

EFECTOS GASOMÉTRICOS Y HEMODINÁMICOS DE  
LA INHALACIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO EN PACIENTES  
CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

Antoni -- Jordi Betbesé Roig

Barcelona, 1999

---

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

TESIS DOCTORAL

EFECTOS GASOMÉTRICOS Y HEMODINÁMICOS DE  
LA INHALACIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO EN PACIENTES  
CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

Memoria presentada por Antoni-Jordi Betbesé Roig para optar  
al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Barcelona, julio de 1999

---

---

Jordi Mancebo i Cortés, Profesor Asociado de Medicina de la Universidad Autònoma de Barcelona.

CERTIFICA: Que la memoria presentada por Antoni-Jordi Betbesé Roig, titulada: "Efectos gasométricos y hemodinámicos de la inhalación de óxido nítrico en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda"; ha sido realizada bajo su dirección, y que reúne las condiciones para ser presentada para optar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que conste a los efectos oportunos firmo el presente certificado en Barcelona, a Julio de 1999.



Dr. Jordi Mancebo i Cortés

---

A mis padres,  
a mi esposa,  
y a mis futuros hijos

---

---

## Agradecimientos

A mis padres, por sus esfuerzos y constante apoyo dirigidos a facilitarme una buena educación.

A mi esposa, por su paciencia y comprensión.

Al Dr. Jordi Mancebo, por ser un amigo y profesor incansable, con sus críticas constructivas y siempre acertadas.

Al Dr. Àlvar Net, por su incansable estímulo para la realización de esta tesis.

Al Dr. Manuel Pérez y a la Dra. Gemma Rialp, por su inestimable ayuda en la realización de este estudio.

A todos los integrantes del Servei de Medicina Intensiva del Hospital de Sant Pau: Dra. Bet Quintana, Dra. Imma Vallverdú, Dr. Joan Maria Sánchez, Dr. Lluís Marruecos, Dr. Salvador Benito y Dr. Antoni Roglan, que han contribuido en mi formación como médico.

A todas las enfermeras del Servei de Medicina Intensiva del Hospital de Sant Pau, por su colaboración en las técnicas necesarias para el desarrollo del estudio.

---

# ÍNDICE

---

<b>0. ÍNDICE.</b>	<b>6-9</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.</b>	<b>10-79</b>
1.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.	11-12
1.2. INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES.	13-22
1.2.1. DIFUSIÓN ALVEOLO-CAPILAR DE OXÍGENO.	17
1.2.2. PERFUSIÓN.	18
1.2.3. RELACIONES VENTILACIÓN/PERFUSIÓN.	19
1.2.4. TRANSPORTE DE OXÍGENO.	21
1.2.5. CONTROL DE LA VENTILACIÓN.	22
1.3. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA.	23-26
1.3.1. MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LA HIPOXEMIA.	23
1.3.1.1. HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR.	23
1.3.1.2. LIMITACIÓN DE LA DIFUSIÓN ALVEOLO-CAPILAR DE OXÍGENO.	24
1.3.1.3. CORTOCIRCUITO INTRAPULMONAR DERECHA-IZQUIERDA.	24
1.3.1.4. DESEQUILIBRIOS DE LAS RELACIONES V/Q.	24
1.3.2. CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA.	25
1.3.2.1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA HIPERCÁPNICA.	25
1.3.2.2. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA SIN HIPERCAPNIA.	25
1.4. SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO.	27-44
1.4.1. EVOLUCIÓN DE LA DENOMINACIÓN DEL TÉRMINO DE SDRA.	27
1.4.2. FISIOPATOLOGÍA DEL SDRA.	27
1.4.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL SDRA.	29
1.4.3.1. LA FASE INICIAL O FASE EXUDATIVA.	29
1.4.3.2. EN LA FASE INTERMEDIA O FASE EVOLUTIVA.	29
1.4.3.3. EN UNA FASE TARDÍA O FASE FIBRÓTICA.	29
1.4.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SDRA.	30
1.4.5. SEVERIDAD DEL SDRA.	30
1.4.6. DIAGNÓSTICO DEL SDRA.	31
1.4.6.1. LESIÓN PULMONAR AGUDA.	31
1.4.6.2. SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO.	32
1.4.7. ETIOLOGÍA DEL SDRA.	32
1.4.8. EPIDEMIOLOGÍA DEL SDRA.	33
1.4.9. INTERCAMBIO DE GASES EN EL SDRA.	34
1.4.10. MECÁNICA PULMONAR DEL SDRA.	35
1.4.11. CIRCULACIÓN PULMONAR EN EL SDRA.	35
1.4.12. TRATAMIENTO DEL SDRA.	36
1.4.12.1. SOPORTE VENTILATORIO.	36
1.4.12.1.1. CPAP.	36
1.4.12.1.2. INTUBACIÓN Y VENTILACIÓN MECÁNICA.	36
1.4.12.1.3. HIPERCAPNIA PERMISIVA.	36
1.4.12.1.4. ECMO.	37
1.4.12.1.5. LEPPV-ECCO <sub>2</sub> R.	37
1.4.12.1.6. PEEP.	38
1.4.12.1.6.1. EFECTOS PULMONARES DE LA PEEP.	38
1.4.12.1.6.2. CURVA DE PRESIÓN-VOLUMEN.	38
1.4.12.1.6.3. EFECTOS DE LA PEEP SOBRE EL INTERCAMBIO GASEOSO.	39
1.4.12.1.6.4. EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA PEEP.	39
1.4.12.1.6.5. OTROS EFECTOS DE LA PEEP.	40

1.4.12.2. SOPORTE HEMODINÁMICO.	40
1.4.12.2.1. FLUIDOTERAPIA.	40
1.4.12.2.2. INOTRÓPICOS.	40
1.4.12.2.3. VASODILATADORES.	41
1.4.12.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.	42
1.4.12.4. POSICIÓN DEL PACIENTE.	43
1.5. ÓXIDO NÍTRICO.	45-79
1.5.1. PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DEL ÓXIDO NÍTRICO.	45
1.5.1.1. ÓXIDOS DE NITRÓGENO.	45
1.5.1.1.1. OXIDACIÓN 1.	45
1.5.1.1.2. OXIDACIÓN 2.	45
1.5.1.1.3. OXIDACIÓN 3.	45
1.5.1.1.4. OXIDACIÓN 4.	45
1.5.1.1.5. OXIDACIÓN 5.	45
1.5.2. DESCUBRIMIENTO DEL NO ENDÓGENO.	46
1.5.3. SÍNTESIS DEL NO.	46
1.5.3.1. PRECURSOR.	46
1.5.3.2. NO SINTASAS.	47
1.5.3.2.2. NO SINTASA INDUCIBLE.	48
1.5.3.2.3. INHIBIDORES DE LAS NOS.	48
1.5.3.3. RELAJACIÓN DE LA FIBRA MUSCULAR LISA.	48
1.5.4. FISIOPATOLOGÍA DEL NO.	49
1.5.4.1. NO Y SEPSIS.	49
1.5.4.1.1. GENERALIDADES.	49
1.5.4.1.2. DATOS QUE RELACIONAN NO Y SEPSIS.	51
1.5.4.1.2.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA.	51
1.5.4.1.2.2. INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE NO.	51
1.5.4.1.2.3. CORTICOIDES.	52
1.5.4.1.2.4. NITRITOS Y NITRATOS EN SANGRE.	53
1.5.4.1.2.5. AZUL DE METILENO.	53
1.5.4.2. NO Y VÍA AÉREA.	54
1.5.4.2.1. SÍNTESIS DE NO EN LA VÍA AÉREA.	54
1.5.4.2.2. NO EXHALADO.	55
1.5.4.2.2.1. PATOLOGÍAS CON AUMENTO DEL NO EXHALADO.	56
1.5.4.2.2.2. FUMADORES.	57
1.5.4.2.3. EFECTO BRONCODILATADOR DEL NO.	58
1.5.4.2.3.1. BRONCODILATACIÓN DEL NO EN ANIMALES.	58
1.5.4.2.3.2. BRONCODILATACIÓN EN HUMANOS.	59
1.5.4.3. APARATO CARDIOVASCULAR.	59
1.5.4.4. PLAQUETAS.	60
1.5.4.5. CIRCULACIÓN PULMONAR.	60
1.5.4.6. APARATO DIGESTIVO.	61
1.5.4.7. DIABETES.	61
1.5.4.8. ERECCIÓN PENEANA.	61
1.5.4.9. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO.	61
1.5.4.10. SISTEMA INMUNOLÓGICO.	62
1.5.4.11. OTROS.	63
1.5.5. NO INHALADO.	63
1.5.5.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.	63
1.5.5.1.1. HTAP PRIMARIA.	63



1.5.5.1.2. HTAP DEL RECIÉN NACIDO.	63
1.5.5.1.3. HTAP INDUCIDA.	63
1.5.5.1.4. HTAP CRÓNICA.	64
1.5.5.2. SDRA.	65
1.5.5.2.1. ESTUDIOS INICIALES.	65
1.5.5.2.2. ESTUDIOS PARA AJUSTAR DE FORMA ÓPTIMA LA DOSIS DE NO.	66
1.5.5.2.3. RESPUESTA VS NO RESPUESTA.	67
1.5.5.2.4. NO INHALADO COMBINADO CON OTROS TRATAMIENTOS.	68
1.5.5.2.5. EFECTO REBOTE.	69
1.5.5.3. NO Y CORAZÓN.	70
1.5.5.4. OTRAS APLICACIONES.	71
1.5.5.5. ADMINISTRACIÓN DE NO.	72
1.5.5.5.1. LUGAR DE ADMINISTRACIÓN.	72
1.5.5.5.1.1. A LA ENTRADA DEL RESPIRADOR.	72
1.5.5.5.1.2. EN LA RAMA INSPIRATORIA.	72
1.5.5.5.1.3. ENTRE LA PIEZA EN "Y" EL TUBO ENDOTRAQUEAL.	73
1.5.5.5.1.4. INYECCIÓN DE NO SINCRONIZADA.	73
1.5.5.5.1.5. RESPIRACIÓN ESPONTÁNEA.	74
1.5.5.5.2. MONITORIZACIÓN.	74
1.5.5.5.2.1. ANALIZADORES DE QUIMIOLUMINISCENCIA.	74
1.5.5.5.2.2. ANALIZADORES DE CÉLULA ELECTROQUÍMICA.	74
1.5.5.5.2.3. ANALIZADORES DE NO POR ABSORCIÓN DE RAYOS INFRARROJOS:	75
1.5.5.5.2.4. OTROS.	75
1.5.6. TOXICIDAD.	75
1.5.6.1. TOXICIDAD POR NO.	75
1.5.6.2. TOXICIDAD POR EL ANIÓN PEROXINITRITO.	76
1.5.6.3. TOXICIDAD POR NO <sub>2</sub> .	76
1.5.6.3.1. EFECTOS AGUDOS.	77
1.5.6.3.1.1. ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA ALVEOLO-CAPILAR.	77
1.5.6.3.1.2. HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL.	77
1.5.6.3.1.3. INFECCIONES VÍRICAS DEL TRACTO RESPIRATORIO BAJO.	77
1.5.6.3.2. EFECTOS CRÓNICOS.	78
1.5.6.4. TOXICIDAD DERIVADA DE LOS ÁCIDOS DE NITRÓGENO.	78
1.5.6.5. METAHEMOGLOBINA.	78
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.</b>	<b>80-82</b>
<b>3. PACIENTES Y MÉTODOS.</b>	<b>83-97</b>
3.1. PACIENTES.	84-85
3.2. METODOLOGÍA.	86-97
3.2.1. PROTOCOLO.	86
3.2.1.1. ESTUDIO DE LOS EFECTOS AGUDOS DE LA INHALACIÓN DE NO.	86
3.2.1.2. ESTUDIO DE LOS EFECTOS A CORTO PLAZO DE LA INHALACIÓN DE NO.	86
3.2.1.3. ESTUDIO DE LOS EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA DE LA INHALACIÓN DE NO.	87

---

3.2.1.4. ESTUDIO DE LOS EFECTOS COMBINADOS DE LA PEEP Y LA INHALACIÓN DE NO.	87
3.2.2. ADMINISTRACIÓN DE NO.	88
3.2.2.1. MATERIAL.	88
3.2.2.2. CÁLCULO DE LA DOSIS.	88
3.2.3. CÁLCULOS Y DETERMINACIONES.	89
3.2.4. CURVA PRESIÓN-VOLUMEN.	91
3.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	95
3.2.5.1. ESTUDIO DE LOS EFECTOS AGUDOS DE LA INHALACIÓN DE NO.	95
3.2.5.2. ESTUDIO DE LOS EFECTOS A CORTO PLAZO DE LA INHALACIÓN DE NO.	95
3.2.5.3. ESTUDIO DE LOS EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA DE LA INHALACIÓN DE NO.	95
3.2.5.4. ESTUDIO DE LOS EFECTOS COMBINADOS DE LA PEEP Y LA INHALACIÓN DE NO.	95
3.2.5.5. ESTUDIO DE LOS FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA INHALACIÓN DE NO.	95
<b>4. RESULTADOS.</b>	<b>98-116</b>
4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES.	99-100
4.2. EFECTOS AGUDOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE NO.	101-107
4.3. EFECTOS A CORTO PLAZO DE LA ADMINISTRACIÓN DE NO.	108-109
4.4. EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE NO SOBRE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA.	110-111
4.5. EFECTOS COMBINADOS DE LA PEEP Y LA INHALACIÓN DE NO.	112-115
4.6. ESTUDIO DE LOS FACTORES PREDICTIVOS DE MEJORÍA EN LA OXIGENACIÓN.	116
<b>5. DISCUSIÓN.</b>	<b>117-127</b>
<b>6. CONCLUSIONES.</b>	<b>128-129</b>
<b>7. APÉNDICE Y ABREVIATURAS.</b>	<b>130-134</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>135-148</b>

---

# INTRODUCCIÓN

---

---

## 1.1. JUSTIFICACIÓN del ESTUDIO.

La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) supone el motivo de ingreso de un elevado número de pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI). El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es el máximo exponente de la IRA grave, dada su elevada mortalidad y el limitado número de recursos terapéuticos de los que en la actualidad se dispone. En realidad sólo disponemos de tratamiento de soporte. En el SDRA se producen alteraciones estructurales, fundamentalmente debidas a un aumento de permeabilidad endotelial, que comportan un deterioro de la función respiratoria, manifestándose como una hipoxemia refractaria a pesar de las elevadas concentraciones de oxígeno.

El tratamiento sintomático del SDRA se basa habitualmente en la ventilación mecánica empleando elevadas concentraciones de O<sub>2</sub> y la aplicación de presión positiva espiratoria final (PEEP) con el fin de evitar el colapso alveolar y aumentar el reclutamiento de unidades alveolares, con objeto de mejorar la oxigenación arterial. En los últimos años se han propuesto tratamientos alternativos poco invasivos como el cambio de posición de decúbito supino a decúbito prono para mejorar las relaciones ventilación-perfusión ( $V/\dot{Q}$ ) o el empleo de volúmenes circulantes reducidos, habitualmente acompañados de hipercapnia permisiva para disminuir el volo-barotraumatismo. Entre los tratamientos más invasivos estarían la oxigenación intravascular mediante mecanismos de circulación extracorpórea como ECMO (extracorporeal membrane oxygenator). Otras medidas terapéuticas encaminadas a mejorar el intercambio gaseoso incluyen la administración de surfactante y la ventilación líquida con perfluorocarbonos.

Recientemente, el descubrimiento del óxido nítrico (NO) como el principal vasodilatador endógeno del organismo, que es producido principalmente por el endotelio vascular, ha abierto un nuevo campo de investigación y abordaje terapéutico del SDRA. En

---

---

1993 aparece la primera publicación que demuestra la mejoría en la oxigenación arterial, el descenso del cortocircuito (*shunt*) intrapulmonar derecha-izquierda y el descenso de la presión arterial pulmonar media (PAPM) al ser administrado por vía inhalatoria.

Aunque el tratamiento con NO no parece disminuir la elevada mortalidad del SDRA, su empleo a dosis consideradas actualmente como no tóxicas, podría estar justificado en aquellos pacientes en los que el empleo de las medidas terapéuticas habituales no consigue los efectos deseados. Además la investigación encaminada a una mejor comprensión fisiopatológica de la IRA grave del tipo SDRA o del tipo lesión pulmonar aguda (LPA) sigue siendo plenamente vigente.

---

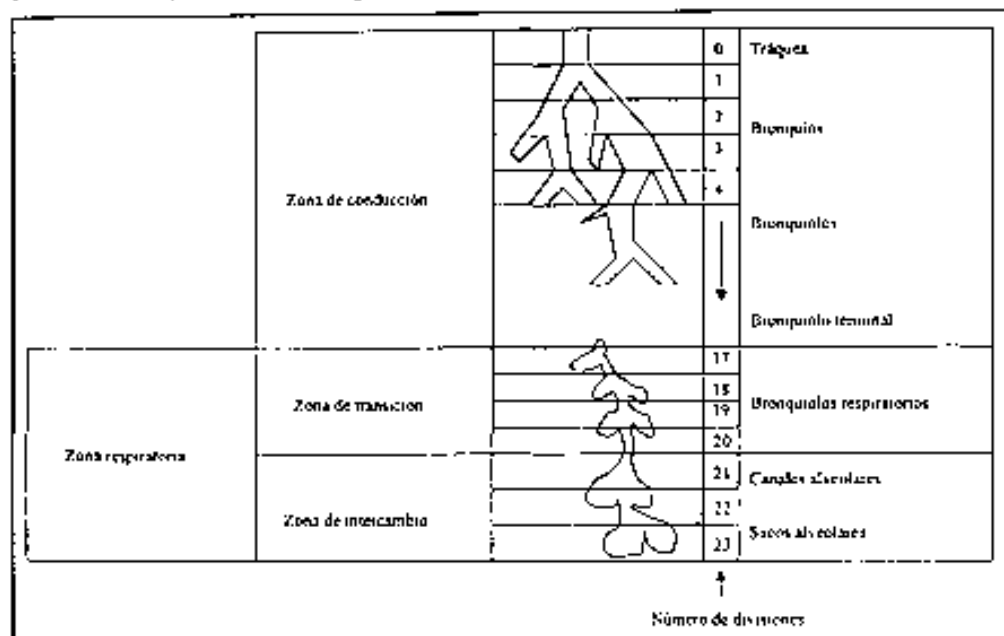
## 1.2. INTRODUCCIÓN y GENERALIDADES<sup>1,2,3</sup>

La función fundamental del aparato respiratorio es el intercambio de gases. Ello se realiza, en situación fisiológica normal, de una forma extremadamente eficiente. A continuación se concretan estos conceptos.

