

Artículo original

Óxido nítrico inhalado para el manejo de hipoxemia refractaria en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

Raúl Carrillo Esper,* Jorge Raúl Carrillo Córdova,** Luis Daniel Carrillo Córdova***

Resumen

Antecedentes: El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) se caracteriza por hipertensión pulmonar, incremento del cortocircuito de derecha a izquierda e hipoxemia. **Objetivo:** Evaluar la eficacia del óxido nítrico inhalado (ON) en enfermos con SIRA e hipoxemia refractaria que se manejaron en la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur. **Pacientes y métodos:** Se incluyeron a 10 pacientes con SIRA e hipoxemia refractaria. Se manejaron con ON inhalado en dosis progresivas hasta llegar a 25 ppm. Se monitorizaron durante el estudio variables hemodinámicas y de intercambio gaseoso. **Resultados:** El ON inhalado a concentración de 25 ppm redujo la presión pulmonar media (Ppm) de 45 ± 5 a 30 ± 3 mmHg ($p < 0.01$), el cortocircuito intrapulmonar (Qs/Qt) de 40 ± 10 a $30 \pm 5\%$ ($p < 0.01$). La relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ también denominado índice de oxigenación que avalúa la oxigenación de la sangre arterial aumentó de 150 ± 20 a 250 ± 20 mmHg ($p < 0.01$). **Conclusión:** El ON inhalado en enfermos con SIRA e hipoxemia refractaria reduce la presión de la arteria pulmonar, el cortocircuito e incrementa la oxigenación arterial.

Palabras clave: Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, óxido nítrico inhalado, hipoxemia refractaria.

Abstract

Background: The adult respiratory distress syndrome (ARDS) is characterized by pulmonary hypertension, right-to-left shunting of venous blood and hypoxemia. **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of inhaled nitric oxide (NO) in patients with acute lung injury with refractory hypoxemia treated in the Intensive Care Unit of the Clinic Foundation Medica Sur. **Methods:** Ten patients with severe ARDS and refractory hypoxemia were treated with inhaled NO in progressive concentrations. Hemodynamic variables and gas exchange were measured during NO inhalation. **Results:** Inhalation of NO in a concentration of 25 ppm reduced the mean ($\pm$ SE) pulmonary-artery pressure from 45 ± 5 mmHg to 30 ± 3 mmHg ($p < 0.01$) and decreased intrapulmonary shunting (Qs/Qt) from $40 \pm 10\%$ to $30 \pm 5\%$ ($p < 0.01$). The ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) or Oxygenation Index (OI), an index of the efficiency of arterial oxygenation, increased during nitric oxide administration from 150 ± 20 to 250 ± 20 mmHg ($p < 0.01$). **Conclusion:** Inhaled NO in patients with severe adult respiratory distress syndrome and refractory hypoxemia reduces the pulmonary-artery pressure and intrapulmonary shunting and increases arterial oxygenation.

Key words: Acute respiratory distress syndrome, inhaled nitric oxide, refractory hypoxemia.

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) se caracteriza por colapso alveolar de preferencia en las zonas basales, hipertensión pulmonar, alteración en la relación ventilación/perfusión (V/Q), incremento del cortocircuito intrapulmonar (Qs/Qt) e hipoxemia. Diferentes estudios clínicos han mostrado que la terapia vasodilatadora pulmonar selectiva a base de óxido nítrico (ON) reduce la hipertensión pulmonar y mejora de manera significativa la relación V/Q, lo que resulta en mejoría de la hipoxemia sobre todo si se combina con estrategias de reclutamiento alveolar, decúbito prono, ventilación osci-

latoria de alta frecuencia y oxigenación extracorpórea de membrana (ECMO, por sus siglas en inglés). A pesar de que estudios controlados no han mostrado que la terapia con ON reduzca la mortalidad a mediano y largo plazo en enfermos con SIRA mejora de manera significativa la hipoxemia refractaria, lo que da lugar a ganar un tiempo en el que es posible el control del disparador del daño e inflamación pulmonar y optimizar la estrategia ventilatoria.¹⁻⁴

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer nuestra experiencia en el manejo con ON inhalado en enfer-

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de UTI Fundación Clínica Médica Sur.

