el compartimento vascular se une a la oxihemoglobina.³ Su vida media es de pocos segundos (< 5') lo que contribuye a que su efecto se lleve a cabo básicamente a nivel local.⁴ El metabolismo del óxido nítrico da como resultado la producción de óxido nitroso (NO₂) y de metahemoglobina. Se recomiendan concentraciones de NO₂ menores de 1 ppm, ya que a elevadas concentraciones (> 10 ppm) produce los siguientes efectos tóxicos: depleción de antioxidantes, neumonía, edema agudo pulmonar, hemorragia alveolar, hiperplasia de las células alveolares tipo 2, acumulación intrapulmonar de fibrina, neutrófilos y macrófagos y la muerte. Niveles séricos de metahemoglobina de hasta un 4% son permisibles. El suspender abruptamente el uso de óxido nítrico causa incremento en la presión arterial pulmonar, ya que interfiere con la producción de óxido nítrico endógeno, motivo por el cual la interrupción del tratamiento debe hacerse en forma gradual.³

La principal indicación terapéutica del óxido nítrico es en el manejo de la hipertensión pulmonar en el paciente postoperado de cirugía cardíaca, en el trasplantado de corazón, en hipertensión pulmonar secundaria a falla ventricular izquier-

da y en el tratamiento de crisis hipertensivas pulmonares de cualquier causa.⁴⁻⁶ Se ha hecho énfasis, además, en la acción moduladora del óxido nítrico sobre la función cardíaca.⁷⁻⁹ Las concentraciones reportadas como útiles para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar oscilan entre 5 y 80 ppm.³ Miller demostró la efectividad del óxido nítrico en pacientes postoperados de cardiopatías congénitas, con dosis tan bajas como de 2 ppm.¹⁰

En los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas de hiperflujo pulmonar es frecuente la presencia de hipertensión arterial pulmonar. Posterior a la cirugía cardíaca, la hipertensión pulmonar puede persistir y aún, exacerbarse en el periodo postoperatorio inmediato por el daño endotelial que ocasiona la bomba de circulación extracorpórea, contribuyendo a la presentación, si otros factores lo favorecen, de crisis hipertensivas pulmonares, que representan un serio problema de manejo y que condicionan, incluso, incremento en la mortalidad.¹¹⁻¹³ El óxido nítrico inhalado ha mostrado resultados satisfactorios en el manejo de la hipertensión pulmonar (HAP) que acompaña al daño endotelial observado en el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva y posterior a la circulación extracorpórea, debido a que la función de las células del músculo liso se mantiene aún en presencia de disfunción del endotelio.^{14,15} Se ha referido incremento sustancial en la oxigenación de los pacientes pediátricos posterior a la cirugía cardíaca, con el uso de óxido nítrico inhalado, a consecuencia de mejoría de la oxigenación por incremento del flujo pulmonar, en áreas mejor ventiladas.^{16,17} En presencia de HAP, la efectividad de la respuesta vasodilatadora al óxido nítrico se altera por la presencia de hipertrofia de la capa media y de hiperplasia de la íntima de la vasculatura pulmonar.^{17,18} También se ha demostrado que la terapia con óxido nítrico en el periodo postoperatorio inmediato de los pacientes operados de cardiopatías congénitas mejora la función ventricular derecha.^{19,20} Ha sido propuesto como de utilidad el uso del óxido nítrico en los pacientes neonatos y lactantes postoperados de cirugía cardíaca, para permitir diferenciar la vasoconstricción reversible de la vasculatura pulmonar, de la irreversible por daño anatómico severo.²¹

El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar los cambios en los índices de oxigenación y el comportamiento de la presión arterial pulmonar y sistémica, en pacientes pediátricos con cardiopatías

congénitas e hipertensión arterial pulmonar severa sometidos a corrección de su anomalía cardiaca en el postoperatorio inmediato, consecutivo a la administración de óxido nítrico inhalado.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

Se incluyó a todos los pacientes menores a 18 años, portadores de alguna cardiopatía congénita con HAP severa, sometidos a tratamiento quirúrgico de su cardiopatía, en quienes durante el periodo postoperatorio inmediato se aplicó óxido nítrico inhalado, en la unidad de Cuidados Intensivos Postquirúrgicos del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". El periodo analizado fue de septiembre de 1998 a noviembre de 1999.

