



# Efecto del óxido nítrico inhalado en la mecánica ventilatoria y oxigenación de pacientes con hipoxemia grave refractaria a prono prolongado y bloqueo neuromuscular secundario a infección por SARS-CoV-2

Effect of inhaled nitric oxide on ventilatory mechanics and oxygenation of patients with severe hypoxemia refractory to prolonged prone and neuromuscular blockade secondary to SARS-CoV-2

Efeito do óxido nítrico inalado na mecânica ventilatória e oxigenação de pacientes com hipoxemia grave refratária a pronação prolongada e bloqueio neuromuscular secundário à infecção por SARS-CoV-2

Alejandro Castro Serrano,\* Armando Sánchez Calzada,\* Janet Silvia Aguirre Sánchez,\* Rodrigo Chaires Gutiérrez,\* Nancy Hernández Sánchez\*

## RESUMEN

**Introducción:** Catorce punto seis por ciento de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 ingresa a Cuidados Intensivos. De éstos, 29 a 75% requieren ventilación mecánica invasiva con una mortalidad asociada de 12 a 81%. El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es la forma de presentación más grave. La fisiopatología del SIRA secundario al SARS-CoV-2 difiere de las causas convencionales. Presenta disregulación en la vasoconstricción pulmonar hipóxica, hipertensión pulmonar aguda secundaria y fenómenos microtrombóticos. El desarrollo de hipoxemia grave refractaria ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  o  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ , con  $\text{FiO}_2$  80 a 100%, una PEEP  $> 10$  a 20  $\text{cmH}_2\text{O}$  por al menos 10 a 12 horas) constituye el escenario de máxima gravedad con una mortalidad asociada de 71 a 94%. El uso de estrategias de rescate que impacten en la fisiopatología específica de esta entidad como el uso de óxido nítrico inhalado (ONi), bloqueo neuromuscular y la ventilación en prono han surgido como objetivos terapéuticos de interés. La ventilación mecánica protectora (presión meseta [Pmes]  $< 27 \text{ cmH}_2\text{O}$  y presión conducción [PC]  $< 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) continúa siendo la piedra angular de su manejo.

**Objetivos:** Determinar si existe asociación entre el uso de óxido nítrico inhalado y ventilación en prono prolongado con la mecánica ventilatoria en pacientes con hipoxemia grave refractaria secundaria a infección por SARS-CoV-2.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte histórica, retrospectivo, descriptivo, comparativo y retrolectivo. Se analizaron los datos de los expedientes de pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Respiratorios Intensivos del Centro Médico ABC con diagnóstico de SIRA secundario a infección por SARS-CoV-2 que requirieron óxido nítrico inhalado y ventilación mecánica en prono del 01 de abril al 31 de diciembre de 2020. Se realizó un análisis univariado, el análisis estadístico se realizó en SPSS v 21, se analizaron medidas de tendencia y dispersión, así como análisis de los factores de riesgo con prueba t de Student y  $\chi^2$ .

**Resultados:** Se analizaron un total de 108 pacientes, de los cuales 54 recibieron ONi, bloqueo neuromuscular y prono y 54 únicamente bloqueo neuromuscular y ventilación en prono. Ochenta y uno punto cinco por ciento ( $n = 88$ ) fueron hombres. La comorbilidad más común fue diabetes mellitus en 51.9% ( $n = 56$ ). El incremento en la oxigenación (delta  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) fue con una mediana de  $31.9 \pm 15.2 \text{ mmHg}$  en grupo ONi y de  $52.9 \pm 16.74 \text{ mmHg}$  en el grupo control ( $p = 0.001$ ). La Pmes posterior a la intervención en el grupo ONi fue de  $26.3 \pm 3$  y  $34.5 \pm 1.9 \text{ cmH}_2\text{O}$  en grupo control ( $p = 0.792$ ). La PC previo a la intervención en el grupo ONi fue  $17.2 \pm 3.9$  y  $13.4 \pm 2.8 \text{ cmH}_2\text{O}$  en grupo control vs  $13.1 \pm 1.29$  y  $12 \pm 1.92 \text{ cmH}_2\text{O}$  posterior a la intervención ( $p = 0.001$ ).

**Conclusiones:** El uso de ONi en pacientes con hipoxemia grave refractaria a ventilación en prono y bloqueo neuromuscular no produjo una mejoría estadísticamente significativa en la oxigenación; sin embargo, permitió reprogramar el soporte ventilatorio para lograr mantener al paciente en metas de protección alveolar.

**Palabras clave:** Hipoxemia refractaria, óxido nítrico inhalado, bloqueo neuromuscular, protección alveolar, ventilación en prono.

## ABSTRACT

**Introduction:** Among the patients infected with SARS-CoV-2, 14.6% were admitted to intensive care unit. this 29 to 75% required invasive mechanical ventilation with an associated mortality of 12 to 81%. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is the most serious form of presentation. The pathophysiology of ARDS secondary to SARS-CoV-2 differs from conventional causes. It presents dysregulation in hypoxic pulmonary vasoconstriction, secondary acute pulmonary hypertension and microthrombotic phenomena. The development of refractory severe hypoxemia ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  or  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ , with  $\text{FiO}_2$  80 to 100%, with PEEP  $> 10$  to 20  $\text{cmH}_2\text{O}$  for at least 10 to 12 hours) constitutes the scenario of maximum severity with an associated mortality of 71 to 94%. The use of rescue strategies that impact on the specific pathophysiology of this entity such as the use of inhaled nitric oxide, neuromuscular blockade and prone ventilation have emerged as therapeutic targets of interest. Protective mechanical ventilation (plateau pressure [Pplat]  $< 27 \text{ cmH}_2\text{O}$  and driving pressure [DP]  $< 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) continues to be the cornerstone of the management.

**Objectives:** To determine whether there is an association between the use of inhaled nitric oxide and prone ventilation with ventilatory mechanics in patients with severe refractory hypoxemia secondary to SARS-CoV-2 infection.