La ventilación alveolar (VA) es la renovación cíclica que se produce del volumen de gas que se pone en contacto con los alveolos. Para ello es necesaria la vía respiratoria, la cual permite la entrada del aire por la nariz y/o por la boca en dirección hacia la tráquea. Una vez en la tráquea, la vía aérea se va subdividiendo progresivamente hasta 23 veces, las cuáles se distribuyen de la siguiente manera (ver fig. 1): La zona de conducción, que suele abarcar hasta la 16ª subdivisión: Inicialmente se subdivide en dos bronquios principales (derecho e izquierdo), el derecho se divide en tres bronquios lobares, mientras que el izquierdo lo hace en dos bronquios lobares. Estos a su vez se dividen en múltiples bronquios segmentarios e innumerables bronquiolos terminales. Los bronquiolos terminales son las vías aéreas de menor tamaño sin sacos alveolares. La zona respiratoria, se compone de la zona de transición, la cual se inicia a partir de la 17ª subdivisión y que es aquella zona a partir de los bronquiolos terminales, donde se inician los bronquiolos respiratorios y la zona de intercambio, la cual se inicia a partir de la 21ª subdivisión donde residen los canales y sacos alveolares. Se calcula que existen unos 300 millones de alveolos. Asimismo, para que la VA se produzca, es necesaria una correcta mecánica respiratoria. Los músculos respiratorios que se contraen durante la inspiración son el diafragma y los músculos intercostales, mientras que en aquellas situaciones en las que la inspiración se realiza de forma forzada (ej.: disnea, inspiración forzada), se contraen además los escalenos y el esternocleidomastoideo entre otros.

---

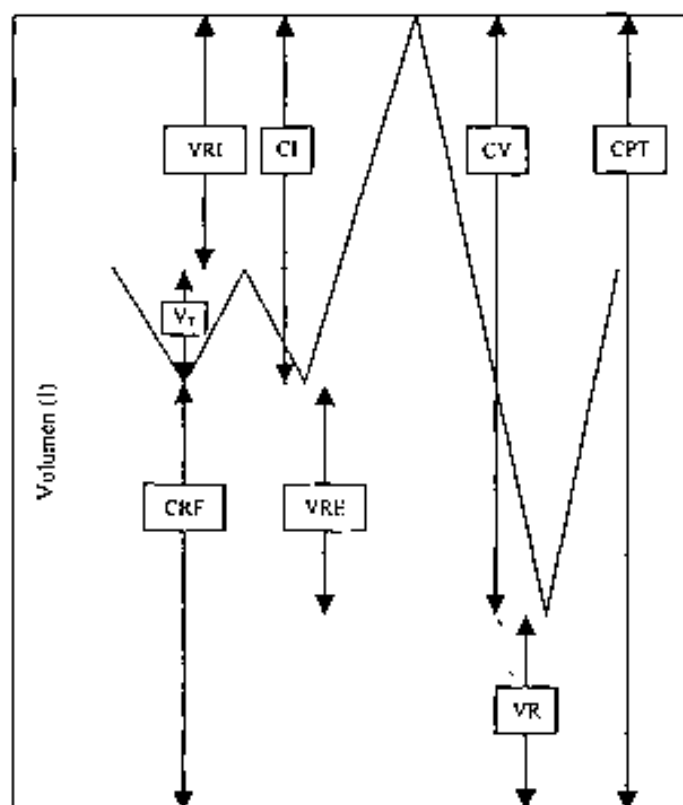
**Figura 1.** Árbol traqueobronquial. Distribución de la vía aérea según el número de subdivisiones (Tomado de A. Agustí-Vidal. Neumología clínica. Barcelona. Doyma, 1982).



La contracción de los músculos respiratorios inspiratorios provoca un descenso de la presión alveolar por debajo de la presión atmosférica y ello da lugar al paso del gas desde el exterior al interior de la vía respiratoria. Una vez finalizada la inspiración se inicia la espiración, que en condiciones normales es pasiva, ya que la relajación de los músculos respiratorios y la presión de retracción elástica de la caja torácica y parénquima pulmonar almacenadas durante la inspiración, son suficientes para permitir el correcto vaciado pulmonar. La espiración puede ser también activa mediante la contracción voluntaria de los músculos abdominales espiratorios (rectos, transversos, oblicuos mayor y menor) y también los intercostales internos.

Con relación a los volúmenes y capacidades pulmonares, es preciso comentar los siguientes conceptos: El volumen de aire que entra en la vía respiratoria de forma cíclica se conoce con el nombre de volumen *tidal* o  $V_T$  o volumen corriente o volumen circulante, y aproximadamente es de unos 500 ml en el adulto sano. La cantidad de gas que conseguimos espirar a partir de una espiración forzada es el volumen de reserva espiratorio (VRE). El volumen que queda en el interior de los pulmones tras una espiración forzada constituye el

llamado **volumen residual (VR)**. La suma del VRE + VR constituye la *capacidad residual funcional (CRF)*. La CRF constituye el volumen de gas existente en el pulmón cuando existe el equilibrio de las fuerzas de expansión de la caja torácica con las fuerzas de retracción (de igual magnitud, pero de sentido contrario) del **parénquima pulmonar**.



El volumen que somos capaces de inspirar a partir de una inspiración normal es el **volumen de reserva inspiratorio (VRI)**. La **capacidad inspiratoria (CI)** se define como la suma del VRI y del  $V_T$ . La suma de  $VRI + V_T + VRE$  constituye la *capacidad vital forzada (CV)*, mientras que la suma de  $CV + VR$  es la *capacidad pulmonar total (CPT)* (ver fig. 2).

Fig. 2. Volúmenes pulmonares.

La cantidad de gas que entra en contacto con el árbol traqueobronquial se conoce como *ventilación minuto (VE)*, así en un adulto sano se calcula multiplicando el  $V_T$  (500 ml) por la *frecuencia respiratoria (Fr)* (15 resp/min), lo cual da unos 7500 ml/min. La VA constituiría únicamente aquella parte de VE que entra en contacto con la zona respiratoria. Hay por lo tanto que restar de la VE una parte del gas que queda en contacto con la zona de conducción sin contactar con la zona respiratoria. A esta zona se la conoce como **espacio muerto anatómico (EMA)**, y se estima que asciende a 150 ml en el adulto sano. Así pues la VA se



calculará como  $(V_T - EMA) \cdot Fr$ , o sea  $(500 \text{ ml} - 150 \text{ ml}) \cdot 15 \text{ resp}/\text{min}$ , lo cual da un volumen de  $5000 \text{ ml}/\text{min}$ .

El sistema respiratorio posee una determinadas propiedades mecánicas que permiten una adecuada función respiratoria. Dichas propiedades pueden clasificarse en estáticas o dinámicas. En primer lugar y en relación a las propiedades mecánicas de tipo estático, tanto la caja torácica como el parénquima pulmonar son estructuras elásticas. Una variación de presión comporta un cambio de volumen y viceversa. La curva que expresa la relación entre el cambio de volumen y el cambio de presión es la *distensibilidad o compliancia torácica* en el caso de la caja torácica, *pulmonar* en el caso del parénquima pulmonar y *respiratoria* en el caso del sistema respiratorio en conjunto. En los casos de un sistema respiratorio poco distensible serán precisos grandes incrementos de presión para conseguir un cierto cambio de volumen, mientras que si el sistema es muy distensible, con pequeños cambios de presión se generarán estos mismos cambios de volumen. En segundo lugar y en relación a las propiedades mecánicas de tipo dinámico hay que mencionar que la resistencia (R) que ofrece el paso de un flujo de gas hacia el interior del pulmón obedece a la ley de Poiseuille,

$R = 8 \cdot \eta l / \pi r^4$ , de donde  $\eta$  es la viscosidad del gas,  $l$  la longitud de la vía aérea y  $r$  el radio de la vía aérea. Ello significa que a medida que el gas avanza hacia las vías aéreas más distales, la resistencia de las vías aéreas ( $R_{aw}$ ) al movimiento de gas disminuye puesto que el área de sección aumenta. El valor de la  $R_{aw}$  va estrechamente ligado al volumen pulmonar, ya que durante la inspiración, y debido a la estructura tridimensional pulmonar, el diámetro de la vía aérea aumenta y descendiendo así la  $R_{aw}$ , mientras que durante la espiración se produce el fenómeno contrario.

Los alveolos están recubiertos de una delgada capa de surfactante, que les confiere una baja tensión superficial. La tensión superficial en una superficie curvada origina una presión dirigida hacia el interior de la curvatura. La magnitud de esta presión viene dada por la ley de

Laplace:  $P = 2T / r$ , de donde  $P$  es la presión,  $T$  es la tensión superficial y  $r$  el radio de la curvatura. De dicha ley se deduce que cuanto menor es el radio, mayor es la presión en el interior. Es por ello que de dos burbujas de jabón la pequeña se fusiona a la mayor, dado que existe una presión superior en su interior. Su analogía en el modelo biofísico de un alveolo indica que las propiedades del surfactante, al disminuir la tensión superficial, impide el colapso alveolar<sup>4</sup>.

### 1.2.1. DIFUSIÓN ALVEOLO-CAPILAR DE OXÍGENO.

El intercambio de  $O_2$  y  $CO_2$  entre el alveolo y el capilar se produce de forma pasiva, por diferencias de presión parcial de gases tal y como establece la ley de Fick, la cual dice que el flujo de gas que atraviesa una membrana de tejido es directamente proporcional a la superficie de tejido, a la diferencia de concentración de gas entre los dos lados de la membrana y a una constante de difusión, e inversamente proporcional al espesor de dicha membrana. La constante de difusión es directamente proporcional a la solubilidad e inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular.

Así pues:  $V_{gas} = (\text{área intercambio/grosor membrana}) \cdot (\Delta P) \cdot D$

de donde  $V_{gas}$  es el flujo de gas,  $\Delta P$  la diferencia de presión parcial del gas entre un lado y otro y  $D$  la constante de difusión. Es por esto que la difusión de  $CO_2$  es mucho más rápida que la de  $O_2$ , ya que la solubilidad del  $CO_2$  es mucho mayor que la del  $O_2$  y la diferencia en el peso molecular es pequeña (32 vs 44 daltons). En el individuo sano en reposo el tiempo que el hematíe está en contacto con el alveolo es de unos 0.75 segundos y la difusión es completa en 0.25 segundos. Durante el ejercicio disminuye el espacio de tiempo entre el contacto de hematíe y alveolo hasta 0.25 segundos y en condiciones normales ello es suficiente para mantener una correcta difusión.

### 1.2.2. PERFUSIÓN.

En el pulmón existen dos tipos de circulación, la circulación bronquial que nutre a las vías respiratorias y la circulación pulmonar. Los cambios en el gasto cardíaco (GC) son

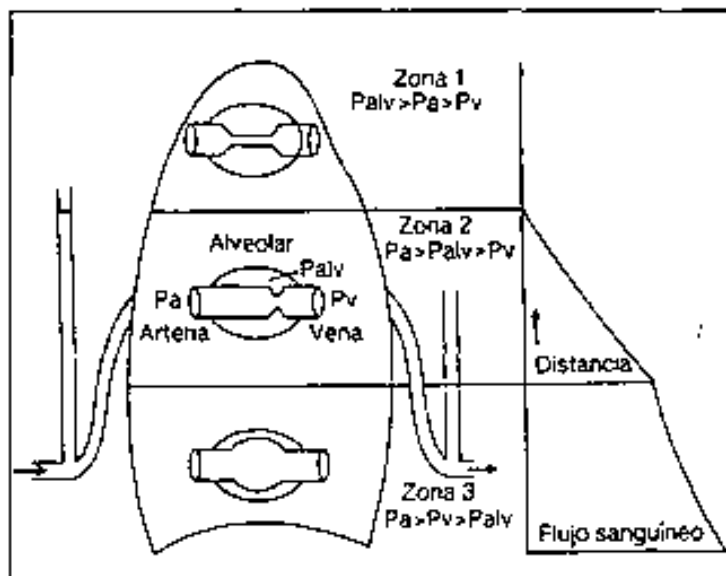


Figura 3. Esquema que ilustra las diferentes zonas de West.

restos de arterias sistémicas). Los cambios de la perfusión en las diferentes áreas del pulmón pueden explicarse en parte por las zonas de West. La perfusión no es uniforme en todo el pulmón. Así pues se describen tres zonas conocidas como las zonas de West: La zona 1 es aquella en la que la presión alveolar es superior a la presión arterial y ésta a la presión venosa. En esta zona el régimen de perfusión habitualmente es muy bajo y suele corresponder a las zonas más apicales del pulmón. La zona 2 es aquella en la que la presión arterial supera a la presión alveolar y ésta a la presión venosa. En esta zona el flujo sanguíneo depende de la diferencia de presión arterial y alveolar. La zona 3 es aquella en la que la presión arterial supera a la presión venosa y ésta a su vez a la presión alveolar, dependiendo en este caso el flujo de la diferencia de presión arterio-venosa y siendo ésta la zona en la que se encontrará el mayor volumen de flujo sanguíneo. Estas zonas son zonas funcionales y en ningún caso son anatómicas (ver fig. 3). La circulación de la sangre a través de las arterias pulmonares presenta una determinada resistencia igual que en cualquier otro sistema físico de fluidos. Ello

rápidamente asimilados en la circulación pulmonar. Ello es debido al reclutamiento de vasos colapsados, a la mayor perfusión de aquellos ya perfundidos y a la mayor cantidad de tejido elástico que recubre las arterias pulmonares (a diferencia del

significa que la resistencia a través de un tubo o un circuito (y por analogía con los circuitos eléctricos) es directamente proporcional a la caída de presión entre los dos extremos del tubo e inversamente proporcional al flujo de fluido que circula por el interior del mismo. Así la resistencia vascular pulmonar (RVP):

$$RVP = (PAPM - PCP) \cdot 80 / GC$$

y se miden en  $\text{dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ , de donde PCP es la presión del capilar pulmonar y 80 es el factor de conversión de  $\text{mmHg}/\text{l}/\text{min}$  a  $\text{dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ . En relación a la circulación de la sangre a través de las arterias pulmonares es preciso conocer uno de los más importantes mecanismos de adaptación en los mamíferos, este fenómeno es el conocido con el nombre de vasoconstricción hipóxica. Así se conoce a la vasoconstricción que se produce en aquellos territorios alveolares en los que la presión alveolar de oxígeno desciende. La finalidad es disminuir el flujo sanguíneo de aquellas zonas poco o mal ventiladas, adecuando de este modo las relaciones V/Q de una forma óptima. En la actualidad no se conoce todavía el mensajero que avisa del descenso de la presión alveolar de oxígeno aunque se sospecha que es una hemoproteína de la membrana alveolo-capilar<sup>5</sup>.

### 1.2.3. RELACIONES VENTILACIÓN/PERFUSIÓN.

Para hablar de las relaciones de la ventilación/perfusión es imprescindible conocer la ecuación del gas alveolar.

$$PAO_2 = (PB - P_{VH_2O}) \cdot FiO_2 - (PaCO_2/R)$$

de donde  $PAO_2$  es la presión parcial alveolar de  $O_2$ , PB es la presión barométrica a nivel del mar, que es de 760 mmHg,  $P_{VH_2O}$  es la presión parcial de vapor de agua a 37°, que es de 47 mmHg,  $FiO_2$  es la fracción inspirada de oxígeno, que en el aire es de 0.21,  $PaCO_2$  es el valor de la presión parcial de  $CO_2$  en sangre arterial y R es el cociente respiratorio (relación entre producción de  $CO_2$  y consumo de  $O_2$ ) que en situación normal es de 0.8.

En situación ideal la ventilación debería ser igual a la perfusión, o sea el cociente  $V/Q$  aproximarse a la unidad. Cuando el cociente  $V/Q$  es bajo significa que la ventilación es desproporcionadamente baja en relación a la perfusión, mientras que un cociente  $V/Q$  alto significa que la ventilación es desproporcionadamente alta en relación a la perfusión. Cuando existen zonas del pulmón bien perfundidas pero no ventiladas se puede producir el llamado cortocircuito intrapulmonar derecha-izquierda o *shunt* intrapulmonar. Se puede establecer como normal un *shunt* intrapulmonar que no exceda el 5 % del gasto cardíaco y que es atribuible a la circulación bronquial y a la sangre que procedente de las arterias coronarias a través de las venas de Tebesio vuelve al ventrículo izquierdo sin pasar por el pulmón. La magnitud del *shunt* se estima en clínica mediante los contenidos de oxígeno o fórmula de Berggren:

$$Q_s/Q_t = (C_c'O_2 - C_aO_2) / (C_c'O_2 - C_vO_2)$$

de donde  $C_c'O_2$  es el contenido de oxígeno en el capilar pulmonar,  $C_aO_2$  es el contenido de oxígeno de la arteria y  $C_vO_2$  es el contenido de oxígeno de la sangre venosa mezclada. El intercambio pulmonar de gases depende de la presión alveolar de oxígeno, la presión venosa mezclada de oxígeno y de los cocientes  $V/Q$ . Un excelente indicador de la uniformidad de los diversos cocientes  $V/Q$  es la diferencia o gradiente alveolo-arterial de oxígeno ( $DAaO_2$ ). En el pulmón normal está entre 5 y 15 mmHg, ello es debido al cortocircuito intrapulmonar derecha-izquierda o *shunt* intrapulmonar fisiológico debido a la existencia de las venas de Tebesio y la circulación bronquial.

El  $O_2$  se transporta unido a la hemoglobina (Hb), lo cual supone el 99 % y disuelto en el plasma, el 1 %. El cálculo de los contenidos de oxígeno se realiza del siguiente modo:

$$C_c'O_2 \text{ (ml } O_2/100 \text{ ml sangre)} = (Hb \cdot SatO_2 \cdot 1.39) + (PAO_2 \cdot 0.003)$$

de donde Hb es el valor de la hemoglobina en g/dl,  $SatO_2$  se entiende que es del 100 % para el cálculo del *shunt* (cuando la  $PAO_2$  es superior a 150 mmHg), 1.39 es la cantidad de oxígeno

(en ml) que transporta 1g de Hb,  $PAO_2$  es la presión parcial alveolar de oxígeno en mmHg respirando con una  $FiO_2$  de 1 y 0.003 es la solubilidad del oxígeno en plasma (0.003 ml por cada mmHg de  $PO_2$ ). El primer paréntesis abarca el oxígeno unido a la Hb, mientras que el segundo abarca el disuelto en el plasma.

$$CaO_2 \text{ (ml } O_2/100 \text{ ml sangre)} = (Hb \cdot SatO_2 \cdot 1.39) + (PaO_2 \cdot 0.003)$$

de donde la  $SatO_2$  es la saturación arterial de la Hb y  $PaO_2$  la presión parcial de  $O_2$  en sangre arterial.

$$CvO_2 \text{ (ml } O_2/100 \text{ ml sangre)} = (Hb \cdot SatvO_2 \cdot 1.39) + (PvO_2 \cdot 0.003)$$

de donde la  $SatvO_2$  es la saturación de la sangre venosa mezclada y  $PvO_2$  es la presión parcial de la sangre venosa mezclada.

#### 1.2.4. TRANSPORTE DE OXÍGENO.

Para el normal funcionamiento del metabolismo aerobio es preciso el aporte del oxígeno a los tejidos. Dicho aporte o  $DO_2$  (transporte de oxígeno u *oxygen delivery*), depende de la  $CaO_2$  y del GC, así pues:

$$DO_2 = GC \text{ (l/min)} \cdot CaO_2 \text{ (ml } O_2/100 \text{ ml sangre)} \cdot 10$$

Cuando existe un aumento de las necesidades de oxígeno el organismo se adapta de forma aguda aumentando la extracción periférica de  $O_2$  e incrementando el GC, mientras que de forma progresiva lo hace favoreciendo la poliglobulia o desplazando la curva de disociación de la Hb hacia la derecha. El descenso del pH, el aumento de la  $PaCO_2$  y el aumento de la temperatura, así como el ascenso de los niveles de 2-3 difosfoglicerato (2-3-DPG) desplazan la curva de disociación de la Hb hacia la derecha con lo que se favorece el paso del oxígeno a los tejidos con mayor facilidad. En otras palabras, para la misma  $PaO_2$

---

existe una menor saturación, indicando que se ha cedido oxígeno. Las situaciones contrarias desplazan la curva hacia la izquierda y con ello dificultan que la Hb ceda el oxígeno.