El óxido nítrico se suministró durante la ventilación mecánica con un circuito cerrado, en sincronía con la inspiración. La aspiración de secreciones se llevó a cabo con sistema de aspiración cerrado. La dosis osciló entre 15 y 25 ppm y el tiempo de aplicación entre 36 horas y 5 días.

Los datos obtenidos de cada uno de los pacientes estudiados fueron: edad, sexo, peso, diagnóstico preoperatorio, tratamiento inotrópico y vasodilatador endovenoso así como dosis y tiempo de aplicación del óxido nítrico inhalado en el periodo postoperatorio inmediato.

Además se midieron los siguientes parámetros: Presión arterial de oxígeno, saturación arterial de oxígeno, índice de oxigenación, gradiente alveolo-arterial, presión arterial pulmonar media, presión arterial sistémica media. Se monitorizaron las concentraciones de NO₂ y de metahemoglobina sérica previas al tratamiento con óxido nítrico y luego 1, 6, 24, 36, 48 y 72 horas de iniciado el tratamiento con óxido nítrico.

Se midió la presión arterial de oxígeno y la saturación arterial de oxígeno en gasometrías arteriales.

El índice de oxigenación se obtuvo al dividir la presión arterial de oxígeno entre la fracción inspirada de oxígeno administrada. El gradiente alveolo-arterial como la diferencia obtenida entre la presión de oxígeno alveolar y la presión de oxígeno arterial, se calculó de la manera siguiente:

$$\text{Presión alveolar de oxígeno} = \text{PB} - \text{PVH}_2\text{O} \cdot \text{FiO}_2 / 100 - \text{PaCO}_2 / 0.8$$

PB: Presión barométrica en la Cd. de México

PVH₂O: Presión de vapor de agua en la Cd. de México

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono

La presión arterial pulmonar fue medida mediante un catéter instalado en el tronco de la arteria pulmonar transoperatoriamente o mediante catéter de flotación en una de las ramas de la arteria pulmonar. La presión arterial sistémica se midió a través de línea arterial instalada en sala de operaciones previa a la cirugía. En todos los pacientes estos parámetros se midieron antes del inicio de óxido nítrico y a la hora, 6, 12, 24, 36, 48, y 72 horas.

Las concentraciones de NO y de NO₂ se cuantificaron a través de un monitor instalado en el sistema de administración del óxido nítrico, mediante quimioluminiscencia.

La concentración de metahemoglobina se determinó en sangre, previo a la administración de óxido nítrico a la hora, 6, 12, 24, 48 y 72 horas después de su inicio.

Resultados

Se estudiaron 7 pacientes, 5 mujeres (71.4%) y 2 hombres (28.6%). Las edades comprendidas fueron entre 17 días y 15 años, con media de 3.6 años. El peso de los pacientes fluctuó entre 2.7 y 39.3 kg con media de 12.8 kg y moda de 2.7 kg. En la *Tabla I* se muestra la relación de los pacientes estudiados,

Tabla I.

Paciente	Diagnóstico	Sexo	Edad	Peso
1	CATVP infrac. obstructiva	Fem.	17 d	2.7 kg
2	CATVP suprac. obstructiva	Masc.	17 d	2.7 kg
3	CATVP supracardiaca	Masc	3 m	5.6 kg
4	Tronco arterioso tipo II	Fem.	3 m	4.7 kg
5	TGA + CIV + bandaje	Fem.	1 a 4 m	5.6 kg
6	CIV	Fem.	9 a	29.4 kg
7	Insuficiencia mitral severa	Fem.	15 a	39.3 kg

CATVP: Conexión anómala total de venas pulmonares.

TGA: Transposición de grandes arterias.

CIV: Comunicación interventricular.

Tabla II.

	Índice de oxigenación	Gradiente Alveolo-Art.
Previo a NO	166±100	270±145
1 h	195±65	238±105
6 h	177±48	242±115
12 h	205±56	185±105
24 h	182±38	188±64
36 h	179±28	159±36
48 h	184±65	189±127
72 h	210±98	163±167

Tabla III.