**Material and methods:** A historical, retrospective, descriptive, comparative and retrolective cohort study was carried out. Data from the records of patients admitted to the Respiratory ICU of the ABC Medical Center with a diagnosis of ARDS secondary to SARS-CoV-2 infection who required iNO and mechanical ventilation in prone from April 1 to December 31, 2020 were analyzed. A univariate analysis was performed, the statistical analysis was performed in SPSS v 21, measures of trend, dispersion were analyzed as well as the analysis of risk factors with Student's t test and  $\chi^2$ .

**Results:** A total of 108 patients were analyzed, of which 54 received iNO, neuromuscular blockade and prone and 54 only neuromuscular blockade and prone ventilation. 81.5% ( $n = 88$ ) were men. The most common comorbidity was diabetes mellitus in 51.9% ( $n = 56$ ). The increase in oxygenation (delta  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) was with a median of  $31.9 \pm 15.2 \text{ mmHg}$  in the iNO group and  $52.9 \pm 16.74 \text{ mmHg}$  in the control group ( $p = 0.001$ ). The postintervention Pplat in the iNO group was  $26.3 \pm 3$  and  $34.5 \pm 1.9 \text{ cmH}_2\text{O}$  in the control group ( $p = 0.792$ ). The preintervention DP in the iNO group was  $17.2 \pm 3.9$  and  $13.4 \pm 2.8 \text{ cmH}_2\text{O}$  in control group vs  $13.1 \pm 1.29$  and  $12 \pm 1.92 \text{ cmH}_2\text{O}$  after the intervention ( $p = 0.001$ ).

**Conclusions:** The use of iNO in patients with severe hypoxemia refractory to prone ventilation and neuromuscular blockade did not produce a statistically significant improvement in oxygenation, however it allowed to reprogram the ventilatory support to keep the patient in goals of alveolar protection.

**Keywords:** Refractory hypoxemia, inhaled nitric oxide, neuromuscular blockade, alveolar protection, prone ventilation.

## RESUMO

**Introdução:** 14.6% dos pacientes infectados com SARS-CoV-2 são internados em terapia intensiva. Destes, 29 a 75% necessitam de ventilação mecânica invasiva com mortalidade associada de 12 a 81%. A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é a forma mais grave de apresentação. A fisiopatologia da SDRA secundária ao SARS-CoV-2 difere das causas convencionais. Apresenta disregulação na vasoconstricção pulmonar hipóxica, hipertensão pulmonar aguda secundária e fenômenos microtrombóticos. O desenvolvimento de hipoxemia grave refratária ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  ou  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ , com  $\text{FiO}_2$  de 80 a 100%, PEEP  $> 10$  a 20  $\text{cmH}_2\text{O}$  por pelo menos 10 a 12 horas) constitui o cenário mais grave com mortalidade associada de 71 a 94%. O uso de estratégias de resgate que impactam na fisiopatologia específica dessa entidade, como o uso de óxido nítrico inalatório (NOI), bloqueio

\* Centro Médico ABC. México.

Recibido: 19/10/2021. Aceptado: 30/10/2021.

**Citar como:** Castro SA, Sánchez CA, Aguirre SJS, Chaires GR, Hernández SN. Efecto del óxido nítrico inhalado en la mecánica ventilatoria y oxigenación de pacientes con hipoxemia grave refractaria a prono prolongado y bloqueo neuromuscular secundario a infección por SARS-CoV-2. Med Crit. 2022;36(4):202-209. <https://dx.doi.org/10.35366/105790>

neuromuscular e ventilação prona, surgiram como alvos terapêuticos de interesse. A ventilação mecânica protetora (Pressão de Platô [PPLAT] < 27 cmH<sub>2</sub>O e Pressão de Condutância [CP] < 15 cmH<sub>2</sub>O) continua sendo a base de seu manejo.

**Objetivo:** Determinar se existe associação entre o uso de óxido nítrico inalatório e ventilação prona prolongada com mecânica ventilatória em pacientes com hipoxemia refratária grave secundária à infecção por SARS-CoV-2.

**Material e métodos:** Realizou-se um estudo de coorte histórico, retrospectivo, descritivo, comparativo e retroativo. Analisaram-se dados dos prontuários de pacientes internados na UTI Respiratória do Centro Médico ABC com diagnóstico de SDRA secundária à infecção por SARS-CoV-2 que necessitaram de óxido nítrico inalatório e ventilação mecânica prona no período de 1º de abril a 31 de dezembro de 2020. Realizou-se uma análise univariada, a análise estatística foi realizada no SPSS v 21, foram analisadas as medidas de tendência e dispersão, assim como a análise dos fatores de risco com teste t de Student e  $\chi^2$ .

**Resultados:** Analisaram-se 108 pacientes, dos quais 54 receberam NOi, bloqueio neuromuscular e prono e 54 apenas bloqueio neuromuscular e ventilação prona. 81.5% (n = 88) eram homens. A comorbidade mais comum foi diabetes mellitus em 51.9% (n = 56). O aumento da oxigenação (Delta PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) foi com mediana de 31.9 ± 15.2 mmHg no grupo NOi e 52.9 ± 16.74 mmHg no grupo controle (p = 0.001). A PPLAT após a intervenção no grupo NOi foi de 26.3 ± 3 e 34.5 ± 1.9 cmH<sub>2</sub>O no grupo controle (p = 0.792). A PC antes da intervenção no grupo NOi foi de 17.2 ± 3.9 e 13.4 ± 2.8 cmH<sub>2</sub>O no grupo controle vs 13.1 ± 1.29 e 12 ± 1.92 cmH<sub>2</sub>O após a intervenção (p = 0.001).

**Conclusões:** O uso de NOi em pacientes com hipoxemia grave refratária à ventilação em pronação e bloqueio neuromuscular não produziu melhora estatisticamente significativa na oxigenação, porém permitiu que o suporte ventilatório fosse reprogramado para manter as metas de proteção alveolar do paciente.

**Palavras-chave:** Hipoxemia refratária, óxido nítrico inalado, bloqueio neuromuscular, proteção alveolar, ventilação prona.