### 1.2.5. CONTROL DE LA VENTILACIÓN.

El adulto sano es capaz de mantener estables tanto la  $PaO_2$  como la  $PaCO_2$  a pesar de los cambios metabólicos que pueden inducir variaciones tanto en el consumo de oxígeno como en la producción de  $CO_2$ . Para ello son precisos cambios en el patrón ventilatorio normal, aumentando o disminuyendo la VA. El control de la ventilación es llevado a cabo por los receptores y los centros nerviosos. Los receptores se distinguen por su función y localización: Los **receptores pulmonares** responden a estímulos de estiramiento del parénquima pulmonar y a la irritación de la vía aérea. Los **quimiorreceptores** se clasifican en **periféricos**, situados en la aorta y la bifurcación carotídea, que responden a los cambios en el pH,  $PaCO_2$  y  $PaO_2$ , y **centrales**, situados cerca del centro respiratorio, que responden a cambios en el pH y la  $PaCO_2$ . Los receptores **musculares** están situados a nivel del huso muscular y responden a estímulos de estiramiento muscular. Los centros nerviosos implicados en el control de la ventilación son el centro respiratorio y la corteza cerebral. El centro respiratorio se encuentra situado en el tronco cerebral, y está formado por el centro apnéusico (protuberancia) y el neumotáxico (bulbo). Las neuronas del centro respiratorio, una vez han integrado la información procedente de los distintos receptores, centrales y periféricos, y de la corteza cerebral, se excitan y se inhiben periódicamente dando lugar a un determinado ritmo e intensidad de cada ciclo respiratorio.

---

---

### 1.3. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA<sup>2,3,6</sup>.

Como se ha dicho, la función primordial del aparato respiratorio consiste en transportar el oxígeno de la atmósfera hasta la sangre, manteniendo un nivel de oxígeno adecuado a las necesidades del organismo y garantizando la eliminación de CO<sub>2</sub>. Los valores normales de PaO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub> son 90 ± 5 y 40 ± 5 mmHg respectivamente. La alteración de esta función constituye la llamada insuficiencia respiratoria, la cual se define como aquella situación en la que la PaO<sub>2</sub> está por debajo de 60 mmHg (con exclusión de las comunicaciones intracardíacas derecha-izquierda) y/o la PaCO<sub>2</sub> está por encima de 50 mmHg (con exclusión de la hipercapnia secundaria a la alcalosis metabólica), estando en reposo y a nivel del mar. Se denomina hipoxemia al valor de PaO<sub>2</sub> inferior a 60 mmHg en sangre arterial. Asimismo se considera que la hipoxia es la falta de oxígeno en los tejidos, pudiendo o no ir acompañada de hipoxemia. La hipoxia a su vez puede clasificarse en **hipoxémica** cuando está provocada por la hipoxemia de la causa que sea; **circulatoria**, por una deficiente circulación sanguínea, caso del shock.; **anémica** cuando hay un déficit cualitativo o cuantitativo de los hemáticos, caso de la anemia; y **disóxica** cuando existe una alteración en el uso del oxígeno por parte de las mitocondrias, caso de la intoxicación por cianuro.

#### 1.3.1. MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LA HIPOXEMIA:

1.3.1.1. HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR. La VA es la cantidad de gas que se pone en contacto con los alveolos. La reducción de la VA comporta una hipoventilación y con ello un descenso en la eliminación de CO<sub>2</sub>, lo cual da lugar a una situación de hipercapnia. La hipoxemia se produce porque en esta situación la PAO<sub>2</sub> disminuye. La DAaO<sub>2</sub> es normal y la hipoxemia se corrige rápidamente al ventilar al paciente con O<sub>2</sub>. Las situaciones patológicas que más frecuentemente generan este tipo de hipoxemia son la intoxicación por fármacos depresores del sistema nervioso central, las enfermedades del sistema nervioso central y de los músculos periféricos y las obstrucciones de la vía respiratoria principal.

---



---

1.3.1.2. LIMITACIÓN DE LA DIFUSIÓN ALVEOLO-CAPILAR DE OXÍGENO. Esta situación se puede acompañar de hipocapnia, de un aumento de la VE, un aumento de la  $DAaO_2$  y una corrección de la hipoxemia después de respirar  $O_2$  a altas concentraciones. Formarían parte de este grupo las fibrosis pulmonares y la realización de ejercicio a grandes alturas donde habría un descenso de la presión barométrica y con ello una menor  $PAO_2$ .

1.3.1.3. CORTOCIRCUITO INTRAPULMONAR DERECHA-IZQUIERDA O *SHUNT* INTRAPULMONAR. Esta situación la podemos observar cuando hay áreas del pulmón que no están ventiladas y sí perfundidas. Pueden cursar con hipocapnia, con aumento de la VE, elevación del  $DAaO_2$  y se caracterizan por no revertir la hipoxemia a pesar de la ventilación con elevadas concentraciones de  $O_2$ . Dentro de este apartado son típicas la neumonía, la atelectasia y el edema pulmonar.

1.3.1.4. DESEQUILIBRIOS DE LAS RELACIONES  $V/Q$ . Esta es la principal causa de hipoxemia. Cursa con normo o hipercapnia, VE normal o elevada,  $DAaO_2$  aumentado, con buena respuesta a la administración de  $O_2$ . La mayoría de enfermedades pulmonares cursan con un mayor o menor deterioro de las relaciones  $V/Q$ .

La hipercapnia puede darse como consecuencia de hipoventilación alveolar y por los desequilibrios en las relaciones de  $V/Q$ . Para diferenciarlas hay que calcular la VE y la  $DAaO_2$ , así pues en la primera la VE está reducida y la  $DAaO_2$  está conservada, mientras que en la segunda la VE está conservada o aumentada y la  $DAaO_2$  es alta.

Los signos y síntomas de la insuficiencia respiratoria están en función de la severidad de la hipoxemia y la hipercapnia. Así aparte de la sensación de disnea, puede aparecer cianosis, trastornos neurológicos como agitación, incoordinación motora, somnolencia o disminución de la capacidad intelectual y trastornos del aparato cardiovascular como la taquicardia y la hipertensión arterial. Si la hipoxemia se acentúa puede aparecer depresión del

---

---

nivel de conciencia, bradicardia, hipotensión, y finalmente la muerte. Las manifestaciones secundarias a la hipercapnia suelen ser tanto neurológicas (desorientación témporo-espacial, agitación, somnolencia, obnubilación y eventualmente coma) como cardiovasculares (sudoración, taquicardia e hipertensión).

### 1.3.2. CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

La clasificación de la insuficiencia respiratoria puede hacerse en función de la evolución (aguda o crónica), en función del mecanismo patogénico o en función del nivel de  $\text{CO}_2$ :

1.3.2.1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA HIPERCÁPNICA. A su vez ésta puede ser que ocurra en el contexto de un pulmón sano o patológico. En relación a la insuficiencia respiratoria hipercápnica con **pulmón sano**, destaca el hecho de que la VE está reducida, la  $\text{DAaO}_2$  es normal y la hipoxemia se corrige con  $\text{O}_2$ . En este caso el mecanismo patogénico es la hipoventilación alveolar. Entre las más frecuentes hay que destacar la intoxicación por fármacos sedantes del sistema nervioso central, las enfermedades neuromusculares y las obstrucciones de la vía aérea principal. En relación a la insuficiencia respiratoria hipercápnica con **pulmón patológico**, la VE está conservada o aumentada, la  $\text{DAaO}_2$  aumentada y la hipoxemia se corrige también con  $\text{O}_2$ . En este caso el mecanismo patogénico es el desequilibrio de las relaciones V/Q. Entre ellas cabe destacar la bronquitis crónica y la agudización del asma.

1.3.2.2. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA SIN HIPERCAPNIA. A su vez ésta puede ocurrir de forma aguda o de forma crónica. Cuando es aguda cursa con VE aumentada, hipocapnia y aumento de la  $\text{DAaO}_2$ , con muy discreta o nula respuesta a la administración de  $\text{O}_2$ . En este caso el mecanismo patogénico es una combinación del *shunt* intrapulmonar y los desequilibrios en las relaciones V/Q. Aquí cabe destacar las que son localizadas como la neumonía, el

---

---

tromboembolismo pulmonar y la atelectasia, y las que son difusas como el edema agudo de pulmón cardiogénico y el SDRA. Cuando es crónica cursa con VE normal o alta,  $DAaO_2$  elevada y la hipoxemia se corrige con  $O_2$ . El mecanismo patogenético principal son los desequilibrios en las relaciones V/Q. Forman parte de este grupo las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas como el enfisema pulmonar, la agudización del asma, las enfermedades intersticiales pulmonares difusas y las enfermedades vasculares pulmonares crónicas.

---

---

## 1.4. SÍNDROME de DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO<sup>7</sup>.

### 1.4.1. EVOLUCIÓN DE LA DENOMINACIÓN DEL TÉRMINO DE SDRA.

Durante la segunda guerra mundial se pudo apreciar como los soldados politraumatizados con gran pérdida de sangre presentaban una insuficiencia respiratoria aguda grave a la cual se la denominó "pulmón húmedo". En la guerra de Vietnam dicho cuadro pasó a denominarse "pulmón de Da Nang" o "pulmón de shock". Hasta la actualidad son diversas las denominaciones como "lesión alveolar difusa", "edema pulmonar por permeabilidad", "pulmón de bomba", "pulmón del respirador", "atelectasia congestiva", "insuficiencia pulmonar post-traumática", "pulmón hepatizado", "consolidación pulmonar progresiva", "enfermedad de las membranas hialinas del adulto" o "lesión aguda pulmonar". En la actualidad la denominación aceptada es de "síndrome de distrés respiratorio agudo".

Ashbaugh et al<sup>8</sup> en 1967 describen por primera vez el término de distrés respiratorio agudo del adulto, al estudiar doce pacientes en los que detectó hipoxemia refractaria a concentraciones elevadas de oxígeno, una disminución de la compliancia pulmonar y la presencia de infiltrados alveolares bilaterales en la radiografía de tórax, sin respuesta a las medidas terapéuticas habituales. La autopsia realizada en siete de los doce pacientes estudiados mostró unos pulmones hepatizados con un peso aumentado y microscópicamente se objetivaron fenómenos de hiperemia, engrosamiento y congestión capilar y áreas de atelectasia. Asimismo, se objetivaron numerosos macrófagos y membranas hialinas.

---

---

#### 1.4.2. FISIOPATOLOGÍA DEL SDRA.

El trastorno de permeabilidad endotelial es el mecanismo fisiopatológico fundamental en el SDRA. Durante el SDRA se pone en marcha una reacción inflamatoria en cadena, en la que actúan mecanismos celulares y humorales. El hallazgo de leucocitos polimorfonucleares en los lavados broncoalveolares efectuados en pacientes con SDRA hace pensar que dicha célula juega un papel esencial en la fisiopatología del SDRA. Inicialmente se creía que el estímulo inicial es capaz de poner en marcha la activación del sistema del complemento, el cual genera impulsos quimiotácticos en los polimorfonucleares de los capilares pulmonares que son capaces de producir una lesión endotelial a través de la producción de radicales tóxicos del oxígeno, proteasas, metabolitos del ácido araquidónico y factor activador plaquetar. Sin embargo el hecho de que el SDRA esté presente en pacientes neutropénicos hace pensar que el papel de los neutrófilos no es central. Otra hipótesis sería que en realidad son los macrófagos los responsables de la lesión endotelial, al poseer una vida más larga y un mayor poder citotóxico, aparte de su gran poder de célula reguladora de respuesta inmune, siendo capaz de formar citoquinas, que son utilizadas como mediadores. Algunas de estas citoquinas relacionadas con la patogénesis del SDRA son el factor de necrosis tumoral o TNF, las interleuquinas 1, 6, 8 (IL-1, IL-6, IL-8) y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), capaces de favorecer la quimiotaxis de los neutrófilos hacia el pulmón y así favorecer la lesión alveolo-capilar.

Asimismo, el lipopolisacárido de la pared de las bacterias gramnegativas o endotoxina liberada por la destrucción bacteriana es capaz de generar un estímulo sobre neutrófilos y macrófagos para liberar material citotóxico capaz de lesionar la célula endotelial. La lesión de la célula endotelial y de la membrana alveolo-capilar condiciona un aumento de la permeabilidad que es el que favorece el acúmulo de líquido, primero en el intersticio y posteriormente en el espacio alveolar. Para determinar la diferencia entre el edema

---

---

hidrostático y el edema por permeabilidad basta con comparar la concentración de proteínas de las vías respiratorias con la del plasma. Algunos autores afirman que un valor de 0.5 es diagnóstico de edema hidrostático, mientras que un valor superior a 0.7 lo es de edema por permeabilidad.

### 1.4.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL SDRA.

El aspecto histopatológico depende en gran modo del momento evolutivo del proceso, diferenciándose tres fases principales:

1.4.3.1. LA FASE INICIAL O FASE EXUDATIVA se produce durante la primera semana de evolución. Se caracteriza por edema alveolar e intersticial rico en proteínas, leucocitos, macrófagos, hematíes y fibrina. Éstos forman las membranas hialinas, que no son más que fibrina y restos celulares. En esta fase hay obstrucción vascular debido a la compresión capilar por el edema y a los fenómenos de microtrombosis. También se puede apreciar en esta fase una denudación de la membrana epitelial e hiperplasia de las células epiteliales.

1.4.3.2. EN LA FASE INTERMEDIA O FASE EVOLUTIVA, entre la 1ª y 2ª semana, predomina el estadio de organización y proliferación, con menor importancia del edema y la congestión. La capa epitelial está formada especialmente por neumocitos tipo II. En esta fase se inicia la fagocitosis de las membranas hialinas.

1.4.3.3. EN UNA FASE TARDÍA O FASE FIBRÓTICA que se produce a partir de las dos semanas de evolución la fibrosis es el hecho predominante. Existe obliteración de espacios alveolares y bronquiales. En esta fase se observan los cambios vasculares anátomo-patológicos típicos de la hipertensión pulmonar, con un engrosamiento de la capa muscular de las pequeñas arterias.

---

---

#### 1.4.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SDRA.

Las manifestaciones clínicas del SDRA (tos, expectoración, fiebre etc...) son variables y dependen del factor etiológico. La sensación disneica suele ser rápidamente progresiva, se acompaña de hiperventilación y no mejora con el aporte de oxígeno. En la radiografía de tórax habitualmente ya se pueden observar infiltrados bilaterales tenues que posteriormente pasarán a ser confluentes. En la exploración física destaca la presencia de estertores crepitantes secos en la mayoría de las ocasiones y, puede existir cianosis. Si la hipoxemia no se consigue corregir con medidas de soporte no invasivas será precisa la intubación traqueal y el soporte con ventilación mecánica y el uso de  $FiO_2$  elevadas y PEEP.

#### 1.4.5. SEVERIDAD DEL SDRA.

En 1988, Murray et al<sup>9</sup> establecieron cuatro parámetros que se utilizaron para catalogar la severidad de la lesión pulmonar aguda. Estos parámetros eran el número de cuadrantes afectados en la radiografía de tórax, el nivel de hipoxemia valorado mediante el cociente  $PaO_2/FiO_2$ , el nivel de PEEP y la compliancia toracopulmonar. Cada parámetro tenía un valor de 0 a 4. Al valor medio obtenido se le conoce con el nombre de *lung injury score* (LIS). Si la suma de los cuatro parámetros ofrecía un valor medio superior a 2.5 se establecía que la insuficiencia respiratoria aguda tipo SDRA debía ser considerada de grave, mientras que si el valor era inferior a 2.5 se establecía una severidad leve-moderada.

---

Tabla I. Clasificación del grado de lesión pulmonar en el SDRA.

1. Radiografía de tórax.	Puntuación
No consolidación alveolar	0
Consolidación alveolar en 1 cuadrante	1
Consolidación alveolar en 2 cuadrantes	2
Consolidación alveolar en 3 cuadrantes	3
Consolidación alveolar en 4 cuadrantes	4
2. Hipoxemia.	
$PaO_2/FiO_2 \geq 300$ mmHg	0
$PaO_2/FiO_2$ 225 - 299 mmHg	1
$PaO_2/FiO_2$ 175 - 224 mmHg	2
$PaO_2/FiO_2$ 100 - 174 mmHg	3
$PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg	4
3. Presión positiva espiratoria final (PEEP).	
PEEP $\leq 5$ cmH <sub>2</sub> O	0
PEEP 6 - 8 cmH <sub>2</sub> O	1
PEEP 9 - 11 cmH <sub>2</sub> O	2
PEEP 11 - 14 cmH <sub>2</sub> O	3
PEEP $\geq 15$ cmH <sub>2</sub> O	4
4. Compliancia toracopulmonar.	
Compliancia $\geq 80$ ml/cmH <sub>2</sub> O	0
Compliancia 60 - 79 ml/cmH <sub>2</sub> O	1
Compliancia 40 - 59 ml/cmH <sub>2</sub> O	2
Compliancia 20 - 39 ml/cmH <sub>2</sub> O	3
Compliancia $\leq 19$ ml/cmH <sub>2</sub> O	4
Cálculo del <i>lung injury score</i> (LIS) según Murray <sup>9</sup> . LIS es la suma de la puntuación de cada variable dividida por 4. Lesión pulmonar leve-moderada: LIS $\leq 2.5$ Lesión pulmonar severa: LIS $> 2.5$	

Posteriormente, en 1994, una Comisión creada para analizar y definir distintos aspectos del SDRA, publicó nuevos criterios para el diagnóstico de SDRA y LPA<sup>16</sup>:

#### 1.4.6. DIAGNÓSTICO DEL SDRA.

1.4.6.1. LESIÓN PULMONAR AGUDA (LPA) O *ACUTE LUNG INJURY (ALI)*. Síndrome inflamatorio con aumento de la permeabilidad alveolo-capilar que comporta una insuficiencia respiratoria de inicio agudo, tras una agresión determinada, con una  $PaO_2/FiO_2$  inferior o igual a 300



mmHg (independientemente de la PEEP empleada), con infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax y con una presión pulmonar enclavada (PCP) inferior o igual a 18 mmHg (si ésta era medida) o sin evidencia clínica de fallo ventricular izquierdo. Habitualmente se asocia a síndrome séptico, broncoaspiración, neumonía o politraumatismo, aunque también se puede ver en el postoperatorio del bypass cardiopulmonar, tras múltiples transfusiones de hemoderivados, embolismo graso, pancreatitis y otros. Las enfermedades pulmonares crónicas excluyen dicho diagnóstico.

1.4.6.2. SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO (SDRA). En este caso la definición es la misma pero el único criterio diferencial con LPA es una  $PaO_2/FiO_2$  inferior o igual a 200 mmHg.

Tabla 11. Criterios de clasificación de la lesión pulmonar aguda o *acute lung injury (ALI)* y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) según la Conferencia de Consenso Americano-Europea<sup>19</sup>.