** Interno de Pregrado. Grupo NUCE. Facultad de Medicina. UNAM.

*** Pregrado. Facultad de Medicina. Grupo NUCE. UNAM.

mos con SIRA e hipoxemia refractaria manejados en la Unidad de Medicina Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, descriptivo con el objetivo primario de evaluar la respuesta terapéutica al ON inhalado en enfermos con SIRA e hipoxemia refractaria. Se incluyeron a 10 enfermos con diagnóstico de SIRA primario y secundario de acuerdo a los criterios de la Conferencia de Consenso⁵ que se manejaron en la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur, que presentaron hipoxemia refractaria al manejo con reclutamiento alveolar, técnica de protección alveolar y decúbito prono en un periodo de tiempo comprendido entre marzo de 2007 a diciembre de 2008.

Se excluyeron a los enfermos que requirieron de ON por otros motivos y a aquéllos con diagnóstico de SIRA que respondieron a las maniobras de reclutamiento alveolar y/o decúbito prono.

Se definió como hipoxemia refractaria cuando el índice de oxigenación (IO: Relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) no rebasaba los 200 mmHg con FiO_2 por arriba del 60%, una vez realizadas maniobras de reclutamiento alveolar con técnica de 40/40⁶ (40 cmH₂O de presión inspiratoria sostenida por 40 segundos) (incluyendo en posición de decúbito prono), optimizando la presión positiva al final de la espiración (PPFE) de acuerdo a la rama espiratoria de la curva de presión volumen y alcanzando una presión media de la vía aérea (Pmva) no mayor a 30 cmH₂O con volumen corriente entre 6 a 8 mL/kg. El IO se calculó con la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

A todos los enfermos se les practicó ecocardiograma con la finalidad de medir la presión de la arteria pulmonar (PAP) antes de iniciar el tratamiento con ON y al término así como el cortocircuito intrapulmonar (Qs/Qt).

El óxido nítrico se aplicó con un dispositivo especial que se conectó a la rama inspiratoria del circuito del ventilador mecánico (Figura 1). La dosificación se inició a 10 partes por millón (ppm) y se incrementó de acuerdo a la respuesta del enfermo evaluándose mediante el índice de oxigenación, determinándose la dosis máxima efectiva, la cual se define como aquella con la que se logró el nadir en la respuesta del IO e hizo posible la disminución de la FiO_2 al 50%. Una vez logrado este objetivo el ON se mantuvo por 12 h a la misma dosificación, posterior a lo cual se inició su retiro progresivo con descenso de la dosis de 5 ppm en intervalos de 4 horas hasta suspenderlo, moni-

zando el IO con el objetivo de evitar fenómeno de rebote. A todos los enfermos se les determinó cada 12 h niveles de metahemoglobina.

Los parámetros ventilatorios y la fracción inspirada de oxígeno se modificaron de acuerdo a la respuesta del IO al ON inhalado.

Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión expresadas con la media y la desviación estándar. El análisis estadístico se realizó mediante t de Student, aceptándose significancia estadística con $p < 0.05$.

Resultados

El IO del grupo de enfermos antes de iniciar el ON fue de 150 ± 20 con una FiO_2 de $70 \pm 10\%$. Una vez iniciado el ON a 10 ppm se presentó incremento del IO a partir de la tercera hora, observándose un nadir de respuesta a 25 ppm con IO de 250 ± 20 ($p < 0.01$) a las 36 h de iniciado el tratamiento. Una vez alcanzado este objetivo el ON se mantuvo por 24 h más a la misma dosificación para posteriormente iniciar con su retiro pro-



Figura 1. Tanque de óxido nítrico y dosificador adaptado a la rama inspiratoria del ventilador mecánico.

gresivo hasta suspenderlo. No se presentó mayor incremento del IO con dosis de 30 ó 40 ppm. La mejoría en el IO hizo posible disminuir la FiO_2 a $50 \pm 5\%$ ($p < 0.01$) continuando con la estrategia ventilatoria de protección alveolar. La duración del tratamiento con ON inhalado fue de 80 ± 24 h (Tabla I).