## INTRODUCCIÓN

Desde la identificación del virus del SARS-CoV-2 en Wuhan, China, en diciembre de 2019, su dispersión ha generado un impacto global debido a su elevada morbilidad, 22.9% ha cursado con una forma grave de hipoxemia y mortalidad de 5.6%,<sup>1</sup> con una variación dependiendo de la población analizada, asociada con un impacto directo en la economía mundial debido al elevado costo que su atención implica. Consecuentemente, los recursos disponibles en el campo de la medicina crítica han sido intensamente explotados en la búsqueda de estrategias terapéuticas que permitan modificar la evolución natural de la enfermedad.<sup>2</sup>

Aunque la información disponible varía de acuerdo al centro hospitalario, se estima que de 7 a 14% de los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 requieren de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos y de este porcentaje, 29 a 75% requieren de soporte ventilatorio invasivo con una mortalidad que varía de 12 a 81%.<sup>3</sup>

En el ámbito mundial, se estima un aproximado de un millón de muertes reportadas hasta septiembre de 2020 con una marcada diferencia entre países y poblaciones. La mediana de edad se modificó dependiendo de la expectativa de vida entre poblaciones, siendo 81 años en países europeos como Alemania, 79 años en Estados Unidos hasta un descenso de 11 años en la mediana de edad en países con descendencia hispano-latinoamericana.

La forma grave de COVID-19 predominó en la población masculina, pacientes con obesidad, diabetes melli-

tus descontrolada, neumatías crónicas, falla hepática y renal, así como neoplasias hematológicas.<sup>4</sup>

En México, en una cohorte realizada de enero a julio de 2020, se estimó que 9.7% de los casos con infección confirmada requirió soporte ventilatorio mecánico invasivo, con una mortalidad de 70.9% de los pacientes bajo dicho soporte, representando así 11.5% de los casos con criterios de gravedad. De igual forma, se encontró una mediana de edad de 62 años en dichas muertes, un franco predominio por el sexo masculino (65.3%) y población con hipertensión, obesidad y diabetes.<sup>5</sup>

Dentro de los pacientes que requirieron soporte ventilatorio, cerca de 98% cumplió con los criterios de Berlín para el diagnóstico de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (hipoxemia de inicio agudo, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg, presencia de opacidades bilaterales en el control de imagen no explicadas por falla cardiaca).<sup>6</sup>

Durante su inicio, se desconocía con exactitud el mecanismo fisiopatológico que producía el deterioro respiratorio; sin embargo, presentaba una similitud clínica con el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) por otras causas.

El SIRA fue descrito inicialmente en 1967 por Ashbaugh,<sup>7</sup> sin embargo, la falta de una definición estandarizada representó un obstáculo significativo. Fue hasta 1988 que Murray y colaboradores establecieron las bases para la definición actual al incluir criterios radiológicos, relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> con el uso de PEEP durante el soporte ventilatorio, así como la distensibilidad pulmonar.<sup>8</sup>

Es hasta 1994 que en el marco de la conferencia para el Consenso Americana-Europea se emitió la primera definición de SIRA a partir del inicio agudo de hipoxemia (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 mmHg) con afección radiológica bilateral sin evidencia de hipertensión auricular izquierda, donde se acuñó el concepto de lesión pulmonar aguda (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 y > 200 mmHg).<sup>9</sup>

Por último, en 2012 se estableció la definición operacional del Consenso de Berlín, la cual es vigente hasta la actualidad y que utiliza criterios de temporalidad, imagen de tórax, etiología del edema pulmonar y gravedad de la hipoxemia, con una validación para predicción de mortalidad con AUROC de 0.577 (IC 95%: 0.561-0.593, p < 0.001). Dicho consenso permitió establecer una relación entre la gravedad de la hipoxemia con un incremento en la mortalidad y en días promedio de soporte ventilatorio en los sobrevivientes.<sup>10</sup>

El SIRA se desarrolla secundario a lesiones, los cuales son clasificados como pulmonares (directos) o sistémicos (indirectos). Dentro de los factores de riesgo directos se encuentran la neumonía y el síndrome de aspiración pulmonar que junto a la sepsis de origen no pulmonar conforman más de 85% de las causas de SIRA.<sup>11</sup>

El SIRA secundario a la infección por SARS-CoV-2 difiere significativamente de otras causas convenciona-

les. En 2020, Gattinoni propuso dos distintos fenotipos evolutivos de la enfermedad. El fenotipo «L» caracterizado por baja elastancia, bajo peso pulmonar y bajo índice ventilación/perfusión (V/Q) debido a la disregulación en la vasoconstricción pulmonar hipóxica; éste puede progresar al fenotipo «H», el cual asemeja al SIRA convencional con baja distensibilidad y elevado peso pulmonar asociado con alteración en la vasoreactividad pulmonar, coagulopatía y fenómenos microtrombóticos, situación que pone en escena al óxido nítrico como potencial estrategia terapéutica.<sup>12</sup>

Ante la presencia de pacientes con SIRA severo e hipoxemia refractaria a terapéuticas de rescate, el papel de mecanismos fisiopatológicos adicionales al desarrollo de cortocircuitos intrapulmonares como la vasoconstricción hipóxica figuró como una de las principales ventajas terapéuticas.<sup>13-15</sup>

La vasoconstricción hipóxica consiste en el mecanismo intrínseco de la vasculatura pulmonar que permite acoplar la perfusión pulmonar a las unidades alveolares adecuadamente ventiladas, con la intención de optimizar la oxigenación sistémica. Se produce a partir de la constricción de pequeñas arterias intrapulmonares en respuesta a la hipoxemia y produce directamente un incremento en la presión de la arteria pulmonar, la cual en escenarios extremos reviste de una primordial importancia clínica debido al elevado riesgo de desarrollar disfunción ventricular derecha.<sup>16</sup> En la mayoría de los casos, la vasoconstricción hipóxica es provocada por consolidaciones o atelectasias focales, lo que condiciona la aparición de dicho fenómeno en segmentos pulmonares localizados. Dicha constricción vascular produce una derivación del flujo sanguíneo desde la región afectada hacia territorios pulmonares con una mayor oxigenación.<sup>15-18</sup>