	Inicio	Oxigenación	Radiografía de tórax	PCP
ALI	Agudo	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg	Infiltrados bilaterales	$\leq 18$ mmHg
SDRA	Agudo	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg	Infiltrados bilaterales	$\leq 18$ mmHg

#### 1.4.7. ETIOLOGÍA DEL SDRA.

El SDRA puede aparecer por dos grandes mecanismos, por un lado está el SDRA asociado con enfermedades extrapulmonares donde se podría incluir: shock de cualquier etiología, sepsis, politraumatismo no torácico, hipertensión endocraneal, sobredosis de ciertos fármacos (heroína, morfina, metadona, barbitúricos, colchicina, dextropropoxifeno, ácido acetilsalicílico), coagulación intravascular diseminada, pancreatitis aguda, insuficiencia renal, eclampsia, embolia de líquido amniótico, grandes quemados, politransfusión de hemoderivados, intoxicación por paraquat, etc... Por otro lado el SDRA puede aparecer

---

causado por enfermedades que afectan al propio pulmón destacando en este grupo: la neumonía (virus, bacterias, *Pneumocystis carinii*, tuberculosis), contusión pulmonar, broncoaspiración (material gástrico, agua dulce, agua salada), inhalación (humos, oxígeno a altas concentraciones, sustancias químicas corrosivas como O<sub>3</sub> (ozono), NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, fósforo o cadmio), neumonitis post-radiación, etc.

#### 1.4.8. EPIDEMIOLOGÍA DEL SDRA.

En 1972 se estableció una incidencia de 150000 casos por año en EEUU, lo que supone unos 75 casos/100.000 habitantes/año. En Europa, sin embargo, los estudios realizados revelan una incidencia de 1.5-3 casos/100.000 habitantes/año, sustancialmente menor a la de los EEUU<sup>11, 12</sup>.

En un estudio multicéntrico de dos años de duración que abarcaba 153 pacientes con SDRA<sup>13</sup> se describe una predominancia del sexo masculino sobre el femenino (3:2) y de la raza blanca sobre la raza negra (3:1), sin que se apreciaran sin embargo diferencias de mortalidad con relación al sexo o a la raza. La edad media fue de 49 años, la mortalidad a la primera semana de estudio fue de 31 %, al mes del 44 % y a las 5 semanas del 51 %. Dentro de los factores etiológicos de SDRA, la sepsis ocurrió en el 63 % de los pacientes como causa desencadenante, seguido de traumatismos en un 35 %, neumonía en un 31 %, shock 25 %, transfusiones en un 20 %, broncoaspiración en un 12 %, pancreatitis en un 7 %, embarazo en un 4 % e ingestión de drogas en un 4 %. También pudieron observar como la mortalidad aumentaba con relación al número de factores de riesgo del SDRA, era superior en el grupo de pacientes sépticos. La PaO<sub>2</sub> inicial fue superior y la PEEP utilizada inferior en los pacientes supervivientes.

---

---

La mortalidad del SDRA es uno de los puntos en los que se ha avanzado relativamente poco desde su descripción. Así pues la mortalidad descrita por Ashbaugh et al en 1967<sup>8</sup> ya era superior al 50 %. En la actualidad la mortalidad media se cifra entre el 50 y el 75 %<sup>13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20</sup>. Estudios recientes, sin embargo, muestran una tendencia clara al descenso de la mortalidad<sup>21</sup> y en los últimos estudios multicéntricos y prospectivos<sup>22, 23, 24</sup>, se evidencia que la mortalidad se sitúa entre el 35 y 50 %.

#### 1.4.9. INTERCAMBIO DE GASES EN EL SDRA.

Las relaciones V/Q varían desde 0, cuando los alveolos están perfundidos pero no ventilados, hasta infinito cuando los alveolos están ventilados pero no perfundidos. Los valores que podemos encontrar en el adulto normal van desde 0.6 a 3, aunque la mayoría de unidades alveolares están en 1, que es la situación ideal. En situaciones de anormalidad se produce una alteración generalizada de las relaciones V/Q, predominando en unas la ventilación y en otras la perfusión. Así pues, es posible que sangre que circula por los capilares pulmonares no se oxigene, lo cual supone un cortocircuito intrapulmonar derecha-izquierda, más conocido por *shunt* intrapulmonar. El hecho principal de esta situación, como hemos comentado en el apartado de insuficiencia respiratoria aguda, es que a pesar de aumentar el aporte oxígeno, las unidades alveolares no ventiladas no pueden recibir este aporte suplementario de oxígeno. Así pues los pacientes con SDRA presentan una hipoxemia refractaria al aporte de oxígeno y a veces se acompaña de hipocapnia por la taquipnea. Es necesario descartar que el descenso de la PaO<sub>2</sub> sea secundario a un descenso del GC, de la Hb o a un aumento de la actividad metabólica. Hay también un aumento del espacio muerto que puede ser importante, y es debido en parte a los fenómenos de microtrombosis y oclusión vascular<sup>25</sup>

---

---

#### 1.4.10. MECÁNICA PULMONAR DEL SDRA.

El dato más relevante de la alteración mecánica pulmonar del paciente con SDRA es la disminución de la compliancia toracopulmonar. El aumento de la permeabilidad del endotelio pulmonar favorece el acúmulo de agua extravascular lo cual comporta una progresiva disminución de la distensibilidad pulmonar y de los volúmenes pulmonares, esto unido a la formación de microatelectasias, edema intersticial y alveolar con formación de membranas hialinas y al acúmulo de detritus celulares que ocupan los espacios alveolares comportan un descenso de la CRF<sup>26</sup>. Esta disminución de la compliancia toracopulmonar tiene implicaciones terapéuticas cuando el paciente está bajo ventilación mecánica, ya que la presión de la vía aérea puede aumentar por encima de límites considerados como fisiológicos, pudiendo producirse fenómenos de barotrauma y/o volotrauma si no se corrige el volumen corriente aplicado. Las curvas de presión-volumen ponen en evidencia la disminución de la compliancia al observarse como la curva se aplana progresivamente por encima de la CRF. El acúmulo de agua extravascular se traduce en una disminución de gas alveolar y un aumento del peso pulmonar. Todo ello condiciona un descenso de la CRF. La aplicación de PEEP da lugar a un reclutamiento de zonas alveolares colapsadas, favoreciendo así el intercambio gaseoso y evitando el colapso espiratorio, mejorando con ello el intercambio de gases.

#### 1.4.11. CIRCULACIÓN PULMONAR EN EL SDRA.

Los pacientes afectados de un SDRA presentan una circulación pulmonar alterada. Dichos cambios son de orden estructural y funcional, y conducen a un estado de hipertensión pulmonar. Así podemos encontrar un aumento de las RVP debido a la lesión endotelial, el aumento de la presión que genera el intersticio debido al acúmulo de agua extravascular, la vasoconstricción hipóxica y la microtrombosis vascular. Si bien el aumento de las RVP inicial es debido al fenómeno de vasoconstricción hipóxica, en la fase tardía es debido a fenómenos

---

---

de trombosis vascular, compresión extrínseca, fibrosis e hipertrofia de la capa media de las arterias pulmonares. Cuando este aumento de RVP es importante puede producirse una sobrecarga del ventrículo derecho.

#### 1.4.12. TRATAMIENTO DEL SDRA.

##### 1.4.12.1. SOPORTE VENTILATORIO.

1.4.12.1.1. **CPAP** (*Continuous positive airway pressure*). En determinadas situaciones y habitualmente en fases precoces del SDRA la aplicación de presión positiva en la vía aérea puede reclutar alveolos colapsados, aumentar la CRF, disminuir el trabajo respiratorio, disminuir el *shunt* y con todo ello mejorar la oxigenación. No se ha demostrado de forma fehaciente, sin embargo, que el soporte ventilatorio no invasivo con CPAP pueda evitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica en estos pacientes<sup>27</sup>.

1.4.12.1.2. **Intubación y Ventilación mecánica.** La modalidad más utilizada para ventilar al paciente con SDRA es la ventilación asistida-controlada por volumen. Los parámetros ventilatorios aconsejables inmediatamente después de la intubación son:  $V_T$  de 6 a 10 ml/kg de peso, PEEP 8-10 cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 1, flujo inspiratorio constante a 60 l/min y frecuencia para mantener un pH normal. En función de la gasometria arterial se modificarán para obtener de forma ideal una saturación de oxígeno arterial por encima del 90 % a la mínima FiO<sub>2</sub> posible y una presión *plateau* de la vía aérea inferior o igual a 35 cmH<sub>2</sub>O<sup>28</sup>.

1.4.12.1.3. **Hipercapnia permisiva.** Con este nombre se conoce a la técnica de reducir el  $V_T$  con el fin de disminuir las elevadas presiones de distensión y evitar los riesgos de volo y/o barotraumatismo. El impacto clínico de esta técnica en términos de reducción de la mortalidad en comparación con una estrategia a mayor  $V_T$  y por tanto mayores presiones de distensión,

---

---

no es concluyente; si bien hay autores que han demostrado una menor mortalidad<sup>23</sup>, otros no han demostrado diferencias entre ambas estrategias<sup>22</sup>. Datos recientes de un estudio multicéntrico norteamericano, todavía no publicados, y que incluyen unos 800 pacientes, indican una mortalidad significativamente menor (30 %) en el grupo de pacientes ventilados con  $V_T$  de 6 ml/Kg en comparación con el grupo de pacientes ventilados con  $V_T$  de 12 ml/Kg (40 % de mortalidad) (ATS, 1999 International Conference).

1.4.12.1.4. **ECMO (*Extracorporeal membrane oxygenation*)**. La oxigenación mediante membrana extracorpórea es otra de las técnicas empleadas para mejorar la oxigenación de los pacientes con SDRA. La técnica consiste en extraer la sangre y hacerla circular por un circuito que la pone en contacto con una membrana que separa la fase líquida de la gaseosa, permitiendo la difusión de oxígeno desde la fase gaseosa a la líquida, y retornar la sangre una vez oxigenada<sup>29</sup>. Esta técnica fue empleada por primera vez en un paciente con SDRA en 1972. Entre 1974 y 1977 se realizó un estudio multicéntrico que comparaba la mortalidad de los pacientes tratados con ECMO y la de los tratados de forma convencional que demostró la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos<sup>30</sup>.

1.4.12.1.5. **LFPPV-ECCO<sub>2</sub>R (*Low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal*)**. Gattinoni et al<sup>31</sup> han estudiado técnicas combinadas en las que se procede a la ventilación con presión positiva en las que aplican  $V_T$  bajos a baja frecuencia y extracción extracorpórea de CO<sub>2</sub>, gracias a una membrana artificial empleando un bypass vena-vena. Tampoco esta técnica ha sido capaz de demostrar un descenso en la mortalidad del SDRA<sup>32</sup>. Hay que reseñar las complicaciones de tipo hemorrágico de estos pacientes, ya que requieren descoagulación completa para evitar que se produzcan coágulos.

---

---

1.4.12.1.6. **PEEP**<sup>33</sup>. Ya en 1936 fue utilizada por primera vez por Poulton y Oxon como tratamiento del edema agudo de pulmón. El tratamiento del SDRA con PEEP fue sugerido por primera vez por Ashbaugh et al<sup>8</sup>. La aplicación precoz de la PEEP no evita el desarrollo de un SDRA en los pacientes con riesgo de padecerlo<sup>34</sup>. Si bien son múltiples las publicaciones que muestran una mejoría de la oxigenación al aplicar PEEP, no existe ninguna que demuestre su influencia en la mortalidad.

#### 1.4.12.1.6.1. **Efectos pulmonares de la PEEP.**

La PEEP provoca un aumento de la CRF, ya que evita el colapso alveolar. Ello da lugar a una disminución del *shunt* intrapulmonar, ya que aumenta el número de unidades alveolares ventiladas que están perfundidas. El nivel de PEEP aplicado es de gran importancia, ya que un nivel excesivamente bajo no conseguirá mantener abiertas suficientes unidades alveolares y un nivel excesivo dará lugar a sobredistensión alveolar provocando compromiso vascular y riesgo de barotrauma. El aumento de la CRF provocado por la PEEP no indica si se han reclutado alveolos o bien ha dado lugar a una sobredistensión de espacios alveolares. La aplicación de PEEP no provoca un reclutamiento de las áreas reclutables en la primera insuflación, así pues se ha visto que en el primer ciclo tras aplicar la PEEP la CRF crece un 66 %, tras 5 ciclos el 90 %, mientras que es hacia los 10-20 ciclos cuando se alcanza el incremento total de volumen, ello probablemente traduce el reclutamiento inicial de alveolos previamente ya parcialmente abiertos y posteriormente el reclutamiento de alveolos cerrados<sup>27</sup>.

#### 1.4.12.1.6.2. **Curva de presión-volumen.**

Esta curva muestra la variación de la presión estática de vías aéreas en función del volumen insuflado. Puede mostrar una inflexión inicial, una concavidad frente al eje de

---

---

volumen o convexidad frente al eje de volumen y habitualmente una inflexión superior. La morfología de la curva que es capaz de predecir la respuesta a la PEEP en términos de reclutamiento. Para calcular el volumen reclutado con la PEEP es preciso efectuar la curva P-V sin PEEP y después con PEEP<sup>35</sup>.

#### 1.4.12.1.6.3. Efectos de la PEEP sobre el intercambio gaseoso.

La aplicación de PEEP mejora la oxigenación arterial y ello puede permitir un descenso de la  $FiO_2$  necesaria para mantener niveles óptimos de oxigenación. En el SDRA el descenso del *shunt* intrapulmonar se traduce en una mejora de la oxigenación. El descenso del *shunt* es debido básicamente al reclutamiento alveolar inducido, y en ocasiones a un descenso en el GC secundario al descenso de la precarga<sup>33</sup>.

#### 1.4.12.1.6.4. Efectos cardiovasculares de la PEEP.

La PEEP aumenta la presión intratorácica, puede reducir el retorno venoso, dando lugar a un descenso del GC y a una caída de la presión arterial. Esto es tanto más evidente en las situaciones de hipovolemia en las cuales la precarga ya está reducida. El aumento del volumen pulmonar puede ocasionar un aumento de la postcarga ventricular derecha, secundaria al aumento de RVP. Asimismo la PEEP puede disminuir la precarga del ventrículo derecho. Los efectos de la PEEP sobre la función ventricular derecha son más evidentes en situaciones de hipovolemia, cuando los niveles de PEEP son altos, cuando las RVP son elevadas o cuando existe una alteración cardíaca preexistente.

La PEEP ocasiona un descenso de la precarga ventricular izquierda y del volumen de eyección del ventrículo izquierdo debido al descenso del retorno venoso. Asimismo se produce una disminución de la postcarga del ventrículo izquierdo debido al descenso de

---



---

presión arterial provocado por el descenso del retorno venoso y del GC, y al aumento de presión alrededor del ventrículo izquierdo<sup>33</sup>.

#### 1.4.12.1.6.5. Otros efectos de la PEEP.

Se puede producir un descenso del flujo urinario y de la excreción de sodio, debido a un descenso de la filtración glomerular y a un aumento de la secreción de hormona antidiurética (ADH). Tanto el flujo sanguíneo renal como la filtración glomerular disminuyen a consecuencia de la disminución del GC. La dopamina a dosis de 1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  puede revertir dichos efectos.

#### 1.4.12.2. SOPORTE HEMODINÁMICO.

##### 1.4.12.2.1. Fluidoterapia.

El aporte de líquidos en los pacientes con SDRA debe ser cuidadoso, siendo útil la colocación de un catéter de termodilución para monitorizar las presiones endovasculares en aquellos pacientes que presenten shock séptico asociado. Si bien por un lado en los pacientes con SDRA hay que limitar el aporte de líquidos, como consecuencia del aumento de agua extravascular pulmonar, en aquellos en los que el origen del SDRA es séptico, no es infrecuente aportar líquidos para compensar el estado de vasodilatación con hipovolemia relativa. En esta situación el aporte de líquido, como los expansores del plasma, puede mejorar el cuadro hemodinámico.

##### 1.4.12.2.2. Inotrópicos.

En la mayoría de pacientes con SDRA las presiones de llenado son bajas, ya sea por la restricción hídrica, la PEEP, el aumento de RVP o el estado de shock del paciente. Asimismo la sepsis induce cierto grado de disfunción miocárdica. Todo ello favorece la indicación de

---

---

fármacos inotropos para mantener el transporte de oxígeno en función de las necesidades. La dopamina puede emplearse a dosis diuréticas (1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) para favorecer la diuresis, a dosis beta (2-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), que favorecen un aumento de la contractilidad cardíaca y de la diuresis, o a dosis alfa (>10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) con el objetivo de aumentar las RVS y con ello la presión arterial. La dopamina aumenta el gasto cardíaco, pero puede al mismo tiempo empeorar el *shunt* intrapulmonar. Asimismo a dosis elevadas puede aumentar las RVP y el acúmulo de agua extravascular por aumento de la PCP. La dobutamina dado su efecto beta-2 de vasodilatación periférica parece poco indicada en los pacientes con un shock séptico como causante del SDRA, y si parecería más indicada para mejorar la contractilidad cardíaca en aquellos pacientes con un deterioro cardíaco preexistente o puesto en evidencia por la sepsis. Ambas, dopamina y dobutamina aumentan la frecuencia cardíaca predominantemente en la situación de hipovolemia real o relativa. La noradrenalina gracias a su efecto alfa permite aumentar las RVS, y es útil en las situaciones de shock séptico.

#### 1.4.12.2.3. Vasodilatadores.

El objetivo de su uso es reducir la hipertensión pulmonar. Su uso muchas veces se ve limitado por su concomitante efecto sistémico. En la actualidad hay que considerar el efecto de la prostaciclina inhalada y del NO, de los cuales hablaremos más adelante.

Tanto isoproterenol, nitroprusiato sódico e hidralazina provocan una vasodilatación pulmonar con descenso de RVP, descenso de PCP, descenso de RVS y aumentan el GC. Este aumento del GC comporta un aumento del *shunt* intrapulmonar y un empeoramiento en la oxigenación arterial.

---

---

### 1.4.12.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Dado el elevado número de SDRA que se originan a raíz de un cuadro séptico es esencial tratar en este caso la enfermedad de base, con la elección de una cobertura antibiótica empírica adecuada dada la falta de resultados microbiológicos y del antibiograma durante los primeros días de SDRA. El uso de corticoides se ha justificado en aquellos pacientes con SDRA evolucionado en la fase de fibrosis y sin indicios de infección activa. Únicamente existe un estudio realizado por Meduri et al<sup>36</sup> en el que comparaban el efecto de la administración de metilprednisolona al cabo de una semana de inicio del SDRA sin una evolución favorable con el tratamiento habitual del SDRA sin corticoides. La mortalidad en el grupo que recibió corticoides fue del 12 %, mientras que la del grupo control 62 %, diferencias que alcanzaban significancia estadística. Estos resultados sin embargo, deben ser tomados con cautela dado que la muestra era pequeña, 16 pacientes en el grupo tratado y 8 en el grupo control.