La Ppm antes del inicio del ON en el grupo de enfermos fue de 45 ± 5 mmHg, disminuyendo a 30 ± 3 mmHg al terminar el tratamiento. Por otro lado el cortocircuito intrapulmonar se redujo significativamente del $40 \pm 10\%$ a $30 \pm 5\%$.

Nueve pacientes no presentaron rebote durante el retiro del ON. En el paciente que presentó fenómeno de rebote el IO disminuyó de 230 a 180 y la presión pulmonar se incrementó de 29 a 35 mmHg, lo que hizo necesario que se reinstituyera el tratamiento a dosis de 25 ppm por 48 h, posterior a lo cual hubo mejoría significativa con incremento del IO a 210 y disminución de la Ppm a 36 mmHg. En el nuevo proceso de retiro no se presentó rebote.

Los niveles de metahemoglobina se mantuvieron durante la fase de tratamiento en rango normal.

Nueve de los enfermos sobrevivieron y fueron dados de alta de la unidad. El enfermo que falleció fue un paciente de 78 años que desarrolló posterior a cuadro de peritonitis sepsis grave, disfunción orgánica múltiple y enfermedad crónica del enfermo grave.^{7,8}

Discusión

En 1967 Ashbaugh describió una entidad clínica a la que denominó «*Acute Respiratory Distress in Adults*» instituyendo el manejo con presión positiva al final de la espiración como la estrategia fundamental para mejorar la sobrevida de estos enfermos.⁹ El concepto de la lesión pulmonar heterogénea y del «Pulmón de bebé» (Baby lung, por sus siglas en inglés) instituido por Gatinoni y colaboradores¹⁰ fue parteaguas para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas que han impactado en

la sobrevida de los enfermos dentro de las que destacan principalmente las estrategias de reclutamiento asociadas a bajos volúmenes corrientes.^{9,10} Para pacientes con hipoxemia refractaria al reclutamiento alveolar (RA), presión positiva al final de la espiración (PPFE) y volúmenes corrientes (VC) bajos se han implementado otras alternativas terapéuticas dentro de las que destacan el decúbito prono, la ventilación oscilatoria de alta frecuencia, relación inversa, oxigenación extracorpórea de membrana (ECMO por sus siglas en inglés) y el ON inhalado que si bien mejoran de manera significativa la oxigenación no han mostrado que incrementen la sobrevida y/o disminuyan la mortalidad.^{11,12}

El ON desempeña muchas y diversas funciones gracias a su estructura molecular. El enlace de un único átomo de nitrógeno con uno de oxígeno da lugar a una molécula más pequeña, con dos electrones muy reactivos y una vida media extremadamente corta, de segundos o incluso menos. Al contrario de otras moléculas mensajeras altamente complejas, el NO es un gas simple, lipofílico, radical libre y que puede difundir fácilmente a través de las membranas sin la necesidad de receptores activos.¹³

Prácticamente todas las células del organismo tienen capacidad para sintetizar ON. El ON se forma mediante la conversión metabólica de L-arginina en L citrulina y esta reacción es específica, y se cataliza por una familia de enzimas denominadas sintetasas del ON (ONs), de la que existen tres isoformas: ONs-n (neuronal), ONs-e (endotelial) e ONs-i (inducible). Las dos primeras son enzimas constitutivas (ONSc) que generan pequeñas cantidades de ON durante periodos de tiempo cortos, estimuladas por una gran variedad de agentes como la bradiquinina, el ADP, la sustancia P, el ejercicio crónico, el estrés en la pared vascular, la hipoxia, etc. La isoforma iNOS prácticamente no se expresa en condiciones fisiológicas, pero se induce por citocinas, como la interleucina 1β (IL- 1β), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y endotoxinas, generando cantidades elevadas de ON durante periodos de tiempo prolongados como se presenta en procesos inflamatorios y en la sepsis.^{14,15}