Este fenómeno «compensatorio» ha revestido una vital importancia en el paciente con infección por SARS-CoV-2. El sistema renina-angiotensina (RAS, por sus siglas en inglés) ha sido relacionado como una vía central en la fisiopatología de esta enfermedad. La enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2) constituye el principal receptor funcional para el virus, permitiéndole su ingreso a la célula del epitelio respiratorio a través de la interacción con la proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS-2, por sus siglas en inglés) y posteriormente a los neumocitos tipo II (células conocidas por su expresión de elevados niveles de ECA2). Una vez que se constituyen los complejos ECA2 SARS-CoV-2, dicha enzima sufre de una pérdida total de la actividad funcional dando paso a una disregulación importante en el RAS.<sup>12,16,19,20</sup>

Dicha disregulación produce una reducción en la generación de angiotensina 1-7 (con funciones vasodilatadoras y antiinflamatorias potentes) y la acumulación de angiotensina II, la cual al unirse con el receptor de

angiotensina tipo I (AT1) produce una respuesta vasoconstrictora potente, siendo junto a los fenómenos pro-trombóticos que se han asociado a esta enfermedad los principales mecanismos de la hipoxemia grave que suelen presentarse.<sup>20-22</sup>

Dentro de las estrategias de soporte ventilatorio que han permitido reducir la mortalidad en el paciente con SIRA, el uso de bajos volúmenes corrientes (6 mL/kg de peso predicho) constituye uno de los principales pilares.<sup>23,24</sup> La presencia de regiones pulmonares dependientes contribuyen significativamente al desarrollo de hipoxemia, debido a la presencia de cortocircuitos en alveolos profundados no ventilados, asociándose al desarrollo de hiperinsuflación y excesivo estrés en regiones ventiladas, por lo que el uso de PEEP como método de reclutamiento alveolar se ha asociado con una reducción directa en la mortalidad.<sup>25,26</sup>

Una vez que se ha logrado un soporte ventilatorio óptimo con PEEP individualizado, volumen tidal bajo y presión meseta (Pmes) menor a 27 mmHg, se debe mantener una presión de conducción (Pmes-PEEP) menor a 15 para lograr disminución en la mortalidad.<sup>26</sup>

En pacientes con SIRA grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mmHg) pese a establecerse el soporte ventilatorio en metas de protección alveolar y/o el uso de bloqueo neuromuscular, la ventilación mecánica en posición prono en sesiones de al menos 16 horas consecutivas ha demostrado una reducción significativa en la mortalidad, estableciendo así su uso como una alternativa terapéutica segura, fácil de reproducir y de bajo costo.<sup>27-30</sup>

En el escenario de hipoxemia refractaria existen estrategias terapéuticas de rescate que permiten prevenir complicaciones graves producto de la hipoxemia e incluso la muerte en pacientes con insuficiencia respiratoria grave refractaria. Dichas estrategias permiten mejorar la oxigenación de forma transitoria; sin embargo, su impacto en la mortalidad aún permanece en discusión y requiere de infraestructura e insumos especializados con un incremento significativo en el costo del tratamiento comparado con la conducta estándar. No obstante, pese al uso de estrategias de rescate, la mortalidad asociada a los pacientes que cursan con hipoxemia grave refractaria persiste de 71 a 94%.<sup>27,28,31,32</sup>

El SIRA se asocia con reducción efectiva de la capacidad residual funcional potenciada por la oclusión dinámica de las vías aéreas en regiones dependientes durante la posición en supino, el uso de la ventilación mecánica en prono desde el año 1976 ha sido asociada con una mejoría franca en la oxigenación de pacientes con hipoxemia severa.<sup>33</sup>

Más tarde, los resultados del ensayo clínico del PROSEVA lograron demostrar una reducción en la mortalidad de los pacientes con SIRA severo cuando el soporte ventilatorio en prono fue iniciado de forma temprana y por un tiempo prolongado (12-16 horas).<sup>27</sup>

El cambio de posición del compartimento torácico y abdominal al colocarse en prono genera cambios en la presión interna (presión pleural e intraabdominal respectivamente) por efecto de la gravedad, así como de la forma y posición del diafragma, partiendo de que toda variación de la presión intraabdominal repercute directamente en el compartimento torácico.<sup>34</sup>

Pese a la modificación en la ventilación pulmonar efectiva y la redistribución del gradiente de presión transpulmonar, la perfusión tras posicionarse en prono sólo se modifica en 13 a 25% con un predominio de perfusión en regiones dorsales debido a una mayor producción endotelial de óxido nítrico y mayor disponibilidad de lechos vasculares en dichas regiones, siendo así la disregulación en los fenómenos de vasoconstricción pulmonar un objetivo terapéutico de relevancia.<sup>35</sup>

Desde sus primeras descripciones, la ventilación en prono ha demostrado ser responsable de una importante mejoría en la oxigenación; sin embargo, ésta depende directamente de la causa directa del SIRA (neumonía, trauma, obesidad) o del grado de afección pulmonar.<sup>27</sup>

Esta mejoría suele ser más evidente cuando se utiliza en etapas tempranas (< 72 horas, durante la fase exudativa) previo al inicio de la fibrosis e hiperplasia de neumocitos II, aunque el beneficio puede obtenerse incluso hasta en los primeros 11 días de evolución.<sup>36</sup>

El tiempo requerido para lograr una mejoría en la oxigenación suele ser menor a 30 minutos, seguido de un incremento gradual y progresivo en un periodo de tiempo variable, esta respuesta ocurre en 73% de los casos. Veintisiete por ciento de los pacientes que responden puede requerir hasta seis horas para evidenciar el beneficio, así como una duración promedio de cada sesión de 16 a 18 horas para mantener el efecto.<sup>37</sup>

En retrospectiva, la disregulación en la vasoconstricción pulmonar de los pacientes con SIRA grave asociado a SARS-CoV-2 constituye un papel importante en la patogénesis y en su respuesta, por lo que la intervención mediante el uso de estrategias de rescate como la administración de ONi se constituyó como prioridad.