	Presión pulmonar (mmHg)	Presión sistémica (mmHg)
Previo a NO	34±17	69±10
1 h	32±17	67±13
6 h	30±11	67±13
12 h	32±12	68±9
24 h	34±13	70±12
36 h	34±17	66±10
48 h	36±28	68±11
72 h	39±19	82±15

con el diagnóstico de su cardiopatía congénita. Todos los pacientes tenían diagnóstico clínico, confirmado por ecocardiografía, de hipertensión arterial pulmonar severa. Únicamente en dos pacientes se realizaron otros estudios para complementar el análisis de la hipertensión arterial pulmonar severa. El primero fue un paciente de 19 días de vida con conexión anómala total de venas pulmonares (CATVP) a vena cava superior con colector obstruido, se realizó previo a su ingreso al Instituto, toma de biopsia pulmonar en la que se determinó enfermedad vascular pulmonar grado III de la clasificación de Heath y Edwards. En el otro paciente de 9 años de edad con comunicación interventricular (CIV), se realizó cateterismo con angiografía pulmonar magnificada en cuña con y sin oxígeno con cálculo de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) siendo de 4.8 unidades Wood (UW). En todos los pacientes la cirugía practicada fue con la finalidad de corregir su cardiopatía y se utilizó, durante el periodo postoperatorio inmediato, tratamiento inotrópico con inhibidores de la fosfodiesterasa; 6 (86%) recibieron además dobutamina. En 4 pacientes (57%) se utilizó también tratamiento vasodilatador, por vía intravenosa, del tipo de la nitroglicerina, con dosis que oscilaron entre 1 y 4 µg/kg/min. En la paciente con CIV, con RVP de 4.8 UW, se administró para tratamiento de la HAP, prostaglandina E₁, la cual tuvo

que suspenderse en la primera hora por hipotensión sistémica.

La dosis proporcionada de óxido nítrico osciló entre 15 y 25 ppm con promedio de 20 ppm. En ningún paciente hubo necesidad de suspender la administración de óxido nítrico por encontrarse niveles elevados de NO₂ ni de metahemoglobina. La media de duración del tratamiento fue de 3.5 días, el tiempo de aplicación varió entre 36 horas y 5 días. El tratamiento con óxido nítrico se alargó hasta por espacio de 5 días en 4 pacientes (57%), con disminución gradual de la dosis a partir del tercer día, excepto en la paciente con CIV, en la que la dosis fue la misma durante los 5 días. En dos pacientes se suspendió el óxido nítrico antes de las 36 horas, en uno por defunción, el paciente con CATVP supracardiaca obstructiva, y en otro por extubación temprana en un paciente con insuficiencia mitral severa.

Los resultados de los parámetros de oxigenación del grupo se muestran en la *Tabla II* y *Tabla III* los valores de la presión media pulmonar y sistémica.

Discusión

Diversos estudios, en pacientes con daño pulmonar agudo, reportan mejoría en la oxigenación producto de vasodilatación pulmonar en áreas mejor ventiladas.^{16,17} En condiciones normales las áreas pulmonares ventiladas son bien perfundidas. El cortocircuito de derecha a izquierda es primordialmente extrapulmonar, por venas bronquiales, y representa alrededor del 5% del gasto cardiaco. La hipoxia alveolar provoca constricción del lecho vascular adyacente y ocasiona una redistribución del flujo a regiones pulmonares con mejor ventilación y mayor concentración de oxígeno alveolar. Ha sido propuesto que el óxido nítrico inhalado incrementa este mecanismo mejorando el flujo sanguíneo en áreas pulmonares mejor ventiladas. En el grupo de pacientes que se estudió, se observó incremento en el índice de oxigenación posterior a la administración de óxido nítrico, así como disminución del gradiente alveolo-arterial. También ha sido comentado el hecho de que la presión arterial pulmonar no se modifica, de manera significativa, con el uso de óxido nítrico, así como su efecto de vasodilatación local pulmonar, sin repercusión sistémica,^{2,3} situación reflejada en este estudio en donde no se observó disminución en la presión arterial pulmonar, ni efecto de vasodilatación sistémica ya que, la presión sanguínea no se modificó durante la aplicación del óxido nítrico.