El SIRA se caracteriza por incremento del cortocircuito intrapulmonar e hipertensión arterial pulmonar debido a vasoconstricción y oclusión de la microvasculatura pulmonar lo que resulta en hipoxemia, edema pulmonar por acumulación de agua pulmonar extravascular y disfunción ventricular derecha. Por este motivo se postuló que la infusión de vasodilatadores pulmonares, como el nitroprusiato de sodio, nitroglicerina y prostaciclina, pudiesen ser una buena alternativa terapéutica al re-

Tabla I. Respuesta al óxido nítrico inhalado.

Óxido nítrico	0 ppm	25 ppm	P
FiO_2 (%)	70 ± 10	50 ± 5	< 0.01
IO	150 ± 20	250 ± 20	< 0.01
Ppm (mmHg)	45 ± 5	30 ± 3	< 0.01
Os/Ot (%)	40 ± 10	30 ± 5	< 0.01
Metahemoglobina(%)	0.5	0.6	NS

FiO_2 : Fracción inspirada de oxígeno. **IO:** Índice de oxigenación. **Ppm:** Presión pulmonar media. **Os/Ot:** Cortocircuito intrapulmonar

vertir estos eventos fisiopatológicos y mejorar el intercambio de gases, pero los estudios realizados demostraron que su empleo se asociaba por su efecto sistémico a hipotensión arterial, hipoperfusión sistémica y coronaria e insuficiencia cardíaca, además de que por su intenso efecto vasodilatador incrementan la perfusión pulmonar agravando el cortocircuito. Todo lo anterior traduciéndose en empeoramiento de la hipoxemia, por lo que estos tratamientos fueron abandonados y se dio inicio a nuevas áreas de investigación en esta compleja entidad.¹⁶⁻²¹

En 1987 se demostró que el ON era el factor relajante derivado de endotelio. Las bases científicas para su aplicación en medicina intensiva se iniciaron con Frostell²² que demostró que el ON inhalado a concentración de 5 a 80 ppm revertía la vasoconstricción pulmonar hipóxica sin afectar la función cardíaca ni hemodinámica sistémica en ovejas conscientes y en voluntarios a los que se inducía hipoxia. Posteriormente Fratacci²³ reportó que prevenía la hipertensión pulmonar inducida por tromboxano y Dupuy²⁴ demostró que revertía la broncoconstricción inducida por metacolina. En enfermos con hipertensión pulmonar primaria el ON inhalado a 40 ppm produce vasodilatación pulmonar por su propiedad intrínseca de relajar arterias musculares y venas por activación de la guanilato-ciclasa y aumento del 3',5' guanosinmonofosfato. Debido a que se une rápidamente a la hemoglobina con una gran afinidad y su rápida inactivación, la inhalación del ON no impacta en la circulación sistémica, presentándose fundamentalmente efecto a nivel pulmonar. De esta manera el efecto vasodilatador del ON se limitará a la vasculatura pulmonar, vasodilatando las unidades que presenten vasoconstricción, lo que hará más eficiente la relación ventilación/perfusión, reduciendo el cortocircuito intrapulmonar y mejorando de manera significativa la oxigenación, además de hacer más eficiente la función ventricular derecha, sin tener impacto en la función hemodinámica sistémica,^{25,26} lo que fue demostrado por Rossaint en 1993²⁷ y posteriormente corroborado en otros estudios clínicos. El efecto del ON inhalado sobre la hipertensión pulmonar y la oxigenación se presenta tanto en SIRA de origen pulmonar (primario) como extrapulmonar (secundario). La primera publicación en nuestro país de esta modalidad terapéutica se realizó en 1999 por Carrillo-Esper.²⁸⁻³⁴