El óxido nítrico es un gas inocuo, incoloro e inodoro producido por las células endoteliales a partir de la arginina por efecto de tres enzimas: nNOS (sintasa de óxido nítrico neuronal), eNOS (sintasa de óxido nítrico endotelial) e iNOS (sintasa inducible de óxido nítrico).<sup>38</sup> Induce vasodilatación al incrementar el nivel de guanosin monofosfato cíclico (GMPc) en el músculo liso. Dependiendo de su concentración, se ha relacionado un significativo número de efectos pro y antiinflamatorios en el marco de un paciente con SIRA<sup>39</sup> dentro de los cuales destacan la atenuación de la activación leucocitaria, reducción de la agregación plaquetaria, efecto broncodilatador y un efecto estimulante de producción de surfactante.<sup>39</sup>

Al inhalarse, el óxido nítrico se difunde en áreas ventiladas donde induce vasodilatación previo a su rápida unión con la hemoglobina al reaccionar con el hierro del grupo hemo. Tras su unión con la oxihemoglobina, el óxido nítrico forma metahemoglobina y nitratos perdiendo su capacidad de vasodilatación. Por último, 70% del ONi inhalado es eliminado en forma de nitratos en la orina.<sup>40</sup>

La vasodilatación pulmonar selectiva en áreas pulmonares ventiladas permite la mejoría del índice ventilación/perfusión al redistribuir el flujo sanguíneo hacia dichas regiones, permitiendo un incremento significativo en la oxigenación y reducción de cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda tras su uso durante 24 horas de acuerdo a Gebistorf y colaboradores.<sup>41</sup> Hemodinámicamente reduce de forma efectiva las resistencias vasculares pulmonares y, por tanto, la postcarga del ventrículo derecho.

Dicha mejoría en la oxigenación es transitoria y pocos ensayos clínicos han demostrado que dicho fenómeno persista por más de 96 horas tras su inicio.<sup>41</sup> De acuerdo con los trabajos realizados por Gerlach y colaboradores, esta mejoría suele ser mayor cuando coexiste con la presencia de hipertensión arterial pulmonar y suele lograrse con bajas concentraciones de ONi (5-10 ppm), llegando a presentar incluso deterioro en la oxigenación cuando se administra mayor cantidad debido a la difusión del ONi a regiones no ventiladas.<sup>42</sup> Se considera así una dosis máxima segura el uso de 40 ppm sin llegar a causar metahemoglobinemia; sin embargo, se recomienda la monitorización estrecha de cifras de metahemoglobina seis horas posteriores a cada ajuste de dosis.<sup>43</sup>

Se define la respuesta al ONi como el incremento de al menos 20% en la oxigenación ( $\text{SaO}_2$  o  $\text{PaO}_2$ ), ya que no existen variables radiológicas o fisiológicas que permitan medir de forma objetiva dicha mejoría.<sup>44</sup> El ajuste de dosis debe realizarse de forma escalonada, con incrementos graduales de acuerdo con la respuesta clínica individual. Es posible cursar con deterioro paradójico en la oxigenación tras incrementos sostenidos mas allá del umbral individual.<sup>39</sup> Las cifras normales de metahemoglobina se consideran menores a 2%. Debe evitarse el incremento mayor a 5% en cuyo escenario puede asociarse a hipoperfusión tisular grave y acidosis láctica que suele responder a la perfusión de azul de metileno (1-2 mg/kg).<sup>45,46</sup>

Al momento existen al menos ocho estudios aleatorizados que incluyeron a pacientes con SIRA en los que se evaluó el impacto del uso de ONi en la mortalidad. Ninguno de ellos encontró mejoría significativa en la supervivencia a 28 días o a largo plazo, no modificó la duración del soporte ventilatorio, la estancia en la UCI, la incidencia de barotrauma. Dichos estu-

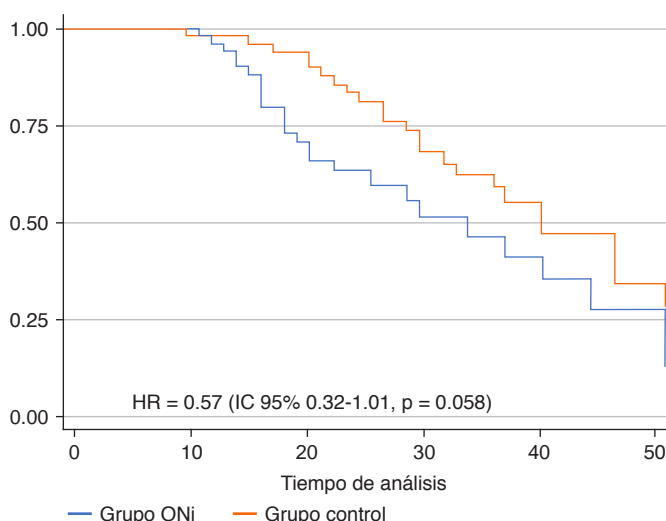


Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia.

dios cuentan con limitaciones importantes durante el desarrollo metodológico, no siguieron protocolos establecidos durante su administración (concentración, duración, evaluación de la respuesta y destete) y existió una variación muy importante entre las unidades a cargo, llegando a incluir pacientes previo a la generalización de las metas de protección pulmonar durante su manejo.<sup>33,47-50</sup>

De acuerdo a Lotz C y colaboradores, el uso de ONi incrementó la oxigenación arterial en casos con SIRA secundario a SARS-CoV-2 sin modificar el porcentaje de cortocircuitos pulmonares a través de la mejoría en el índice V/Q producto de la vasodilatación pulmonar selectiva.<sup>51</sup> No obstante, se ha propuesto que existen mecanismos adicionales asociados como la regulación de receptores de angiotensina II, inhibición de la agregación plaquetaria, efecto surfactante y propiedades inmunomoduladoras.<sup>52</sup>

Ante la gravedad de presentación en pacientes con hipoxemia refractaria, pese a uso de soporte ventilatorio en metas de protección alveolar, bloqueo neuromuscular y posición prono, es razonable el uso de ONi con la intención de aprovechar los efectos fisiológicos en la relación ventilación/perfusión, mejorar el intercambio gaseoso y la función ventricular derecha, permitiendo mantener el soporte ventilatorio dentro de metas de protección pulmonar.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron los datos de los expedientes de pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios del Centro Médico ABC con diagnóstico de insuficiencia respiratoria grave secundaria a infección por SARS-CoV-2 que requirieron óxido nítrico inhalado y ventilación mecánica en prono asociada a bloqueo

neuromuscular del 01 de abril al 31 de diciembre de 2020.