La enfermedad vascular pulmonar irreversible secundaria a cardiopatías congénitas se desarrolla generalmente posterior a la primera década de la vida.²² En el grupo de pacientes estudiados el 85% (5) eran menores de 10 años, por lo que no se consideró, entre otras razones, necesario realizar otro tipo de estudios complementarios para la HAP, excepto en la paciente con CIV, que fue referida al Instituto tardíamente, y en quien se realizó angiografía pulmonar magnificada en cuña y aunque se determinó RVP de 4.8 UW, no se consideró como contraindicación absoluta para llevar a cabo su tratamiento quirúrgico.²² Este paciente no mostró mejoría en los parámetros de oxigenación a pesar de la administración del NO, además de que la presión pulmonar se mantuvo persistentemente elevada, a niveles sistémico y suprasistémico lo que sugiere, como se ha comentado en estudios previos, que en los pacientes con enfermedad vascular pulmonar avanzada no se ha observado cambios significativos con el uso de óxido nítrico.^{15,23} El grado y reversibilidad de las resistencias pulmonares determina las opciones de tratamiento y la evolución en niños con HAP secundaria a cardiopatías congénitas. Por lo anterior el óxido nítrico inhalado ha sido propuesto como método diagnóstico, en lugar de vasodilatadores como los bloqueadores de los canales del calcio, adenosina y prostaciclina, para poder diferenciar a los pacientes con daño vascular pulmonar irreversible de los que presentan hipertensión arterial pulmonar con reactividad de los vasos.²¹ Es importante resaltar que lo más recomendable para el tratamiento del daño vascular pulmonar es la prevención, mediante el tratamiento quirúrgico temprano de la cardiopatía. La biopsia pulmonar debe tomar su verdadera dimensión, ya que además de los riesgos que implica su realización, la toma de la muestra puede no ser representativa del daño vascular pulmonar²² situación que se piensa ocurrió en el paciente con CATVP supracardiaca a quien, previo a su ingreso a nuestra Institución, se le realizó biopsia pulmonar y se cla-

sificó como grado III de Heath y Edwards. En la única paciente de 15 años con insuficiencia mitral, no se consideró necesario realizar estudios complementarios previos a la cirugía, dado el tipo de cardiopatía. Cabe señalar que fue una de las pacientes en quien se suspendió tempranamente el óxido nítrico inhalado por extubación temprana. Los pacientes con enfermedad valvular mitral pueden tener HAP secundaria al incremento de la presión auricular izquierda con transmisión retrógrada de dicha presión en la circulación pulmonar arterial. La remodelación vascular ocurre como respuesta a la hipertensión venosa pulmonar, tanto los cambios morfológicos como el componente de vasoconstricción pueden disminuir o persistir después de realizada la reparación valvular. El tratamiento con óxido nítrico en el postoperatorio del cambio valvular o la plastia mitral actúa disminuyendo el componente de vasoconstricción en estos pacientes, lo que permite mejorar la relación ventilación-perfusión y puede acortar el tiempo de uso de la asistencia ventilatoria.

En ninguno de los pacientes se observaron efectos colaterales ni tóxicos del óxido nítrico. En ningún caso la metahemoglobina sérica fue mayor de 3%, ni el NO₂ mayor de 1 ppm.

Es importante hacer notar las limitaciones del estudio, tales como el número de pacientes incluidos, el hecho de ser un estudio retrospectivo, descriptivo. Puede ser considerado para investigaciones futuras en estudios comparativos prospectivos.

Conclusiones

El óxido nítrico es un gas que puede ser administrado, en forma segura, durante el periodo postoperatorio inmediato de pacientes con cardiopatías congénitas, en quienes se pretenda mejorar los índices de oxigenación. En forma inhalada no ocasiona vasodilatación sistémica y a las dosis señaladas y en el tiempo utilizado en este estudio no ocasionó efectos tóxicos.

Referencias

1. WENNMALM A, BENTHIN G, EDLUND A, JUNGERSTEN L, KIELER-JENSEN N, LUNDIN S, ET AL: *Metabolism and excretion of nitric oxide in humans*. Circ Res 1993; 73: 1121-1127.
2. MIZUTANI MD, LAYON MD: *Clinical applications of nitric oxide*. Chest 1996; 106: 506-24.
3. HAYWARD C, KELLY R, MACDONALD P: *Inhaled nitric oxide in cardiology practice*. Cardiovasc Res 1999; 43: 628-638.
4. SEMIGRAN MJ, COCKRILL BA, KACMAREK R, TAYLOR T, ZAPOL W, DEC W, ET AL: *Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in heart failure*. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 982-988.
5. MOHAN P, BRUTSAERT D, SYS S: *Myocardial performance is modulated by interaction of cardiac endothelium derived nitric oxide and prostaglandins*. Cardiovas Res 1995; 29: 637-640.