La dosis de ON inhalado empleada en diferentes ensayos clínicos es de 5 a 40 ppm. En relación a la dosificación es importante comentar que hay enfermos que pueden responder a dosis tan bajas como 5 ppm, por lo que es importante titular progresivamente la dosificación en base

a la gravedad del daño pulmonar valorado en base al IO y al Qs/QT y la respuesta. A pesar de su vida media tan corta se ha reportado que una vez suspendido el efecto del ON puede persistir por 7 días. No se ha reportado al momento efecto de taquifilaxia y no se han reportado efectos tóxicos en humanos a dosis de hasta 80 ppm.^{35,36}

Los resultados de este estudio correlacionan con lo publicado en la literatura internacional. La respuesta de los enfermos se caracterizó por mejoría significativa de la hipoxemia asociado a reducción de la Ppm y del Qs/Qt lo anterior hizo posible la reducción de la FiO₂. La mortalidad del grupo fue del 10%, el enfermo que falleció fue debido a disfunción orgánica múltiple debida a sepsis grave con IO por arriba de 250.

Es importante mencionar que el tratamiento con ON inhalado deberá de indicarlo y seguirlo médicos especialistas en medicina intensiva expertos en ventilación mecánica y en base a paquetes de manejo integral como son las maniobras de reclutamiento alveolar y protección pulmonar y otras modalidades como son el decúbito prono y la ventilación oscilatoria de alta frecuencia siguiendo el algoritmo que se muestra en la figura 2, monitoreando estrechamente la respuesta a cada una de las maniobras con la finalidad de adecuar de manera individualizada el patrón ventilatorio.

Conclusión

El SIRA es una entidad que pone en peligro la vida y es causa frecuente de ingreso a la UTI. A pesar de que la mortalidad asociada a esta entidad ha disminuido en los últimos años por las estrategias ventilatorias de protección pulmonar no hay al momento ninguna terapia farmacológica que haya demostrado que disminuya la mortalidad y complicaciones asociadas. De acuerdo a nuestros resultados y a lo reportado en la literatura podemos concluir que el ON inhalado es una terapia efectiva para el manejo de enfermos con SIRA e hipoxemia refractaria, que si bien no impacta en la mortalidad de la lesión pulmonar *per se*, al mejorar la oxigenación tisular disminuye el riesgo de disfunción orgánica múltiple, que es la principal causa de muerte en este grupo de enfermos y al permitir reducir la FiO₂ reduce los efectos adversos asociados a fracciones inspiradas altas de oxígeno. Por último es importante enfatizar que somos de las pocas Unidades de Medicina Intensiva de nuestro país que contamos con esta alternativa terapéutica y que ésta es una de las series publicadas más grandes a nivel nacional, lo que nos coloca a la vanguardia del manejo ventilatorio de pacientes con SIRA en nuestro país.