El surfactante artificial ha sido sugerido como uno de los tratamientos que podrían favorecer la evolución del SDRA. Un reciente estudio multicéntrico que comparaba la mortalidad de los pacientes con SDRA bajo tratamiento con surfactante artificial vs suero fisiológico inhalado no consiguió establecer diferencias significativas entre ambos tratamientos<sup>37</sup>, sin embargo, un trabajo más reciente describe mejoras importantes en la oxigenación tras la instilación bronquial de altas dosis de surfactante natural<sup>38</sup>. Han sido utilizados antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofen y la indometacina. El ibuprofen a nivel experimental aumentaba la presión arterial, disminuía la frecuencia cardíaca, la ventilación minuto y la presión pico de la vía aérea, sin mejorar la oxigenación<sup>39</sup>. Dos estudios en humanos con sepsis no han demostrado una mejoría en la mortalidad<sup>40, 41</sup>. La prostaglandina E<sub>1</sub>, tampoco ofreció mejoría en la mortalidad en un estudio multicéntrico<sup>42</sup>. El ketoconazol es un potente inhibidor de la síntesis de tromboxanos e inhibe la síntesis de

---

---

leucotricenos<sup>43</sup>. Existe algún estudio que sugiere que puede prevenir la aparición de un SDRA en pacientes con riesgo<sup>44</sup>. Los antioxidantes como la N-acetilcisteína no han mostrado efectos beneficiosos en términos de mejoría de la oxigenación o disminución de la mortalidad<sup>45,46</sup>. El uso de anticuerpos contra la endotoxina o contra citoquinas no dio lugar tampoco a un descenso en la mortalidad<sup>47,48</sup>. La pentoxifilina es un inhibidor de la fosfodiesterasa que actúa inhibiendo la quimiotaxis de los neutrófilos en animales de experimentación, pero no existen datos concluyentes en humanos hasta el momento<sup>49</sup>.

#### 1.4.12.4. POSICIÓN del PACIENTE.

Esta técnica se describió por primera vez en 1976 por Piehl y Brown<sup>50</sup>. Desde entonces son numerosos los estudios en los que se presenta la mejoría en la oxigenación de un elevado tanto por ciento de pacientes con SDRA tras pasar del decúbito supino al decúbito prono<sup>51,52,53,54</sup>. Los cambios de posición de decúbito supino a decúbito prono pueden inducir una mejoría en la oxigenación en un elevado número de pacientes con SDRA, sin un empeoramiento de la mecánica respiratoria o de la situación hemodinámica del paciente al mejorar las relaciones V/Q del pulmón<sup>55,56,57</sup>, pudiendo ser considerada una técnica segura y eficaz con pocas complicaciones. Se ha podido observar como en los adultos sanos la CRF aumenta al pasar de decúbito supino a decúbito prono. En esta posición se objetiva una distribución gravitacional de la presión pleural más uniforme que en decúbito supino, así las zonas dorsales (dependientes) que están por debajo de su volumen de cierre en decúbito supino, superan el volumen de cierre al pasar a decúbito prono, lo cual se traduce en un reclutamiento alveolar<sup>58</sup>. Tras estudiar las relaciones V/Q mediante la técnica de los gases inertes en 12 pacientes, Pappert et al<sup>59</sup>, objetivaron que la mejoría en la oxigenación en situación de prono estaba asociada a la disminución de la heterogeneidad de las relaciones V/Q, interpretada como el paso de sangre de zonas mal ventiladas a otras mejor ventiladas.

---

---

aunque también se podría tratar de una mejor distribución de la ventilación en zonas con bajo  $V/Q$ .

---

---

## 1.5. ÓXIDO NÍTRICO.

### 1.5.1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL ÓXIDO NÍTRICO.

El NO es un gas incoloro, sin olor, con un punto de ebullición a  $-151.6^{\circ}\text{C}$ , con una densidad de 1.04 con relación a la del aire, hidro y liposoluble<sup>58, 59</sup>, lo cual le confiere la propiedad de atravesar con suma facilidad las membranas celulares<sup>60</sup>. El NO es una molécula formada por un átomo de oxígeno y otro de nitrógeno, con un peso molecular de 30, que no posee carga, que presenta un electrón no apareado, lo que le confiere el atributo de radical libre<sup>61</sup>. Puede presentarse de tres formas en función de la pérdida del electrón o de la adición de otro electrón, así pues si pierde el electrón desapareado se convierte en el catión nitrosonio ( $\text{NO}^+$ ), mientras que si se le añade otro electrón se convierte en el anión nitrosilo ( $\text{NO}^-$ )<sup>61</sup>. Su vida media se estima entre 3 y 30 segundos<sup>60, 62, 63</sup>.

1.5.1.1. ÓXIDOS DE NITRÓGENO<sup>64</sup>. Hasta hace poco los óxidos de nitrógeno eran considerados como tóxicos de la polución ambiental. Es desde hace relativamente poco que han empezado a descubrirse efectos biológicos insospechados. Dentro de la gran variedad de óxidos de nitrógeno los podemos clasificar según el grado de oxidación:

1.5.1.1.1. Oxidación 1. Da lugar al anión nitrosilo ( $\text{NO}^-$ ) o al óxido nitroso ( $\text{N}_2\text{O}$ ).

1.5.1.1.2. Oxidación 2. Da lugar al óxido nítrico ( $\text{NO}^{\cdot}$ ).

1.5.1.1.3. Oxidación 3. Da lugar a nitritos ( $\text{NO}_2^-$ ), ácido nitroso ( $\text{HNO}_2$ ), catión nitrosonio ( $\text{NO}^+$ ), anión peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ), ácido peroxinitroso ( $\text{ONOOH}$ ) o el trióxido de dinitrógeno ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ).

1.5.1.1.4. Oxidación 4. Da lugar al dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2^{\cdot}$ ) o al tetróxido de dinitrógeno ( $\text{N}_2\text{O}_4$ ).

1.5.1.1.5. Oxidación 5. Da lugar a los nitratos ( $\text{NO}_3^-$ ), ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ) o el pentóxido de dinitrógeno ( $\text{N}_2\text{O}_5$ ).

---

---

## 1.5.2. DESCUBRIMIENTO DEL NO ENDÓGENO.

En 1980, RF. Furchgott y JV. Zawadski fueron los primeros en intuir la existencia de un factor producido por el endotelio vascular. Ello fue posible al evidenciar como la arteria aorta de los conejos con que experimentaban, que previamente era vasoconstrañida con la adición de fenilefrina, se relajaba tras añadir acetilcolina siempre y cuando se consiguiera conservar la capa íntima de la aorta en la disección. Así pues cuando la capa íntima se perdía al disecar la aorta, el hecho de añadir acetilcolina a la misma no provocaba vasodilatación. Ello indujo a pensar que debía existir una sustancia que era producida por el endotelio vascular sin el cual la vasodilatación no era posible<sup>65</sup>. Dos años después, en 1982, Cherry et al<sup>66</sup> denominaron a esta sustancia como factor relajante derivado del endotelio o *endotelium-derived relaxing factor* (EDRF), pero no fue hasta 1987 cuando Palmer et al<sup>62</sup> e Ignarro et al<sup>63</sup> de forma independiente demostraron que el EDRF era el óxido nítrico. En 1992, la prestigiosa revista *Science* la nombró molécula del año<sup>67</sup>. En 1998 Furchgott, Ignarro y Murah fueron galardonados con el premio Nobel de Medicina por sus trabajos relacionados con el descubrimiento del NO.

## 1.5.3. SÍNTESIS DEL NO.

1.5.3.1. PRECURSOR. El NO se sintetiza a partir del átomo de nitrógeno guanidino terminal del aminoácido L-arginina<sup>68</sup>. No es posible generar NO a partir de D-arginina ni en presencia de N<sup>G</sup>-monometil L-arginina (L-NMMA), que no es más que un análogo competitivo de la L-arginina<sup>69</sup>. Para que ello sea posible es preciso el paso de Ca<sup>2+</sup> hacia el interior del citosol<sup>70,71</sup>, el cual puede verse favorecido por estímulos como la acetilcolina, la bradiquinina<sup>66</sup>, el adenosín difosfato (ADP), la tensión de cizallamiento o estrés de pared, la trombina, los ionóforos del Ca<sup>2+</sup><sup>58</sup>, y en las células del cerebelo el glutamato<sup>72</sup>. Una vez en el interior del citoplasma el Ca<sup>2+</sup> se une a la calmodulina formando el complejo Ca<sup>2+</sup>-calmodulina, que será

---

el encargado de activar la NO sintasa. Para que la formación del complejo  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulina active la NO sintasa son precisos NADPH, tetrahidrobiopterina y  $\text{O}_2$ <sup>58</sup>.

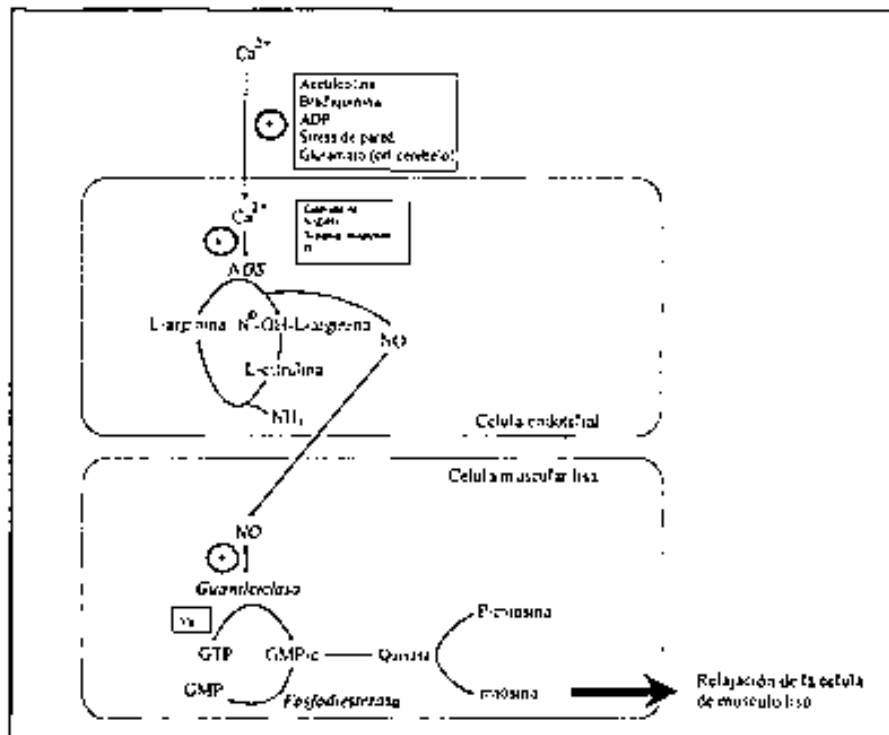


Figura 4. Síntesis de NO endógeno (ver texto).

1.5.3.2. NO SINTASAS (NOS). Las NOS crean la N<sup>G</sup>-OH-L-arginina mediante la incorporación de  $\text{O}_2$  a partir de la L-arginina. La N<sup>G</sup>-OH-L-arginina da lugar rápidamente a L-citrulina y NO. La L-citrulina regenera la L-arginina mediante la incorporación de un grupo  $\text{NH}_3$ <sup>58, 73, 74</sup>. Las NOS son dioxigenasas, similares a las citocromo P<sub>450</sub> reductasas<sup>75,76</sup>, residentes en el citosol celular, NADPH dependientes y pueden ser inhibidas por análogos de la L-arginina<sup>77</sup>.

1.5.3.2.1. NO SINTASA CONSTITUTIVA (c-NOS). La c-NOS se puede encontrar en las células endoteliales, células de las glándulas suprarrenales, células del cerebelo, en las plaquetas y en las neuronas no adrenérgicas no colinérgicas. Su principal característica es que es una enzima  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulina dependiente. Su inducción puede venir dada por el ejercicio físico. Es capaz de producir picomoles de NO, durante cortos períodos de tiempo. Su expresión no se ve afectada por los glucocorticoides<sup>78</sup>. Las moléculas diana del NO son las hemoproteínas, la



---

guanilciclase y los tioles<sup>58, 79</sup>. La e-NOS sería la encargada de regular el tono vascular<sup>58</sup>. Esta enzima pudo ser clonada en 1991 por Bredt et al<sup>75</sup>, comprobando su gran parecido a las citocromo P<sub>450</sub> reductasas.

1.5.3.2.2. NO SINTASA INDUCIBLE (i-NOS). A diferencia de la anterior la podemos hallar esencialmente en los macrófagos, células de Kupffer y células de músculo liso vascular. Es una enzima Ca<sup>2+</sup>-calmodulina independiente. Su inducción viene dada por el contacto de dichas células con citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-1, interferón alfa (IFN- $\alpha$ ), lipoproteínas de baja densidad oxidadas o la endotoxina. Ello le confiere la propiedad de generar nanomoles de NO, durante largos períodos de tiempo. La i-NOS ve inhibida su expresión en fases precoces con los corticoides<sup>78, 80</sup>. Sus moléculas diana serían las ferroproteínas y los tioles<sup>58</sup>. Se ha sugerido que su expresión formaría parte de la colaboración con el sistema inmune<sup>58</sup>. Recientemente se ha sugerido que la misma producción de NO sería la encargada de regular la expresión de la enzima por un mecanismo de *feedback*<sup>81, 82</sup>.

1.5.3.2.3. INHIBIDORES DE LAS NOS. Los más conocidos son los análogos de la L-arginina como la N<sup>G</sup>-monometil L-arginina (L-NMMA), la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME) que inhibe selectivamente la e-NOS, la N<sup>G</sup>-amino-L-arginina (L-NAA), la N-iminoetil-L-ornitina (L-NIO), la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina (L-NA)<sup>77</sup>, y la aminoguanidina que es capaz de inhibir de forma selectiva la i-NOS sin afectar la e-NOS<sup>83</sup>.

1.5.3.3. RELAJACIÓN DE LA FIBRA MUSCULAR LISA. Una vez producido el NO en el citosol de la célula endotelial, pasa por difusión pasiva hacia la célula muscular lisa, donde es capaz de estimular la enzima guanilciclase<sup>84, 85, 86, 87, 88</sup>, que en presencia de Mg<sup>2+</sup> transforma el guanosín trifosfato (GTP) en guanosín monofosfato cíclico (c-GMP).

---

---

La capacidad de relajar las fibras musculares lisas por parte del c-GMP es conocida desde 1981. Éste está considerado el mecanismo principal de vasodilatación de los nitrovasodilatadores (nitroprusiato sódico, nitrito sódico y gliceril trinitrato)<sup>89, 90</sup>. En 1981 ya se atribuía al NO la capacidad de relajar el músculo liso mediante la producción de c-GMP a través del estímulo de la guanilciclasa<sup>84, 89</sup>, pudiendo ser demostrada esta vía en 1986<sup>86, 91</sup>. El azul de metileno<sup>89, 92</sup>, la metahemoglobina<sup>89</sup> y otras sustancias<sup>93</sup> pueden inhibir esta vía.

Una vez formado el c-GMP, éste actuaría sobre las proteinquinasa que favorecerían la defosforilación de las cadenas ligeras de miosina, para dar lugar a la relajación<sup>58, 94</sup>. Las fosfodiesterasas serían las encargadas de modular el nivel de c-GMP, transformándolo en guanosín monofosfato (GMP)<sup>94, 95</sup>. Un inhibidor de la c-GMP fosfodiesterasa es el zaprinast, un fármaco que es capaz de potenciar el efecto del NO al inhibir la destrucción del c-GMP<sup>96</sup>.

Uno de los componentes del humo del cigarrillo es el NO. El humo del cigarrillo es capaz de elevar los niveles de c-GMP, siendo éste capaz de estimular el crecimiento celular epitelial y la secreción glandular bronquial, lo cual incluso ha sido propuesto como un mecanismo de defensa a la agresión que supone el hecho de fumar<sup>97</sup>. Dicho efecto es dosis-dependiente, inmediato, no altera la concentración de adenosin monofosfato cíclico (c-AMP) y puede saturar la guanilciclasa en los fumadores crónicos<sup>98</sup>.

#### 1.5.4. FISIOPATOLOGÍA DEL NO.

##### 1.5.4.1. NO y SEPSIS.

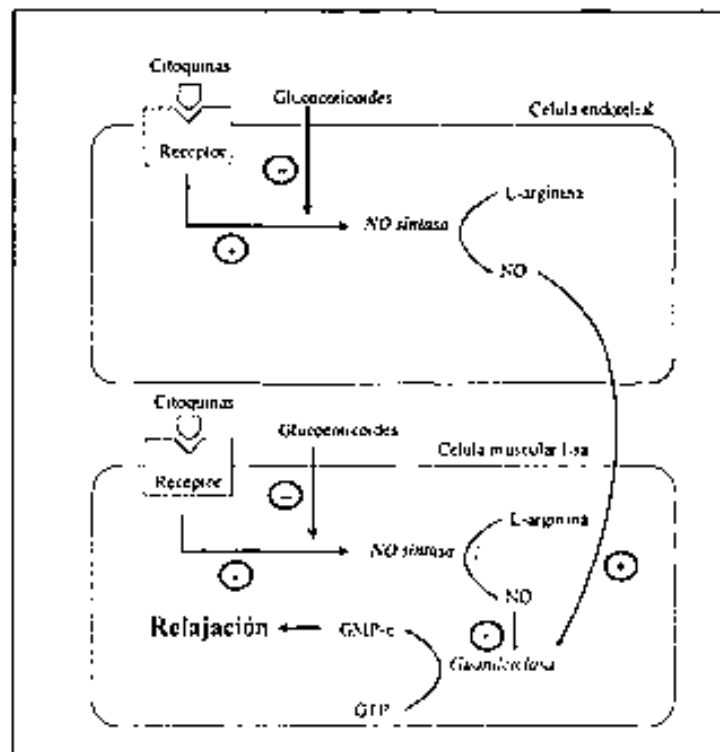
1.5.4.1.1. GENERALIDADES. Recientemente el NO se ha relacionado con la patogénesis del estado hemodinámico de tipo hipercinético del shock séptico<sup>99</sup>. Este estado vendría dado por un exceso en la producción endógena de NO. Existen diversos estudios que demuestran un aumento de la producción de citoquinas en el transcurso del shock séptico. Una vez el sistema inmune se pone en contacto con determinados componentes de las bacterias, como el

---

---

lipopolisacárido de la pared celular se desencadena la producción de múltiples citoquinas como el TNF, la IL-1 e IL-6, el IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ <sup>100, 101, 102, 103, 104, 105, 106</sup>. Algunas de ellas se ha relacionado con la mortalidad o la aparición de complicaciones severas<sup>102, 106, 105</sup>. Las citoquinas tienen la propiedad de favorecer la expresión de la sintasa inducible del NO (i-NOS), que a diferencia de la e-NOS es Ca<sup>2+</sup>-calmodulina independiente y es capaz de sintetizar gran cantidad de NO durante largos períodos de tiempo. La e-NOS es una enzima que también se ve estimulada durante el curso de la sepsis y tiene la finalidad de producir una pequeña cantidad de NO probablemente para favorecer la vasodilatación esplácnica y con ello contrarrestar el efecto dañino de la endotoxina en el hígado y en el tubo digestivo en el transcurso de la sepsis. El elevado nivel de NO endógeno producido por la i-NOS favorecería, al actuar sobre la pared vascular, el estado de vasodilatación típico de la sepsis y que suele tener una escasa respuesta a los vasoconstrictores. Asimismo se ha demostrado que el efecto del NO no se limita a la pared vascular sino que también afecta a la pared ventricular colaborando en la disfunción cardíaca de la sepsis<sup>107, 108</sup>.