Se realizó estadística descriptiva que incluyó medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE).

La estadística inferencial incluyó el uso de pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales con la prueba t de Student para muestras independientes para la comparación entre dos grupos.

Las variables categóricas fueron analizadas con prueba de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher. La paquetería estadística utilizada fue SPSS v 21.0 IBM.

## RESULTADOS

**Características demográficas.** Se incluyeron 108 pacientes de los cuales 88 fueron hombres (81.5%) y 20 mujeres (18.5%). De la población total, 54 recibieron ONi (50%), de éstos 48 son hombres (88.9%). La media de edad en el grupo ONi fue de 61.6 años  $\pm$  12.39 años vs 57.3 años  $\pm$  14.1 años en el grupo control. Veintitrés pacientes fueron hipertensos (42.6%) en el grupo ONi vs 26 (48.1%) en el grupo control. Cuarenta y tres pacientes fueron diabéticos (79.6%) en el grupo ONi vs 13 (24.1%) en el grupo control. Sólo dos pacientes (1.9%) presentaron enfermedad renal crónica y en su totalidad pertenecieron al grupo control. Siete pacientes (13%) contaban con neoplasia oncológica en el grupo ONi vs tres (5.6%) en el grupo control. Dieciocho pacientes (33.3%) del grupo ONi presentaron obesidad con una mediana en el IMC de 29.5  $\pm$  5.4 kg/m<sup>2</sup> vs 23 pacientes (42.6%) con un IMC de 30.5  $\pm$  6.3 kg/m<sup>2</sup> en el grupo control (Tabla 1).

**Desenlaces.** La mortalidad global fue de 45.3% (n = 49), siendo en el grupo ONi de 44.4% (n = 24) vs 46.2%

Tabla 1: Características demográficas.

	Óxido nítrico (N = 54) n (%)	Control (N = 54) n (%)	Total (N = 108) n (%)	p***
Hombre	48 (88.9)	40 (74.1)	88 (81.5)	0.048
Mujer	6 (11.1)	14 (25.9)	20 (18.5)	0.048
Edad (años)*	61.6 $\pm$ 12.3	57.3 $\pm$ 14.1	59.4 $\pm$ 13.4	0.092
Peso (kg)*	85.8 $\pm$ 18.1	87.2 $\pm$ 21.1	86.2 $\pm$ 19.6	0.708
Talla (m)*	1.7 $\pm$ 0.08	1.69 $\pm$ 0.09	1.78 $\pm$ 0.08	0.435
Índice masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )*	29.5 $\pm$ 5.4	30.5 $\pm$ 6.3	1.69 $\pm$ 0.08	0.402
Hipertensión**	23 (42.6)	26 (48.1)	49 (45.4)	0.562
Diabetes mellitus 2**	43 (79.6)	13 (24.1)	56 (51.9)	0.001
Cáncer**	7 (13.0)	3 (5.6)	10 (9.3)	0.184
Enfermedad renal crónica**	0 (0)	2 (3.7)	2 (1.9)	0.495
Obesidad**	18 (33.3)	23 (42.6)	41 (38.0)	0.321

\* Media  $\pm$  desviación estándar.

\*\* Prueba exacta de Fisher.

\*\*\* p  $\leq$  0.005.

**Tabla 2: Mortalidad y desenlaces secundarios.**

	Óxido nítrico (N = 54)	Control (N = 54)	Total (N = 108)	p**
Mortalidad, n (%)*	24 (44.4)	25 (46.2)	49 (45.3)	RR 1.03 (IC 95%: 0.7-1.5)*** 0.846
Días VM (días)*	25.4 ± 14.8	13.5 ± 8	19.4 ± 13.2	0.001
Días en la UCI (días)*	29.8 ± 21	18.7 ± 11.3	24.2 ± 17.7	0.001
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ingreso (mmHg)*	80.4 ± 22.9	102 ± 29.3	91.2 ± 28.3	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> post (mmHg)*	124.2 ± 55.4	231.9 ± 63.9	178 ± 80.4	
Delta PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)*	31.5 ± 15.2	52.9 ± 16.7	42.6 ± 19.1	0.001
Presión meseta ingreso (cmH <sub>2</sub> O)*	27.5 ± 2.3	25.8 ± 2.4	26.6 ± 2.5	
Presión meseta posterior (cmH <sub>2</sub> O)*	26.3 ± 3	24.5 ± 1.9	25.4 ± 2.6	
Delta presión meseta (cmH <sub>2</sub> O)*	9.2 ± 7.3	8.8 ± 4.9	9 ± 6.1	0.001
Presión conducción ingreso (cmH <sub>2</sub> O)*	17.2 ± 3.9	13.4 ± 2.8	15.3 ± 3.9	
Presión conducción posterior (cmH <sub>2</sub> O)*	13.1 ± 1.2	12 ± 1.9	12.5 ± 1.7	
Delta presión conducción (cmH <sub>2</sub> O)*	24.6 ± 13.6	13.9 ± 7.2	19.6 ± 12.2	0.001

VM = ventilación mecánica; UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

\* Media ± desviación estándar.

\*\* p ≤ 0.005.