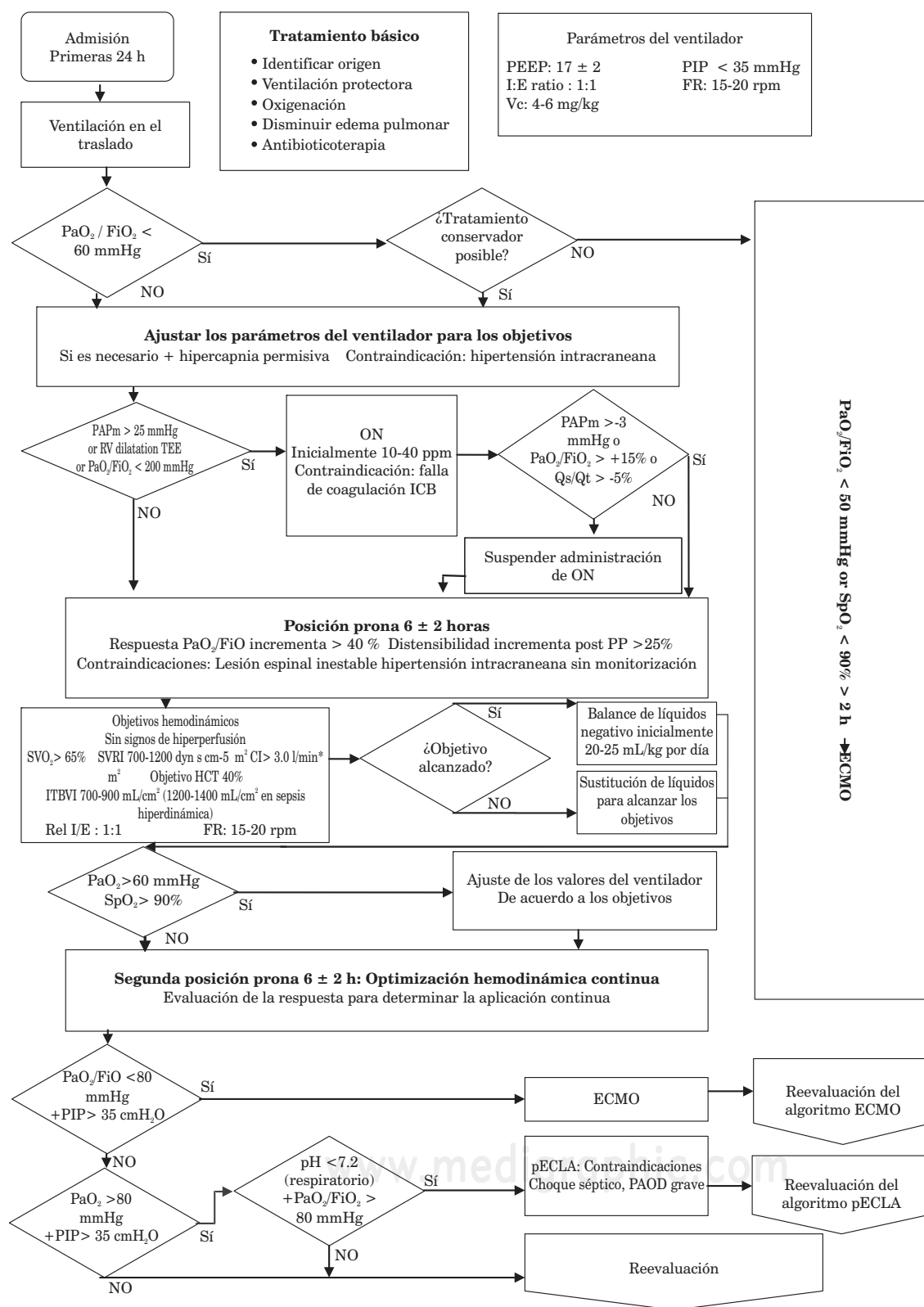


Figura 2. Algoritmo de toma de decisiones para el manejo del paciente con SIRS. Nótese el abordaje por paquetes de manejo ventilatorio y su continua evaluación.