---



**Figura 5.** Proceso de formación de NO mediante la i-NOS en situación de sepsis (ver texto).

#### 1.5.4.1.2. DATOS QUE RELACIONAN NO Y SEPSIS.

1.5.4.1.2.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA. En un reciente estudio se demuestra como las arterias mesentéricas de humanos en shock séptico presentan una hiporreactividad *in vitro* a la noradrenalina en comparación con humanos sanos, y que dicha hiporreactividad desaparecía cuando las arterias del grupo séptico eran tratadas con un inhibidor de la síntesis de NO<sup>109</sup>. Ello prueba el papel importante del NO en el estado de vasodilatación del shock séptico.

1.5.4.1.2.2. INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE NO. El descubrimiento del NO y de su síntesis ha favorecido nuevas líneas de investigación en el tratamiento del estado hemodinámico del shock séptico. Diversos estudios en animales de experimentación (ratas, perros, conejos y ovejas) han demostrado como la administración de inhibidores de la síntesis de NO son capaces de revertir dicho estado de vasodilatación y disfunción cardíacas<sup>77, 99, 110, 111, 112, 113, 114,</sup>

---

115, 116, 117, 118. Los inhibidores de la síntesis de NO son análogos de la L-arginina, que compiten con ella para la síntesis de NO. Los más utilizados en la práctica experimental son la L-NMMA que inhibe indistintamente la e-NOS<sup>119</sup> y la i-NOS<sup>120</sup> y considerado el menos tóxico, la L-NAME que inhibe selectivamente la e-NOS y la N<sup>G</sup>-amino-L-arginina menos usado dada la posibilidad de aparición de convulsiones<sup>121</sup>. Recientemente se ha publicado el primer estudio randomizado que comparaba pacientes con shock séptico tratados con L-NMMA vs placebo<sup>122</sup>. Se observó que en los pacientes tratados con L-NMMA se producía un aumento de la presión arterial media, de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) y pulmonares (RVP), de la presión venosa central (PVC) y de la PCP, con un descenso del GC y de la frecuencia cardíaca de forma dosis-dependiente. No se produjeron cambios en la función renal ni en los enzimas hepáticos, descendió el DO<sub>2</sub> y no hubo cambios ni en la saturación arterial, ni en los niveles de lactato ni tampoco en la mortalidad a los 28 días. Otros estudios aislados en humanos han demostrado cambios hemodinámicos similares<sup>123</sup>.

Todo ello ha llevado a afirmar a algunos autores que la combinación de los inhibidores de la síntesis de NO junto con el aporte de NO exógeno inhalado puede ser una alternativa terapéutica válida, tanto para el estado hemodinámico de tipo hipercinético observado en el shock séptico como para favorecer una vasodilatación selectiva pulmonar<sup>118</sup>. La administración de los inhibidores de la síntesis de NO bloquearían la síntesis de NO por parte de la i-NOS y de la e-NOS, lo cual conseguiría una mejoría del estado hemodinámico del paciente (aumento de la presión arterial media, etc.). La administración de NO inhalado mejoraría la perfusión de aquellas áreas bien ventiladas, disminuyendo el *shunt* intrapulmonar y con ello mejoraría la oxigenación.

1.5.4.1.2.3. CORTICOIDES. El uso de corticoides en conejos con un modelo de shock séptico no consiguieron evitar los cambios hemodinámicos iniciales de la inyección de lipopolisacárido

---

---

(hipotensión inmediata de unos 10' de duración mediada por prostaglandinas, factor de activación plaquetar y catecolaminas, con isquemia coronaria evidenciada con un descenso del ST), pero sí consiguieron disminuir la hipotensión de la segunda fase atribuida a la síntesis de NO<sup>118</sup>, dato ya contrastado por Moncada<sup>78</sup>. Hay estudios de experimentación animal que demuestran que la administración de corticoides inhibe la expresión de la i-NOS pero no la síntesis de NO<sup>77</sup>.

1.5.4.1.2.4. NITRITOS Y NITRATOS EN SANGRE. El nivel de nitritos (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) y nitratos (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) en sangre son los principales indicadores de la síntesis de NO, ya que su única fuente de producción es la vía L-arginina-NO, siendo eliminados por vía renal. En el shock séptico se produce un aumento de estos niveles, y estos se correlacionan de forma directa con el nivel de endotoxina en la sangre y el GC, y de forma inversa con la presión arterial sistólica<sup>124</sup>. Este es pues otro dato que apunta al NO como uno de los principales mediadores del estado hemodinámico característico del shock séptico.

1.5.4.1.2.5. AZUL DE METILENO. Otra sustancia en vías de experimentación como tratamiento del estado hiperdinámico del shock séptico es el azul de metileno, que tiene la propiedad de ser un inhibidor de la guanilciclasa, compitiendo con el NO por su unión al grupo hemo de la guanilciclasa. Se ha podido ver como en fases iniciales del shock séptico una dosis única de azul de metileno mejora la función cardíaca con un aumento del volumen sistólico y del trabajo sistólico de ambos ventrículos, aumenta la presión arterial media, el índice cardíaco, sin que se observen cambios en las presiones de llenado<sup>125,126</sup>. Este estudio<sup>125</sup> también relaciona al NO con la patogénesis del estado hiperdinámico y la disfunción cardíaca del shock séptico. Hay que decir que el azul de metileno es capaz de provocar un descenso del flujo esplácnico en pacientes sin shock séptico<sup>127</sup>, es capaz de generar radicales libres de oxígeno<sup>64</sup>, disminuir los depósitos de glutatión<sup>128</sup> lo cual ejerce influencia en la función del citocromo y contribuyendo ambos a aumentar las demandas de oxígeno por parte de las

---

---

células. Es pues una sustancia que a dosis bajas-moderadas ejerce unos efectos beneficiosos en el estado hemodinámico del shock séptico pero que a dosis elevadas puede incluso tener un efecto paradójico, descendiendo la presión arterial media (PAM) y el índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS)<sup>127</sup>.

Otro de los estudios que relaciona el NO con la sepsis ha podido comprobar como el nivel de NO exhalado por ratas en un modelo de shock séptico es superior al nivel de NO exhalado por ratas sin shock séptico, y que un determinado nivel es un índice pronóstico para desarrollar una lesión pulmonar aguda. Ello ha sugerido que dicho nivel de NO exhalado serviría como marcador para decidir el uso de fármacos anti-endotoxina en determinados subgrupos de pacientes<sup>129</sup>. Diversos hallazgos hacen del NO el más firme candidato a ocupar un papel crucial en la patogénesis del shock séptico. En primer lugar, la hiporreactividad de las arterias de pacientes con shock séptico y el hecho de recobrar una correcta reactividad tras ponerlas en contacto con un inhibidor de la síntesis de NO como es la L-NAME, en segundo lugar, la mejoría del estado hiperdinámico del shock séptico tras la administración de inhibidores de la síntesis de NO, en tercer lugar, el aumento del nivel de nitritos y nitratos en sangre de pacientes en shock séptico, y finalmente, la mejoría del estado hemodinámico tras la administración de azul de metileno (un competidor del NO), apoyan esta teoría.

#### 1.5.4.2. NO y VÍA AÉREA.

1.5.4.2.1. SÍNTESIS DE NO EN LA VÍA AÉREA. En el pulmón existen diversos tipos de células capaces de producir NO. Entre ellos se encuentran las células endoteliales de las arterias y de las venas, las células del epitelio de las vías aéreas, las neuronas no adrenérgicas no colinérgicas y las células de la inmunidad celular como macrófagos, neutrófilos y mastocitos<sup>127</sup>. La síntesis de NO es variable en función del lugar de la vía respiratoria donde se genera, así en los senos paranasales se han llegado a constatar concentraciones de 9000

---

---

partes por billón (ppb), en la nariz 120 ppb, en la boca 8 ppb y en los pulmones de 2 a 4 ppb<sup>130</sup>. La producción de NO es continua y se ha visto que en pacientes con el síndrome de Kartagener, en los que existe una agenesia de los senos paranasales, no puede detectarse NO a nivel nasal<sup>131</sup>. Así la mayor parte de NO detectado en el aire exhalado procede de la nariz<sup>132,133</sup>.

La producción de NO en las células epiteliales de la tráquea en perros ha sido demostrada recientemente. Dicha producción puede ser inhibida con L-NAME, y a su vez ser revertida por la L-arginina. Dichos autores concluyen que el NO se produce de forma espontánea en el epitelio traqueal y que su producción puede ser estimulada por sustancias que activan la vía e-AMP<sup>134</sup>. De hecho ya se ha demostrado la expresión de e-NOS e i-NOS en la mucosa nasal normal y en la de los sujetos con rinitis crónica. Se ha relacionado la e-NOS con la producción normal de secreción nasal y regulación del flujo nasal, mientras que la i-NOS se ha relacionado con el edema y el aumento de la secreción nasal en los sujetos con rinitis crónica<sup>135</sup>.

1.5.4.2.2. NO EXHALADO. El NO exhalado detectado mediante analizadores de quimioluminiscencia ha sido propuesto por diversos autores como un marcador de la actividad inflamatoria de las vías respiratorias bajas dependiente de la acción de las citoquinas<sup>136, 137, 139</sup>. La detección del NO exhalado se puede efectuar de tres formas diferentes: exhalando por la boca directamente al analizador, exhalando a una bolsa que se pone en contacto con el analizador o exhalando por la nariz hacia la bolsa que se pone en contacto con el analizador. Se ha demostrado que los métodos más eficaces son aquellos en los que se exhala por la boca, ya que permiten diferenciar a fumadores y asmáticos de los pacientes control, al no intervenir la importante producción de NO nasal y paranasal en dichas determinaciones<sup>138</sup>.

---



---

1.5.4.2.2.1. **PATOLOGÍAS CON AUMENTO DEL NO EXHALADO.** Se ha podido objetivar como existe un aumento del NO exhalado en pacientes con infecciones del tracto respiratorio superior<sup>136</sup>, en pacientes con bronquiectasias<sup>137</sup> y en los pacientes asmáticos<sup>138, 139, 140, 141, 142, 143, 144</sup>. Los pacientes con bronquiectasias o con asma que recibían tratamiento con corticoides inhalados presentaban sin embargo niveles normales de NO exhalado<sup>137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144</sup>. En estos casos el NO exhalado puede ser un buen marcador de la respuesta a los corticoides inhalados<sup>141</sup>. El aumento del NO exhalado en pacientes con bronquiectasias y asma sugiere que existe una sobreestimulación de la i-NOS. De hecho a través de la inmunocitoquímica se ha podido demostrar un nivel superior de i-NOS en los pacientes con asma respecto a los sujetos normales<sup>145</sup>. El hecho de que los corticoides inhalados sean capaces de devolver los niveles de NO exhalado a la normalidad no hace más que apoyar estos datos, ya que los corticoides son capaces de inhibir la expresión de la i-NOS pero no de la e-NOS, eliminando de esta manera la sobreproducción de NO existente en el asma<sup>146</sup>.

Los elevados niveles de NO exhalado de los pacientes asmáticos son considerados por algunos autores un mecanismo de defensa para favorecer la broncodilatación mediante la relajación de la fibra muscular lisa y el mantenimiento del tono bronquial<sup>146</sup>, aunque estudios en ratas sugieren que el NO endógeno no contribuye al control del diámetro de la vía aérea<sup>147</sup>.

La administración de L-NMMA por vía inhalada provoca un descenso del NO exhalado en sujetos normales y en sujetos asmáticos, ya que el L-NMMA es capaz de inhibir la e-NOS y la i-NOS; mientras que los corticoides por vía oral disminuyen los niveles de NO exhalado tan sólo en los pacientes asmáticos, ya que tan sólo pueden inhibir la i-NOS<sup>146</sup>.

Algunos autores han postulado que la diferencia de NO exhalado entre sujetos normales y sujetos asmáticos podría ser debida a la contaminación de la producción de NO de la nasofaringe<sup>132, 138</sup>. Ello ha motivado la realización de diversos estudios para clarificar de donde proviene el NO exhalado. Massaro et al<sup>140</sup> demostraron como las diferencias entre

---

---

ambos grupos reflejaban las diferencias del NO producido en la vía aérea inferior. Dicha conclusión la obtuvieron al comprobar una elevación del NO exhalado en los pacientes asmáticos respecto de los sujetos normales antes y después de la intubación orotraqueal con el fin de aislar mediante el neumotaponamiento la vía aérea inferior de la nasofaringe.

A diferencia de los pacientes asmáticos, en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) los niveles de NO estaban dentro de los márgenes de la normalidad tanto si recibían tratamiento con corticoides como si no, lo cual diferencia asmáticos y EPOC desde el punto de vista de la fisiopatología de los fenómenos inflamatorios<sup>138</sup>.

1.5.4.2.2.2. FUMADORES. El NO exhalado de los sujetos sanos fumadores es inferior al de los sujetos sanos no fumadores<sup>145</sup>. Existe además una correlación negativa entre el nivel de NO exhalado y el consumo de tabaco<sup>148</sup>. De hecho la inhalación del humo de un único cigarrillo provoca una disminución transitoria de la producción de NO en el pulmón<sup>148</sup>. Todo ello sugiere que el humo del cigarrillo es capaz de inhibir la síntesis de NO por parte de la e-NOS, probablemente por *feed-back* negativo<sup>81, 82</sup>. Si bien es conocida la capacidad que tiene el CO producido en el cigarrillo de inhibir tanto la e-NOS como la i-NOS, no es atribuible la disminución de NO exhalado al CO, ya que concentraciones similares de CO a las obtenidas al fumar un cigarrillo no consiguen dar lugar a una disminución del NO exhalado<sup>76</sup>. Así pues algunos autores postulan que el NO podría ser el mediador de un aumento del riesgo de las infecciones del tracto respiratorio y de las enfermedades cardiovasculares de los fumadores<sup>146</sup>.

Robbins et al<sup>138</sup> pudieron comprobar como las diferencias halladas en el NO exhalado de los sujetos sanos no fumadores, los sujetos sanos fumadores y los sujetos asmáticos no eran debidas a la diferente producción de NO de la nasofaringe de cada uno de ellos sino que eran debidos a los cambios en la producción de NO de la vía respiratoria baja.

---

---

1.5.4.2.3. EFECTO BRONCODILATADOR DEL NO. A raíz del descubrimiento del NO como principal vasodilatador endógeno dada su capacidad de relajar la fibra muscular lisa<sup>65</sup>, se le postuló como posible broncodilatador, dado que las fibras musculares lisas son las que determinan el tono muscular del bronquio.

1.5.4.2.3.1. BRONCODILATACIÓN DEL NO EN ANIMALES. En 1992 Dupuy et al sometieron a conejillos de Indias a un estudio para determinar la capacidad de broncodilatación del NO<sup>149</sup>. En dicho estudio comprobaron como el NO inhalado a dosis que oscilaban entre 5 y 300 partes por millón (ppm) era capaz de disminuir las resistencias de la vía aérea normal y era capaz de revertir el efecto broncoconstrictor de la metacolina. Dicha broncodilatación era rápida, dosis-dependiente, sin que apareciera tolerancia, dando lugar a un descenso de la resistencia de la vía aérea y un aumento de la compliancia pulmonar dinámica. Este efecto era aditivo con el efecto broncodilatador de la terbutalina. La inhalación de S-nitroso-N-acetilpenicilamina (SNAP) que actúa como un liberador de NO, provocó asimismo un descenso de las resistencias de la vía aérea<sup>149</sup>. Posteriormente Högman et al evaluaron el efecto de la inhalación de 80 ppm de NO en conejos a los que se les administró una dosis de metacolina para provocar la broncoconstricción<sup>150</sup>. En este caso el NO no indujo broncodilatación a los conejos que no habían recibido metacolina pero sí ejerció un efecto protector ante la broncoconstricción en aquellos que recibieron la metacolina.

Recientemente un estudio realizado en conejillos de Indias para evaluar el efecto de la inhalación de 20 y 80 ppm de NO con la inhalación de terbutalina tras provocar una broncoconstricción con metacolina, evidenció que si bien la terbutalina provocaba una reducción de las resistencias de las vías aéreas similares a las de la inhalación de NO, ésta a diferencia del NO inhalado, no favorecía una mejoría en la oxigenación, ni un descenso de las RVP ni una mejoría en las relaciones V/Q<sup>151</sup>. En perros, dosis de NO inferiores a 100 ppm

---

---

eran capaces de revertir el aumento de Raw periféricas provocado por la hipocapnia y la acetilcolina<sup>152</sup>.

Estos estudios en animales de experimentación, sugieren que el efecto broncodilatador del NO inhalado únicamente se pone de manifiesto en situaciones en las que predomina un estado de broncoconstricción inducido, no siendo, por otro lado, capaz de broncodilatar la vía aérea cuando ésta se encuentra en situación normal.

1.5.4.2.3.2. BRONCODILATACIÓN EN HUMANOS. En 1994, Sanna et al estudiaron los cambios provocados por la inhalación de 80 ppm de NO sobre la conductancia (es decir el inverso de la resistencia) de las vías aéreas de sujetos sanos<sup>153</sup>. La inhalación de NO no provocó cambios en la conductancia en situación normal, pero sí fue capaz de aumentar la conductancia cuando los sujetos fueron sometidos a una broncoconstricción provocada con metacolina (al igual que los estudios realizados en animales de experimentación). En niños con asma el NO inhalado no mostró cambios a nivel de las pruebas de función respiratoria, a diferencia del albuterol<sup>154</sup>. En adultos con asma se ha demostrado que la inhalación de NO da lugar a una mejoría del volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) tras la broncoconstricción inducida con metacolina<sup>155</sup>.

1.5.4.3. APARATO CARDIOVASCULAR. El NO se ha relacionado con la regulación del flujo sanguíneo y la tensión arterial<sup>60, 156, 157</sup>. El tono vascular parece estar relacionado principalmente con las fuerzas ejercidas sobre el endotelio vascular o también conocido como estrés de pared. Dicha tensión facilitaría la apertura de los canales de Ca<sup>2+</sup> de la membrana de la célula endotelial, lo cual aumentaría la concentración de Ca<sup>2+</sup> citoplasmático para así desencadenar la síntesis de NO por la e-NOS. De hecho los nitrovasodilatadores deben su propiedad a la capacidad que tienen de liberar NO endógeno<sup>79</sup>. El NO liberado regularía el flujo sanguíneo y evitaría la agregación y adhesión plaquetaria al endotelio. La alteración de la síntesis de NO se ha relacionado con la hipertensión arterial<sup>158,159,160</sup>, la hipertensión del

---

---

embarazo<sup>160, 161</sup>, la hipertensión de la insuficiencia renal crónica<sup>162, 163</sup>, la aterosclerosis<sup>164, 165, 166, 167</sup> y la miocardiopatía dilatada<sup>168</sup>.

1.5.4.4. PLAQUETAS. En 1981 aparecieron los primeros datos que relacionaban el descenso del c-GMP plaquetar con una mayor agregación plaquetar y viceversa<sup>169</sup>. En 1987 se pudo comprobar como el NO era capaz de inhibir la adhesión plaquetar al endotelio<sup>170</sup>. En 1988 se evidenció la inhibición plaquetar in vivo con la elevación de c-GMP<sup>171</sup>. En 1990, Radomski et al comprobaron la existencia de c-NOS en las plaquetas humanas y que la vía L-arginina-NO regulaba la agregación plaquetar en el hombre<sup>172</sup>. A raíz de esto se han realizado varios estudios para comprobar si el NO inhalado era capaz de variar el tiempo de sangría. Si bien en un estudio se ha podido comprobar como los pacientes tratados con inhalación de NO presentan un tiempo de sangría alargado<sup>173</sup>, en 1995, Samama et al confirmaron la inhibición de la agregación plaquetar en pacientes con SDRA tratados con NO inhalado, aunque concluyeron que ello no comportaba cambios significativos en el tiempo de sangría<sup>174</sup>.