6. MOHAN P, BRUTSAERT D, PAULUS J, SYS S: *Myocardial contractile response to nitric oxide and GMPc*. *Circulation* 1996; 93: 1123-1129.
7. HAYWARD C, FRACP W, KALNINS B, ROGERS P, FENELEY M, FAC F, ET AL: *Effect of inhaled nitric oxide on normal left ventricular function*. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 49-56.
8. LOH E, STAMLER J, HARE J, LOSCALZO J, COLUCCI W: *Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction*. *Circulation* 1994; 90: 2780-2785.
9. HARE J, LOH E, CREAGER M, COLUCCI W: *Nitric Oxide inhibits the positive inotropic response to beta-adrenergic stimulation in humans with left ventricular dysfunction*. *Circulation* 1995; 92: 2198-2203.
10. MILLER F, CELERMAJER D, DEANFIELD J, MACRAE D: *Very low dose inhaled nitric oxide: a selective pulmonay vasodilator after operations for congenital heart disease*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 487-94.
11. BERNER M, BEGHETTI M, SAPHR-SCHOPFER I, OBERHANSLI I, FRIEDLI: *Inhaled Nitric Oxide to test the vasodilator capacity of the pulmonary vascular bed in children with long-standing pulmonary hypertension and congenital disease*. *Am J Cardiol* 1996; 77: 532-535.
12. HOPKINS RA, BULL SG, LEVAL H, STARK J: *Pulmonary hypertensive crisis following surgery for congenital heart defects in young children*. *Eur J Cardio Thorac Surg* 1991; 5: 628-634.
13. WESSEL D, ADATIA I, GIGLIA T, THOMPSON J, KUILIK T: *Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass*. *Circulation* 1993; 8: 2128-2138.
14. BEGHETTI M, SIKFOFF F, CARAMORI M: *Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury*. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 532-534.
15. ATZ A, JONAS R, WESSEL D: *Diagnostic use of inhaled nitric oxide after neonatal cardiac operations*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1403-1405.
16. CURRAN R, MAVROUDIS C, BACKER C, BACKER C, SAUTEL M, ZALES V, ET AL: *Inhaled nitric oxide for children with congenital heart disease and pulmonary hypertension*. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1765-1771.
17. SPEZIALE G, DE BIASE L, DE VINCENTIS: *Inhaled nitric oxide in patients with severe heart failure: changes in lung perfusion and ventilation detected using scintigraphy*. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44: 35-39.
18. ICHIDA F, UESE K, HASHIMOTO I, HAMAMICHI Y, TSUBATA S, FUKAHARA K, ET AL: *Acute effect of oral prostacyclin and inhaled nitric oxide on pulmonary hypertension in children*. *J Cardiol* 1997; 29: 217-224.
19. SHULZE I, BULTMAN M, WERNER H, GAMILLSCHEG A, VAGEL M, BERGER F, ET AL: *Right ventricular function in patients treated with inhaled nitric oxide after cardiac surgery for congenital heart disease in newborns and children*. *Am J Cardiol* 1997; 80: 360-363.
20. SCHULZE-NEICK I, WERNER H, UHLEMANN: *Nitric oxide improves heart function postoperatively while pulmonary hypertension remains unchanged*. *Intensive Care Med* 1994; 20: 143-149.
21. BEGHETTI M, MORRIS K, COX P, BOHN D, ADATIA I: *Inhaled nitric oxide differentiates pulmonary vasospasm from vascular obstruction after surgery for congenital heart disease*. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1126-1130.
22. GARSON A, BRICKER JT, FISHER D, NEISH S: *The science and practice of Pediatric Cardiology*. Philadelphia Williams and Wilkins, 1998; 2265-7.
23. POUARD J, MAURIAT P: *Inhaled nitric oxide as a therapy for pulmonary hypertension after operations for congenital heart defects*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1129-1135.