Referencias

- Kaisers U, Busch T, Deja M, Donaubasuer B, Falke KJ. Selective pulmonary vasodilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31(4 Suppl): S337-42.
- Hillman ND, Meliones JN, Black DR, Craig DM, Cheifetz IM, Smith PK. In acute lung injury, inhaled nitric oxide improves ventilation-perfusion matching, pulmonary vascular mechanics, and transpulmonary vascular efficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 593-599.
- Busch T, Bercker S, Laudi S, Donaubauer B, Petersen B, Kaisers U. Inhaled nitric oxide for rescue treatment of refractory hypoxemia in ARDS patients. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; 43: 778-783.
- Ullrich R, Lorber C, Röder G, Urak G, Faryniak B, Sladen RN, Germann P. Controlled airway pressure therapy, nitric oxide inhalation, prone position, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as components of an integrated approach to ARDS. *Anesthesiology* 1999; 91: 1577-1586.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. Consensus Committee. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824.
- Albert SP, Dirocco JD, Allen GB, Bates JH, Lafollete R, Kubiak BD, Fischer J. The role of time and pressure on alveolar recruitment. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1908-2005.
- Lee K, Hong SB, Lim CM, Koh Y. Sequential organ failure assessment score and comorbidity: valuable prognostic indicators in chronically critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36: 528-534.
- Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW. Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 2007; 11: 55-61.
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-323.
- Gattinoni L, Pesenti A. The concept of «baby lung». *Intensive Care Med* 2005; 31: 776-784.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308.
- Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1492-1498.
- Santacruz JF, Díaz ZE, Arróliga AC. Update in ARDS management: recent randomized controlled trials that changed our practice. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 217-9, 223-225.
- Priestley MA, Helfaer MA. Approaches in the management of acute respiratory failure in children. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 293-298.
- Rovira I. Óxido nítrico. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1995; 42: 15-23.
- Moncada S, Plamer RM, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-115.
- Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012.
- Zapol WM, Snider MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1977; 296: 476-480.
- Tomashefski JF Jr, Davies P, Boggis C, Greene R, Zapol WM, Reid LM. The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol* 1983; 112: 112-126.
- Melot C, Lejeune P, Leeman M, Moraine JJ, Naeije R. Prostaglandin E in the adult respiratory distress syndrome: benefit for pulmonary hypertension and cost for pulmonary gas exchange. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 106-110.
- Radermacher P, Huet Y, Pluskwa F. Comparison of ketanserin and sodium nitroprusside in patients with severe ARDS. *Anesthesiology* 1988; 68: 152-157.
- Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991; 83: 2038-2047.
- Fratacci MD, Frostell CG, Chen TY, Wain JC Jr, Robinson DR, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator of heparin-protamine vasoconstriction in sheep. *Anesthesiology* 1991; 75: 990-999.
- Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM, Frostell CG, Hill WA, Zapol WM. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest* 1992; 90: 421-428.
- Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173-1174.
- Zapol WM, Hurford WE. Inhaled nitric oxide in the adult respiratory distress syndrome and other lung diseases. *New Horizon* 1993; 1: 638-650.
- Rossaint R, Falke K, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol W. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405.
- Lohbrunner H, Deja M, Busch T, Spies CD. Inhaled nitric oxide for the treatment of ARDS. *Anaesthesist* 2004; 53: 771-782.
- Carrillo-Esper R, Ramírez JM, Gargallo JJ. Inhaled nitric oxide: one modality in the treatment of ARDS. *Gac Med Mex* 1999; 135: 417-421.
- Puybasset L, Stewart T, Rouby JJ. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1994; 80: 1254-1267.
- Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Cainer GJ, for the Inhaled Nitric Oxide in ARDS Group. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury. *JAMA* 2004; 291: 1603-1609.
- Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest* 1995; 107: 1107-1115.
- Krafft P, Fridrich P, Fitzgerald RD. Effectiveness of nitric oxide inhalation in septic ARDS. *Chest* 1996; 109: 486-493.
- Gerlach H, Keh D, Semmerow A. Dose response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1008-1015.
- Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med* 1998; 26: 15-23.
- Lundin S, Mang H, Smithies M, for the European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury. *Intensive Care Med* 1999; 25: 911-919.

Correspondencia:
Dr. Raúl Carrillo Esper
Unidad de Terapia Intensiva
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra Núm. 150
Col. Toriello Guerra, Tlalpan.
México, D.F. CP. 14050
Correo electrónico: rcarrillo@medicasur.org.mx