1.5.4.5. CIRCULACIÓN PULMONAR. En situación de normoxia el NO es sintetizado de forma continua para mantener un adecuado tono y flujo vasculares. En situación de hipoxia aguda se produce un descenso de la síntesis de c-GMP que es sugestivo de un descenso en la producción de NO. Es por ello que se atribuye al NO un papel relevante en la patogénesis de la vasoconstricción hipóxica pulmonar<sup>175, 176</sup>. En la hipoxia crónica también está disminuida la síntesis de NO. Se ha podido evidenciar como existe un defecto en la relajación dependiente del endotelio en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada. Dicha falta de relajación, probablemente por un déficit de la síntesis de NO, contribuiría al desarrollo de la hipertensión pulmonar en pacientes con EPOC<sup>177</sup>. Recientemente se ha podido demostrar como los pacientes con hipertensión pulmonar crónica presentan un descenso en la expresión de la NOS, y que dicho descenso se correlaciona con la severidad de la hipertensión pulmonar<sup>178</sup>.

---

---

1.5.4.6. APARATO DIGESTIVO. El metabolismo del NO se ha relacionado con la motilidad intestinal y la dilatación gástrica, al detectar producción de NO en las neuronas no adrenérgicas no colinérgicas (NANC) del tracto gastrointestinal<sup>163</sup>. Tanto el exceso como el defecto de síntesis de NO han sido relacionados con diversas patologías como los trastornos hemodinámico típicos de la cirrosis y de la hepatopatía crónica<sup>179,180,181,182</sup>, la acalasia y la estenosis de píloro<sup>183</sup> y la colitis ulcerosa<sup>184</sup>.

1.5.4.7. DIABETES. La diabetes mellitus induce un defecto en la producción de NO. Ello provoca una reducción de la capacidad de relajación de las arterias de los pacientes con diabetes, un aumento de la agregación plaquetar, un aumento de la permeabilidad vascular y un trastorno de la función nerviosa, todo ello es capaz de facilitar la aparición de las complicaciones tardías de la diabetes<sup>185</sup>.

1.5.4.8. ERECCIÓN PENEANA. El NO se ha implicado como mediador de la erección peneana a través de las neuronas NANC, al comprobar que la erección provocada por estimulación eléctrica en el conejo era inhibida por la adición de N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina, N<sup>G</sup>-amino-L-arginina, oxilb y azul de metileno, y que los efectos de los análogos de la L-arginina eran revertidos tras la adición de L-arginina<sup>186</sup>. La aplicación de gliceril trinitrato, un donante de NO, comporta la erección en hombres impotentes<sup>58</sup>. Recientemente se ha comprobado como el sildenafil<sup>187</sup> (Viagra®), un inhibidor de la GMP-c fosfodiesterasa 5 (enzima encargada de catabolizar el GMP-c), logra una mejoría significativa al compararlo con el placebo, en pacientes con disfunción eréctil.

1.5.4.9. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO. El glutamato es capaz de estimular la síntesis de NO en las células del cerebelo al estimular los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), actuando como un mensajero<sup>72, 188</sup>. Así la formación de NO a partir de la L-arginina ha podido demostrarse en el sistema nervioso central<sup>189</sup>. Todo ello ha hecho que se haya relacionado al NO con la formación de los procesos de memoria. El papel hasta el momento

---

---

más importante del NO depende de la transmisión sensorial producida por las neuronas NANC, que forman parte del sistema cardiovascular, respiratorio, genitourinario y gastrointestinal<sup>163</sup>. También se ha relacionado el NO con los procesos de visión<sup>190</sup>, olfato<sup>191</sup> y dolor<sup>192, 193</sup>. También se sospecha su influencia en el vasospasmo de la hemorragia subaracnoidea, básicamente por el efecto inhibitor de la Hb en la síntesis de NO<sup>157</sup>. Además, en determinados modelos de isquemia se ha evidenciado un intenso estímulo de los receptores NMDA, que favorecen la síntesis de NO dando lugar a toxicidad. Así pues parece ser que es necesario un determinado nivel de NO para mantener una correcta actividad neuronal y cuando la síntesis de NO aumenta puede aparecer neurotoxicidad<sup>58</sup>.

1.5.4.10. SISTEMA INMUNOLÓGICO. La i-NOS está presente en las células del sistema retículo-endotelial, siendo la encargada de sintetizar NO cuando dichas células son estimuladas por las citoquinas y la endotoxina<sup>194, 195, 196</sup>. La producción del NO es un arma citotóxica defensiva de la inmunidad celular ante la infección de bacterias, hongos, parásitos y células tumorales<sup>194, 197</sup>. Los elevados niveles de nitritos y nitratos en la enfermedad del huésped contra el injerto o del injerto contra el huésped, se usan como marcadores de la aparición de dicha enfermedad cuando todavía no existen indicios clínicos. Ello sugiere que el NO puede ser un intermediario en dicha situación<sup>198</sup>. El NO inhibe la adhesión leucocitaria al endotelio vascular, su déficit puede dar lugar a la adhesión y migración leucocitarias características de los fenómenos de inflamación<sup>199</sup>. Un reciente estudio ha demostrado el potencial antiinflamatorio del NO *in vivo*<sup>200</sup>. En dicho estudio se administraba 18 ppm de NO inhalado durante cuatro días a un grupo de pacientes con SDRA y se evaluaba la expresión de  $\beta_2$ -integrinas CD11b/CD18, la producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y los niveles de IL-6 e IL-8 en el lavado broncoalveolar, comparándolo con pacientes con SDRA pero que no recibían NO inhalado. Se pudo observar como a los cuatro días, en el grupo tratado con la inhalación de NO había un descenso de la expresión de  $\beta_2$ -integrinas CD11b/CD18, de la producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y de los

---

---

niveles de IL-6 e IL-8, a diferencia del grupo no tratado. Ello confirma la capacidad del NO de atenuar la capacidad de oxidación y adhesión de los polimorfonucleares, así como la liberación de citoquinas.

1.5.4.11. OTROS. La elevación del c-GMP favorece la inhibición fisiológica de la proliferación de músculo liso<sup>201</sup>. Asimismo el NO es capaz de relajar musculatura lisa no vascular, como la tráquea y el fundus gástrico, aunque la relajación vascular es unas diez veces más potente que la traqueal<sup>202</sup>. Otros procesos en los que se ha relacionado su intervención son el síndrome de Eisenmenger, la fibrosis quística y el priapismo.

### 1.5.5. NO INHALADO.

Las indicaciones actuales del NO inhalado se fundamentan en sus propiedades de vasodilatador pulmonar selectivo:

1.5.5.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HTAP). El NO se ha mostrado eficaz para disminuir la HTAP de diverso origen, sin embargo no se ha objetivado descenso de la PAPM ni aumento de la PaO<sub>2</sub> en sujetos sanos<sup>203</sup>.

1.5.5.1.1. HTAP PRIMARIA. En 1988, Higenbottam fue el primero en administrar NO inhalado a la dosis de 40 ppm a pacientes con HTAP primaria, comprobando un descenso de la PAPM. A diferencia de la prostaciclina, el NO descendía las RVP sin modificar las RVS<sup>204</sup>. Esto datos fueron confirmados posteriormente al comparar el tratamiento con NO y con prostaciclina<sup>205</sup>.

1.5.5.1.2. HTAP DEL RECIÉN NACIDO. Roberts et al<sup>206</sup> y Kinsella et al<sup>207</sup> comprobaron la mejoría experimentada en la oxigenación en los recién nacidos con HTAP persistente, debido a la mejoría de las relaciones V/Q.

1.5.5.1.3. HTAP INDUCIDA. Zayek et al observaron una mejoría de la oxigenación, un descenso de RVP y un aumento de la supervivencia a las 24 horas en los corderos a los que se

---



---

les inducía HTAP tras nacer mediante ligadura del ductus y eran tratados con NO inhalado a 80 ppm durante 23 horas respecto de los que no eran tratados con NO inhalado<sup>208</sup>. En este mismo estudio no se objetivaron lesiones anátomo-patológicas derivadas del tratamiento con NO. Frostell y Fratacci realizaron varios estudios experimentales en ovejas, en los que comprobaron la capacidad de vasodilatador pulmonar selectivo del NO inhalado a dosis entre 40 y 180 ppm, al ser éste capaz de revertir la HTAP inducida por la hipoxia o por la producción de tromboxano secundaria a la reacción heparina-protamina<sup>209, 210</sup>. La inhalación de NO se ha mostrado efectiva para revertir la vasoconstricción pulmonar hipóxica inducida por la hipoxia en corderos<sup>160</sup>, ovejas<sup>211</sup>, perros<sup>212</sup> y humanos<sup>213</sup>.

Con el fin de descender o limitar la Paw en pacientes con SDRA se aplica la técnica de la hipercapnia permisiva. Ello induce a un aumento de la PAPM y del IRVP que puede comprometer la función ventricular derecha de estos pacientes<sup>214</sup>. Es por ello que con el objeto de estudiar la capacidad del NO inhalado de revertir el aumento del IRVP inducido por la hipercapnia permisiva, Puybasset et al<sup>215</sup> estudiaron 11 pacientes con SDRA a los que administraron 2 ppm de NO inhalado durante la ventilación mecánica normo e hipercápnica. Pudieron observar como la inhalación de NO en hipercapnia era capaz de descender la PAPM y el IRVP hasta valores cercanos a los obtenidos durante la ventilación en normocapnia. La mejoría de la oxigenación y la disminución del espacio muerto se dio por igual durante la normo y la hipercapnia, pero el descenso del *shunt* sólo existió en situación de normocapnia. Según los autores esto era debido probablemente al aumento del flujo sanguíneo que recibe el pulmón tanto en zonas bien como mal ventiladas<sup>215</sup>.

1.5.5.1.4. HTAP CRÓNICA. En los pacientes con HTAP crónica existe un defecto en la vasodilatación dependiente del endotelio<sup>177, 213</sup>, de hecho se ha podido objetivar una menor cantidad de e-NOS<sup>178</sup>. Ello puede provocar que los efectos del NO en estos pacientes sean de inicio más lento<sup>216</sup>. Incluso se ha podido ver como en los pacientes con EPOC y con HTAP

---

crónica, la PAPM disminuye tras la inhalación de NO, aunque no se produce mejoría en la oxigenación. Ello parece ser atribuible a la escasa de influencia del NO en las relaciones V/Q de estos pacientes, únicamente se objetivó un aumento de la ventilación en las unidades con una relación V/Q elevada<sup>209, 216</sup>. En el trabajo de Barberá et al<sup>217</sup> se evidencia como aquellos pacientes con EPOC que presentan hipoxemia predominantemente originada por un desequilibrio de las relaciones V/Q pueden presentar un deterioro de la oxigenación tras la inhalación de 40 ppm de NO, a diferencia de aquellos pacientes en los que el origen de la hipoxemia es debido a un aumento del *shunt* intrapulmonar (SDRA). El mecanismo que favorecería dicho deterioro sería la inhibición de la vasoconstricción hipóxica que mantiene las mejores relaciones V/Q posibles en dichos pacientes con EPOC. Asimismo Blanch et al<sup>218</sup> atribuyen la respuesta o falta de respuesta al NO en pacientes EPOC a la enfermedad de base que desencadena la hipoxemia. Los autores sugieren que cuando el NO alcanza predominantemente zonas bien ventiladas se obtendría una mejoría de la oxigenación, mientras que cuando el NO alcanza predominantemente zonas con V/Q bajo lo que aparecería es un deterioro de la oxigenación como consecuencia de la liberación de la vasoconstricción hipóxica. Cuando el NO alcanza por igual unas zonas y otras se puede llegar a un equilibrio que compense la mejoría de unas zonas con el deterioro de las otras, dando lugar a una ausencia de cambios en la oxigenación. En pacientes con HTAP crónica inducida por valvulopatía mitral, la inhalación de NO de 40 ppm de NO consiguió descender un 10 % los valores de PAPM y un 22 % las RVP sin modificar PCP ni RVS<sup>219, 220</sup>, incluso se ha utilizado como puente a la espera de un trasplante cardio-pulmonar<sup>221</sup>.

### 1.5.5.2. SDRA.

1.5.5.2.1. ESTUDIOS INICIALES. Rossaint et al fueron los primeros en administrar NO inhalado a pacientes con SDRA<sup>222</sup>. En su estudio la inhalación de 18-36 ppm de NO mejoró la

---

oxigenación hasta el punto de poder descender la  $FiO_2$ , disminuyó la PAPM y las RVP, sin modificar la PAM, PCP, PVC, Fc, GC ni RVS. La mejoría en la oxigenación era debida a la redistribución de flujo desde las áreas poco o mal ventiladas hacia aquellas bien ventiladas comportando una mejoría de las relaciones V/Q y disminuyendo el *shunt*, a diferencia de los efectos producidos por la prostaciclina endovenosa que si bien conseguían una vasodilatación arterial pulmonar, aumentaba el *shunt*, disminuía la tensión arterial y empeoraba la oxigenación. Desde entonces son múltiples los estudios que han mostrado una mejoría en la oxigenación en los pacientes con SDRA<sup>185, 215, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229</sup>.

1.5.5.2. ESTUDIOS PARA AJUSTAR DE FORMA ÓPTIMA LA DOSIS DE NO. Existen una serie de trabajos en los que se estudia la respuesta a diversas dosis con la idea de encontrar la dosis óptima con escaso o ningún riesgo de toxicidad. Gerlach et al comprobaron como la mejoría en la oxigenación, definida como un incremento en el 30 % de la  $PaO_2/FiO_2$  basal, se conseguía con dosis que oscilaban 60-230 ppb. El hecho de que en la atmósfera la concentración de NO es de 2-130 ppb y de que el NO exhalado en humanos oscila las 10-250 ppb, llevó a postular a estos autores la posibilidad que la ventilación mecánica podía ser un mecanismo que impedía la autoinhalación de NO<sup>230</sup> dada la pureza de los gases<sup>223</sup>. Los mismos autores diseñaron un estudio para intentar obtener la dosis adecuada de NO a administrar para obtener la máxima respuesta con el menor riesgo. Observaron por un lado que la máxima respuesta en términos de oxigenación se producía entre 1 y 10 ppm, mientras que al exceder de 100 ppm se producía un empeoramiento en la oxigenación atribuible al deterioro de las relaciones V/Q, probablemente inducido por el acceso del NO administrado a zonas poco ventiladas. Por otro lado observaron que el descenso de PAM era continuo y dosis-dependiente. Así pues pudieron demostrar como el efecto dosis-respuesta óptimo para la oxigenación y para la PAM seguían diferentes patrones<sup>226</sup>. Puybasset et al<sup>225</sup> mostraron resultados parecidos en su estudio de dosis-respuesta, sugiriendo que la  $SvO_2$  podría ser un

---

---

parámetro adecuado para optimizar la dosis de NO inhalado, ya que ésta aumenta de forma progresiva al aumentar la dosis de NO inhalado, hasta un punto en el que se obtiene un *plateau* de SvO<sub>2</sub> a pesar de seguir aumentando la dosis de NO. Es al llegar a ese *plateau* que los autores consideran que se ha alcanzado la dosis óptima de NO<sup>225</sup>. A diferencia de otros estudios observaron un descenso de la PaCO<sub>2</sub> atribuible al descenso del espacio muerto<sup>225</sup>.

1.5.5.2.3. RESPUESTA VS NO RESPUESTA. Ricou et al fue la primera en referir la existencia de pacientes con SDRA que no respondían al NO<sup>231</sup>. En diversos artículos se hace referencia a la existencia de unos pacientes que responden de forma favorable (respuesta favorable = RF) y otros que no responden de forma favorable (respuesta no favorable = RNF) a la inhalación de NO<sup>232</sup>. Wysocki et al<sup>224</sup> estudiaron 17 pacientes con SDRA y definieron como "RF" aquel paciente que presentaba una mejoría en la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de más de 10 mmHg después de la inhalación de 5-10 ppm de NO. Observaron 7 "RF" (41 %) y 10 "RNF" (59 %). Todos ellos presentaban un SDRA severo originado por neumonía o asociado a sepsis, ventilados con PEEP por encima de 5 cmH<sub>2</sub>O. La supervivencia fue del 35 %. Al comparar la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, Qs/Qt, PAPM, IRVP, LIS y PaCO<sub>2</sub> entre "RF" y "RNF" no hallaron diferencias estadísticamente significativas. Bigatello et al<sup>233</sup> estudiaron 13 pacientes con SDRA y consideraron como "RF" aquellos que incrementaban su PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al menos un 20 % tras la inhalación de NO, observaron 6 "RF" (43 %) y 8 "RNF" (57 %). El nivel de PEEP fue superior a 5 cmH<sub>2</sub>O, la dosis utilizada fue de 20 ppm, la etiología predominantemente cancerosa y postoperatoria, y sólo un 32 % sobrevivió. La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> basal del grupo de respuesta fue de 108 mmHg mientras que la del grupo no respuesta fue de 140 mmHg. Gerlach et al<sup>223</sup> estudiaron 3 pacientes que presentaron un incremento en la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> superior al 30 % (100 % respuesta) tras la inhalación de NO a dosis inferiores a 1 ppm. Puybasset et al<sup>229</sup> estudiaron 21 pacientes con IRA grave y definió a los "RF" en función de los cambios experimentados en la PAPM, IRVP y Qs/Qt (descenso de PAPM, IRVP y Qs/Qt).

---

---

Observaron 17 "RF" (81 %) y 4 "RNF" (19 %). Levy et al<sup>234</sup> encontraron 28/30 pacientes "RF", considerando como "RNF" aquel que no aumentaba como mínimo un 20 % la  $PaO_2/FiO_2$ . Aunque el tipo de pacientes es diferente, los criterios de selección son diferentes y el tratamiento con drogas inotrópicas era también diferente en estos estudios, parece claro que no todos los pacientes con SDRA responden de la misma manera a la inhalación de NO en términos de mejoría de la oxigenación o descenso de PAPM. Las razones de ello no están del todo aclaradas, y algunos artículos sugieren que los cambios a nivel de la hemodinámica pulmonar pueden predecir la respuesta al NO, así los "RF" serían aquellos pacientes con una mayor HTAP debido principalmente a la vasoconstricción reversible y los "RNF" aquellos que presentarían una HTAP básicamente relacionada con un aumento del flujo sanguíneo pulmonar o daño estructural en la vasculatura pulmonar. Otros datos sugieren que el reclutamiento alveolar inducido por la PEEP induciría una mayor respuesta al NO inhalado<sup>229</sup>. Otros apuntan a que el hecho de ser o no "RF" está en función del nivel de la enzima guanilciclase, visto el aumento del c-GMP producido tras la inhalación de NO<sup>232, 235, 236</sup>. Un aumento de la c-GMP fosfodiesterasa también ha sido postulado como causante de la falta de respuesta al NO, dado el aumento de la degradación del c-GMP a GMP y con ello evitando la relajación del músculo liso<sup>96</sup>.