\*\*\* Prueba  $\chi^2$ .

(n = 25) en el grupo control (RR 1.03, IC 95%: 0.70-1.51, p = 0.846). Los días de ventilación mecánica (VM) en el grupo ONi fueron de 25.4 ± 14.8 y de 13.5 ± 8 en el grupo control (p = 0.001). Los días de estancia en la UCI fueron 29.8 ± 21 en el grupo ONi y 18.7 ± 11.3 en el grupo control (p = 0.001) (*Figura 1*).

La media de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso en el grupo ONi fue de 80.4 ± 22.9 y de 102 ± 29 mmHg en el grupo control. La media de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> posterior a la intervención en el grupo ONi fue de 124.2 ± 55.4 y de 231.9 ± 63.9 mmHg en el grupo control. La media del delta de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en el grupo ONi fue de 31.5 ± 15.2 vs 52.9 ± 16.7 mmHg en el grupo control (p = 0.001).

La mediana de presión meseta (Pmes) al ingreso en el grupo ONi fue de 27.5 ± 2.39 y 25.8 ± 2.47 cmH<sub>2</sub>O en el grupo control. Después de la intervención, la mediana de Pmes en el grupo ONi fue de 26.3 ± 3 y de 24.5 ± 1.9 cmH<sub>2</sub>O en el grupo control. La mediana de presión de conducción (PC) al ingreso en el grupo ONi fue de 17.2 ± 3.9 y de 13.4 ± 2.8 cmH<sub>2</sub>O en el grupo control. Después de la intervención, la mediana de PC en el grupo ONi fue de 13.1 ± 1.29 y de 12 ± 1.92 cmH<sub>2</sub>O en el grupo control (p = 0.001). En el grupo ONi se encontró reducción de la Pmes en 64.8% (n = 35) vs 68.5% (n = 37) en el grupo control posterior a la intervención (*Tabla 2*).

## DISCUSIÓN

La mortalidad asociada a la hipoxemia grave refractaria en pacientes que presentan SIRA secundario a la infección por SARS-CoV-2 continúa siendo elevada. Si bien nuestro estudio no demostró un impacto significativo en la mortalidad de esta población en comparación con la registrada en pacientes con estrategias convencionales de rescate (ventilación protectora en prono y bloqueo neuromuscular) mostró una reducción importante en la

mortalidad general en comparación con las cifras reportadas globalmente. Permitió identificar a la diabetes mellitus como una comorbilidad con impacto significativo, llegando a asociarse como un factor de riesgo para desarrollar hipoxemia grave refractaria. Nuestra población de mayor riesgo se concentró en el adulto de 60 a 70 años.

De los pacientes sometidos a ONi, todos presentaron respuesta clínica favorable (con un aumento mayor a 20% de acuerdo con la literatura internacional); sin embargo, no tuvo un impacto estadísticamente significativo en la mortalidad.

No hubo cambios estadísticamente significativos en la presión meseta entre ambos grupos, lo cual está relacionado a que en todos los casos la programación de la ventilación se mantuvo dentro de metas de protección alveolar. Sin embargo, la presión de conducción, la cual es influenciada directamente por la elastancia y distensibilidad individual, presentó mejoría significativa tras el inicio de ONi. Esto se debe a que la mejoría en el intercambio gaseoso permitió realizar ajustes a la programación de la ventilación, logrando así mantener una presión de conducción debajo de 15 cmH<sub>2</sub>O, obteniendo un beneficio indirecto en la mortalidad.

Por último, consideramos que el incremento en la duración del soporte ventilatorio y la estancia en Cuidados Intensivos en el grupo de ONi se relaciona de forma directa con un estado de mayor gravedad de los pacientes previo al inicio del ONi.

Nuestro estudio posee múltiples limitaciones: 1) al tratarse de un estudio retrospectivo y descriptivo donde la decisión del inicio de ONi fue a criterio del médico tratante, no es posible observar de forma directa los efectos de dichas intervenciones con una distribución aleatoria como sería posible en un ensayo clínico aleatorizado; 2) el tamaño limitado de la muestra; 3) es posible que los pacientes que recibieron ONi tuvieran

un mayor compromiso en la oxigenación producto de comorbilidades asociadas.

Nuestro centro hospitalario es una de las pocas sedes en el país que cuenta con la infraestructura física y de personal capacitado para el uso seguro del ONi.

Los resultados obtenidos permiten apreciar el efecto del ONi en el intercambio gaseoso que permitió optimizar el soporte ventilatorio para lograr metas de protección alveolar, las cuales poseen un efecto directo en la supervivencia de estos pacientes.

## CONCLUSIONES

El efecto del óxido nítrico inhalado en la mecánica ventilatoria y oxigenación de pacientes con hipoxemia grave refractaria a prono prolongado y bloqueo neuromuscular secundaria a infección por SARS-CoV-2 no se asoció a reducción en la mortalidad ni mejoría en la oxigenación con significancia estadística; sin embargo, la población incluyó pacientes con mayor gravedad y se evidenció una tendencia a la reducción de la mortalidad general, situación que pudo verse influenciada por el tamaño de muestra.

El uso de óxido nítrico inhalado permitió la reprogramación del soporte ventilatorio para lograr metas de protección alveolar, particularmente la presión de conducción menor a 15 cmH<sub>2</sub>O, meta que ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes con SIRA.

La mayor duración en la Unidad de Cuidados Intensivos, así como del soporte ventilatorio se encuentra influenciada por un estado de gravedad mayor previo al inicio del ONi, por comorbilidades (diabetes mellitus, obesidad, neumopatía) y la presencia de fases avanzadas de afección pulmonar.

Consideramos que nuestro estudio da pauta a la posibilidad de desarrollar ensayos clínicos bajo protocolos bien definidos, que permitan evaluar de forma objetiva las potenciales ventajas terapéuticas del óxido nítrico inhalado en pacientes con hipoxemia grave refractaria secundaria a infección por SARS-CoV-2.

## REFERENCIAS

- Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449-1458.
- WHO. Coronavirus disease [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. p. 2633.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*. 2020;323(20):2098.
- Ioannidis JPA. Global perspective of COVID-19 epidemiology for a full-cycle pandemic. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(12):e13423.
- Parra-Bracamonte GM, Lopez-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Ann Epidemiol*. 2020;52:93-98.e2.
- Ramírez P, Gordón M, Martín-Cerezuela M, Villarreal E, Sancho E, Padrós M, et al. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features from a medical Critical Care Unit in Valencia, Spain. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;45(1):27-34.
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319-323.
- Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):720-723.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-824.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.
- Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1904-1905.
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-1102.
- Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez JM, Aramburu JA, Vargas-Errázuriz P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):395-401.
- Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2016;388(10058):2416-2430.
- Frank JA, Wray CM, McAuley DF, Schwendener R, Matthay MA. Alveolar macrophages contribute to alveolar barrier dysfunction in ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291(6):L1191-L1198.
- Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, Thakrar A, Parlow LRG, Mewburn JD, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: from molecular mechanisms to medicine. *Chest*. 2017;151(1):181-192.
- Derwall M, Martin L, Rossaint R. The acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, current clinical practice, and emerging therapies. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(12):1021-1029.
- Rocco PR, Dos Santos C, Pelosi P. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anestesiol*. 2009;75(12):730-740.
- Lamm WJ, Starr IR, Neradilek B, Polissar NL, Glenn RW, Hlastala MP. Hypoxic pulmonary vasoconstriction is heterogeneously distributed in the prone dog. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004;144(2-3):281-294.
- Karmouty-Quintana H, Thandavarayan RA, Keller SP, Sahay S, Pandit LM, Akkanti B. Emerging mechanisms of pulmonary vasoconstriction in sars-cov-2-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS) and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8081.
- Talbot NP, Balanos GM, Dorrington KL, Robbins PA. Two temporal components within the human pulmonary vascular response to approximately 2 h of isocapnic hypoxia. *J Appl Physiol (1985)*. 2005;98(3):1125-1139.
- Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, Fellahi JL, Prin S, Page B, et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med*. 2001;29(8):1551-1555.
- Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GDP, Filho GL, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-354.
- Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):69.

25. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest*. 1997;111(1):209-217.
26. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(9):865-873.
27. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168.
28. Lim CM, Kim EK, Lee JS, Shim TS, Lee SD, Koh Y, et al. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2001;27(3):477-485.
29. Pelosi P, Croci M, Calappi E, Mulazzi D, Cerisara M, Vercesi P, et al. Prone positioning improves pulmonary function in obese patients during general anesthesia. *Anesth Analg*. 1996;83(3):578-583.
30. Kaneko K, Milic-Emili J, Dolovich MB, Dawson A, Bates DV. Regional distribution of ventilation and perfusion as a function of body position. *J Appl Physiol*. 1966;21(3):767-777.
31. Moerer O, Tonetti T, Quintel M. Rescue therapies for acute respiratory distress syndrome: what to try first? *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(1):52-59.
32. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1976;4(1):13-14.
33. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med*. 1998;26(1):15-23.
34. Froese AB. Gravity, the belly, and the diaphragm: you can't ignore physics. *Anesthesiology*. 2006;104(1):193-196.
35. Glenn RW, Robertson HT. Spatial distribution of ventilation and perfusion: mechanisms and regulation. *Compr Physiol*. 2011;1(1):375-395.
36. Johannigman JA, Davis K Jr, Miller SL, Campbell RS, Luchette FA, Frame SB, et al. Prone positioning for acute respiratory distress syndrome in the surgical intensive care unit: who, when, and how long? *Surgery*. 2000;128(4):708-716.
37. Papazian L, Paladini MH, Bregeon F, Huiart L, Thirion X, Saux P, et al. Is a short trial of prone positioning sufficient to predict the improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome? *Intensive Care Med*. 2001;27(6):1044-1049.
38. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993;329(27):2002-2012.
39. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2683-2695.
40. Wang X, Tanus Santos JE, Reiter CD, Dejam A, Shiva S, Smith RD, et al. Biological activity of nitric oxide in the plasmatic compartment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(31):11477-11482.
41. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD002787.
42. Gerlach H, Keh D, Semmerow A, Busch T, Lewandowski K, Pappert DM, et al. Dose response characteristics during long term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):1008-1015.
43. Cuthbertson BH, Dellinger P, Dyar OJ, et al. UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs: American-European Consensus Conference on ALI/ARDS. *Intensive Care Med*. 1997;23:1212-1218.
44. Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Falke KJ. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest*. 1993;23:499-502.
45. Feng WX, Yang Y, Wen J, Liu YX, Liu L, Feng C. Implication of inhaled nitric oxide for the treatment of critically ill COVID-19 patients with pulmonary hypertension. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):714-718.
46. Taylor MB, Christian KG, Patel N, Churchwell KB. Methemoglobinemia: toxicity of inhaled nitric oxide therapy. *Pediatr Crit Care Med*. 2001;2:99-101.
47. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med*. 1999;25(9):911-919.
48. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1372-1380.
49. Park KJ, Lee YJ, Oh YJ, Lee KS, Sheen SS, Hwang SC. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Yonsei Med J*. 2003;44(2):219-226.
50. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K Jr, et al. Inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(13):1603-1609.
51. Lotz C, Muellenbach RM, Meybohm P, Mutlak H, Lepper PM, Rolfes CB, et al. Effects of inhaled nitric oxide in COVID-19-induced ARDS - Is it worthwhile? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(5):629-632.
52. Weinberger B, Heck DE, Laskin DL, Laskin JD. Nitric oxide in the lung: therapeutic and cellular mechanisms of action. *Pharmacol Ther*. 1999;84(3):401-411.

**Patrocinios:** No se contó con patrocinio público o privado para la elaboración de este estudio.

**Conflicto de intereses:** Ninguno.

**Correspondencia:**

**Dr. Alejandro Castro Serrano**

**E-mail:** md.alexcs@gmail.com