1.5.5.2.4. NO INHALADO COMBINADO CON OTROS TRATAMIENTOS. Wysocki et al<sup>224</sup> objetivaron un efecto aditivo entre la inhalación de 10 ppm de NO y la infusión de bismesilato de almitrina, el cual actúa como vasoconstrictor de los capilares pulmonares de las áreas mal o no ventiladas, incrementando la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Gallart et al<sup>237</sup> obtuvieron una mejoría significativa de la oxigenación con 5 ppm de NO y con almitrina endovenosa por separado. La combinación de ambos mostró un incremento superior en la oxigenación que cada uno por separado. El papel de la almitrina como coadyuvante debe, todavía, ser determinado con precisión. Rovira et al estudiaron el efecto de 60 ppm de NO

---

---

inhhalado en ovejas en las que se indujo un ALI por lavado broncoalveolar. Tras la administración de NO, observaron como la administración de L-NAME provocaba un incremento de la PAM, PAPM, RVS, RVP, índice de trabajo del ventrículo izquierdo (RVWSI), un descenso de la frecuencia cardíaca (Fc), PvO<sub>2</sub> y DO<sub>2</sub>, sin presentar cambios la PCP, PVC, Paw, pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) y Qs/Qt. Tras la administración del NO inhalado objetivaron un ascenso de Fc, PaO<sub>2</sub>, PvO<sub>2</sub> y DO<sub>2</sub>, un descenso de PAPM, RVP, RVSWI, Qs/Qt, sin cambios en PAM, PCP, PVC, RVS, Paw, pH, PaCO<sub>2</sub> y VO<sub>2</sub>. Asimismo los niveles de c-GMP aumentaron tras 1 minuto de la administración del NO y volvieron a descender unos 10 minutos tras su supresión. Así pues la administración combinada de L-NAME y NO inhalado no potencia los efectos en la oxigenación, seguramente debido a que L-NAME no actúa a nivel de la vasoconstricción pulmonar hipóxica<sup>235</sup>. A nivel experimental se ha propuesto la combinación de NO inhalado con la administración de zaprinast, que es un inhibidor de la c-GMP fosfodiesterasa. Se ha podido ver un efecto sinérgico sobre el efecto del NO inhalado, permitiendo incluso un descenso de la dosis de NO<sup>96</sup>. Al comparar el efecto de la acetilcolina endovenosa con la inhalación de 40 ppm de NO, la acetilcolina presentó efectos a nivel sistémico descendiendo las RVS, mientras que el NO no lo hacía<sup>238</sup>. Al comparar los efectos de la inhalación de 20 ppm de NO con la administración de prostaciclina aerosolizada en el SDRA no se objetivaron cambios en cuanto al intercambio de gases ni en la hemodinámica, presentando ambos tratamientos efectos muy similares<sup>239</sup>.

1.5.5.2.5. EFECTO REBOTE. Son diversos los autores que han revelado la existencia en algunos casos de efecto rebote en la oxigenación y en la PAPM tras la supresión de NO<sup>223, 233, 240, 241</sup>. Ello ha sido atribuido a que el NO exógeno inhibe la e-NOS<sup>223, 230</sup> o aumenta la actividad de la c-GMP fosfodiesterasa<sup>232</sup>, obligando en algunos casos al weaning de la inhalación de

---

---

NO<sup>223, 232</sup>. No parece que el NO provoque taquifilaxia<sup>222</sup>. Hay casos descritos de dependencia de NO que han obligado incluso a diseñar técnicas para el transporte de estos pacientes<sup>241, 242</sup>.

1.5.5.3. NO Y CORAZÓN. La HTAP es el principal mecanismo implicado en la disfunción ventricular derecha que se observa en el SDRA. La HTAP aguda del SDRA puede deberse a la vasoconstricción pulmonar hipóxica, la liberación de mediadores por la endotoxina, la trombosis de capilares pulmonares y a la pérdida de volumen pulmonar<sup>243</sup>. La inhalación de NO es capaz de revertir la vasoconstricción pulmonar hipóxica, disminuir la PAPM y con ello las IRVP, lo cual condiciona un descenso en la postcarga del ventrículo derecho con la consiguiente mejoría de la disfunción ventricular, evaluada mediante la fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD)<sup>244, 245, 246, 247, 248, 249</sup>. Fierobe et al<sup>249</sup> observaron un descenso en la PCP, dato todavía no descrito, que fue atribuido al efecto de ocupación del ventrículo derecho sobre el ventrículo izquierdo dentro de la cavidad pericárdica en situación basal y que tras la inhalación de NO se produce una mejoría en la función diastólica al disminuir la postcarga del ventrículo derecho. El aumento de la FEVD no parece relacionarse con un aumento del IC<sup>248</sup>. El nivel del incremento de la FEVD parece estar relacionado con el nivel de disfunción ventricular derecha, el nivel de IRVP y la dosis de NO inhalado<sup>248</sup>.

La inhalación de 80 ppm de NO durante 10 minutos en pacientes con insuficiencia cardíaca *New York Heart Association* (NYHA) grado III y IV mostró un descenso de la PAPM asociado a un aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, un descenso del índice de volumen sistólico (IVS) y del GC<sup>250</sup>. Cuánto mayor era el efecto vasodilatador del NO tanto peor era el efecto sobre las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. La inhalación de NO ha sido utilizada recientemente con la finalidad de identificar pacientes candidatos a trasplante cardíaco<sup>251</sup>. Un trabajo de Galbusera y colaboradores<sup>252</sup>

---

---

realizado en pacientes en lista de espera de trasplante cardíaco, muestra que estos enfermos presentaron un incremento significativo de la PCP tras la inhalación de 3 ppm de NO durante 30 minutos sin que se observaran cambios en el GC. En estos mismos pacientes, la administración de nitroprusiato sódico disminuyó la PCP, las RVS y aumentó el GC de forma significativa. Todo ello parece indicar que es el grado de afectación de la función ventricular izquierda la que marcaría los cambios hemodinámicos. Así, aquellos pacientes con una función cardíaca relativamente compensada y conservada no presentarían cambios en el GC, aunque se podrían observar cambios marginales en la PCP. Aquellos otros pacientes con una fracción de eyección baja o descompensados, podrían presentar con la inhalación de NO y gracias al descenso de la postcarga del ventrículo derecho, un mayor aporte al ventrículo izquierdo, aumentando las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, lo que favorecería el fracaso ventricular izquierdo con un descenso del GC. Por lo tanto administrar NO inhalado a un paciente con mala función cardíaca de base o bien que en esos momentos está descompensado, puede comportar un empeoramiento de la función cardíaca e incluso la aparición de edema agudo de pulmón<sup>253</sup>. Sin embargo, el descenso de la postcarga del ventrículo derecho, ha hecho que el NO se haya utilizado con éxito para en el fallo derecho en el postoperatorio inmediato del trasplante cardíaco<sup>254</sup>.

1.5.5.4. OTRAS APLICACIONES. Se han descrito efectos beneficiosos del NO, descendiendo la PAPM y mejorando la oxigenación en pacientes con fibrosis pulmonar terminal<sup>255</sup>, en la ventilación mecánica de un solo pulmón<sup>203</sup>, en el tromboembolismo pulmonar<sup>256</sup>, en el edema pulmonar de las alturas<sup>257</sup>, en el cierre funcional del foramen oval permeable<sup>258</sup>, en el SDRA originado por la intoxicación por paraquat, en el tratamiento de la HTAP aparecida en un SDRA post-neumonectomía y fallo ventricular derecho<sup>242</sup> y como tratamiento a la HTAP a la espera de un trasplante de corazón-pulmón<sup>221</sup>.

---



---

1.5.5.5. ADMINISTRACIÓN DE NO<sup>259, 260, 261</sup>. El NO es un gas producido químicamente gracias a la reacción entre el nitrito sódico y el ácido sulfúrico. En la actualidad este gas no posee la licencia de fármaco en ningún país del mundo, aunque en Francia su uso está autorizado, para indicaciones precisas, entre ellas el SDRA. Habitualmente se almacena con nitrógeno en bombonas que contienen entre 4000 y 8000 litros de gas comprimido a más de 100 atmósferas de presión. La concentración de NO es variable entre 200 y 1000 ppm habitualmente. Las empresas distribuidoras deben poseer la licencia para el uso médico. La administración de NO se realiza mediante manoreductores o caudalímetros de precisión para el uso en pacientes. Se ha descrito la administración mediante mascarilla, transtraqueal e intranasal durante la respiración espontánea<sup>262, 221</sup>.

#### 1.5.5.5.1. LUGAR DE ADMINISTRACIÓN.

1.5.5.5.1.1. A LA ENTRADA DEL RESPIRADOR. Mediante prototipos de respirador (Siemens Servo 900C o Puritan Bennett 7200) o un mezclador situado antes del respirador se puede conseguir una mezcla de NO y O<sub>2</sub>, siendo de este modo mucho más homogénea la dosis de NO administrada. Sin embargo este tipo de administración tiene el inconveniente de un mayor tiempo de contacto del NO con el O<sub>2</sub>, dando lugar por tanto a una mayor cantidad de NO<sub>2</sub>.

1.5.5.5.1.2. EN LA RAMA INSPIRATORIA. Ello favorece el acúmulo del NO en el interior de la tubuladura de la rama inspiratoria que se mezcla con el gas proveniente del respirador, consiguiendo una mezcla relativamente homogénea. El NO queda acumulado en la rama inspiratoria durante la espiración y pasa a la vía aérea en la siguiente inspiración. Es aplicable a cualquier tipo de respirador, económico, aunque recientemente ha sido criticada por la oscilación de la dosis de NO. La formación de NO<sub>2</sub> es inferior a la anterior dado el menor tiempo de exposición con el O<sub>2</sub>. Es la forma más utilizada en la actualidad de administración de NO. Para el cálculo de la dosis se aplicará:

---

$$V_{mezcla} = VE / [(NO_{bombona} / NO_{insp}) - 1]$$

De donde:

*NO bombona* es la concentración de NO en ppm de la bombona, *V mezcla* representa el flujo proporcionado por el caudalímetro de la bombona (expresado en ml/s), *VE* es el volumen minuto (ml/s) y *NO insp* es la concentración de NO deseada en ppm.

1.5.5.1.3. ENTRE LA PIEZA EN "Y" Y EL TUBO ENDOTRAQUEAL. En este caso la administración del NO se realiza entre la "Y" y el tubo endotraqueal. Ello hace que la dosis administrada consiga la mezcla con el gas proveniente del respirador principalmente en la vía aérea, reduciendo al máximo el tiempo de contacto del NO con el O<sub>2</sub> y con ello reduciendo la cantidad de NO<sub>2</sub>. El NO contenido en el tubo endotraqueal durante la espiración es eliminado por la rama espiratoria. Para el cálculo de la dosis administrada habrá que tener en cuenta el tiempo inspiratorio a diferencia del método anterior.

$$[(NO_{bombona}) \cdot V_{mezcla} \cdot Ti] / (V_T + Vol_{mezcla}) = ppm$$

De donde:

*NO bombona* es la concentración de NO en ppm en la bombona, *V mezcla* es el flujo proporcionado por el caudalímetro de la bombona (expresado en ml/s), *Ti* es el tiempo inspiratorio (expresado en s), *V<sub>T</sub>* es el volumen *tidal* (expresado en ml) y *Vol mezcla* es el volumen de gas procedente de la bombona (*V mezcla* · *Ti*)

1.5.5.1.4. INYECCIÓN DE NO SINCRONIZADA. Otra forma de administrar el NO es de forma discontinua, mediante un nebulizador sincronizado con la fase inspiratoria del ventilador, ello permite esencialmente un ahorro de NO y menor contaminación ambiental. Este método puede utilizarse para administrarlo en la rama inspiratoria o en la "Y".

---

1.5.5.5.1.5. RESPIRACIÓN ESPONTÁNEA. Es más utilizado en pediatría y se basa en administrar el flujo de NO al flujo de oxígeno que respira el paciente para situaciones de ventilación espontánea, con el inconveniente del cálculo de la dosis que es casi imposible al variar el  $V_T$  y la frecuencia respiratoria.

1.5.5.5.2. MONITORIZACIÓN. La administración de NO exige el uso de aparatos que monitoricen de forma continua la dosis administrada. Ello se puede realizar de tres formas diferentes:

1.5.5.5.2.1. ANALIZADORES DE QUIMIOLUMINISCENCIA. El analizador está compuesto de una bomba que toma parte del gas administrado al paciente. En dicha muestra de gas el NO reacciona con el ozono liberando una cantidad de fotones que son detectados por un fotomultiplicador. La cantidad de fotones producidos es directamente proporcional a la cantidad de NO de la muestra de gas. Mediante molibdeno o trióxido de cromo es posible la conversión del  $\text{NO}_2$  en NO, lo cual sirve para analizar la concentración de  $\text{NO}_2$ . Poseen un tiempo de respuesta muy corto (1.5-30 segundos). La ventaja de estos aparatos es su precisión que llega a 1 parte en  $10^9 = \text{ppb}$ , pero el inconveniente es su elevado precio.

1.5.5.5.2.2. ANALIZADORES DE CÉLULA ELECTROQUÍMICA. Contienen una sonda con tres electrodos sumergidos en una solución electrolítica de ácido. Existe un voltaje constante entre dos de los electrodos mientras el tercero sirve de potencióstato. El voltaje elegido es el producido por la reacción  $\text{NO} + \text{H}^+ + 2\text{e}^- \leftrightarrow \text{NO} + \text{H}_2\text{O}$ . La cantidad de corriente generada es directamente proporcional a la cantidad de NO de la muestra analizada. También los hay que detectan el voltaje generado al oxidar NO a ácido nítrico. La sensibilidad de estos aparatos oscila entre 0.1-1 ppm y las células para  $\text{NO}_2$  también pueden ser adaptadas. Existe interferencia de las células electroquímicas de NO con el  $\text{NO}_2$ , pudiendo provocar una lectura de NO un 30 % superior. Su coste es mucho más reducido.

---

---

1.5.5.2.3. ANALIZADORES DE NO POR ABSORCIÓN DE RAYOS INFRARROJOS. Se basan en la detección de rayos infrarrojos, son poco precisos y no utilizados en la práctica clínica habitual.

1.5.5.2.4. OTROS. La producción de metaHb tras la inhalación de NO obliga a su control mediante co-oxímetros. Menos usado es el control de los nitritos y nitratos en sangre y orina.

## 1.5.6. TOXICIDAD

La toxicidad del NO puede venir dada por el propio NO, por sus derivados como el anión peroxinitrito, el dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ ) o los ácidos nitroso ( $\text{HNO}_2$ ) y nítrico ( $\text{HNO}_3$ ), y la formación de metahemoglobina.

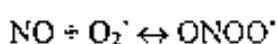
1.5.6.1. TOXICIDAD POR NO. Dado que el NO es capaz de provocar la desaminación del DNA, es una sustancia potencialmente mutágena<sup>263, 264, 265, 266</sup>. Las dosis de NO consideradas letales a corto plazo (15-50 minutos) en perros se estiman en cerca de las 20000 ppm<sup>267</sup>. La muerte en este caso se producía por edema agudo de pulmón no cardiogénico, acidosis respiratoria y metabólica y por los elevados niveles de metahemoglobina en sangre. Sin embargo, hay que decir que a las dosis habitualmente utilizadas en la práctica clínica no se han demostrado efectos tóxicos. Así la inhalación de 10 ppm durante 6 meses o de 2 ppm durante 2 años en ratas no mostró cambios a nivel histológico pulmonar<sup>268, 269</sup>. Tampoco se observaron cambios en el aspecto histológico del pulmón de ratas a las que se les administraron 43 ppm de NO inhalado durante 6 días<sup>270</sup>. En otro estudio con un período de administración más largo, concretamente 20 ppm durante seis semanas la anatomía patológica del pulmón de las ratas mostró pequeñas lesiones de tipo enfisematoso<sup>271</sup>. En la actualidad la Administración para la Seguridad y la Salud en el Trabajo Americana (OSHA) recomienda una exposición máxima al NO de 25 ppm durante 8 horas al día<sup>272</sup>. Un paciente con HTAP pendiente de un trasplante de corazón y pulmón que recibió una dosis media de NO de 50 ppm durante 68 días no

---

presentó alteraciones de tipo morfológico en el análisis anátomo-patológico de los pulmones<sup>221</sup>.

Recientemente se ha relacionado la inhalación de NO con la lesión de la motoneurona en un caso de enolismo crónico, situación en la que al igual que en la isquemia cerebral y la epilepsia existe una sobreregulación del receptor NMDA<sup>273</sup>.

1.5.6.2. TOXICIDAD POR EL ANIÓN PEROXINITRITO. La unión del NO al anión superóxido es capaz de formar el anión peroxinitrito<sup>274, 275</sup>.



El anión peroxinitrito posee un gran poder oxidante, siendo capaz de provocar la peroxidación lipídica de las membranas celulares<sup>274, 276</sup> y cambios estructurales en el surfactante<sup>277</sup>. Recientemente se ha relacionado la producción de ONOO<sup>-</sup> con la patogénesis de la lesión pulmonar aguda<sup>278</sup>. El ONOO<sup>-</sup> es capaz de provocar hiperreactividad no específica in vitro, asociada a daño epitelial y a la destrucción y/o activación de los eosinófilos<sup>279</sup>.

1.5.6.3. TOXICIDAD POR NO<sub>2</sub>. El NO<sub>2</sub> es un tóxico generado de la combustión y por lo tanto forma parte del aire de las zonas industrializadas. De hecho, las concentraciones de NO<sub>2</sub> alcanzadas en el interior de viviendas con calefacción por combustión pueden llegar a 2 ppm<sup>280</sup>. La combustión del cigarrillo da lugar a NO y NO<sub>2</sub><sup>281, 282</sup>. Dada su escasa solubilidad se acostumbra a depositar en los espacios aéreos periféricos<sup>283</sup>, siendo la zona que con mayor frecuencia suele lesionar la comprendida entre el bronquiolo terminal y el alveolo<sup>284, 285</sup>.

La cantidad de NO<sub>2</sub> formado a partir del contacto del NO con el O<sub>2</sub> depende del tiempo de contacto entre ambos (t), la FiO<sub>2</sub>, la concentración de NO y de una constante (k)<sup>286</sup>:

$$[\text{NO}_2] = k \cdot t \cdot [\text{FiO}_2] \cdot [\text{NO}]^2.$$

Los efectos del NO<sub>2</sub> pueden dividirse según el tiempo de exposición en agudos y crónicos:

---

#### 1.5.6.3.1. AGUDOS.

1.5.6.3.1.1. ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA ALVEOLO-CAPILAR. El NO<sub>2</sub> es capaz de provocar lesión pulmonar aguda, aumentando la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar como se ha podido observar en diversos estudios de experimentación animal<sup>287, 288, 289</sup>. En humanos y tras inhalar 2.25 ppm de NO<sub>2</sub> se pudo objetivar una respuesta inflamatoria en el lavado broncoalveolar, basados en un aumento de los linfocitos a partir de la inhalación de 4 ppm y de los mastocitos a partir de 2.25 ppm, aunque no se observaron cambios atribuibles a nivel de la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar<sup>290</sup>. Los resultados de este trabajo cuestionan las recomendaciones de la Administración para la Seguridad y la Salud en el Trabajo Americana, ya que según la OSHA son tolerables inhalaciones de 5 ppm de NO<sub>2</sub> durante 8 horas al día<sup>272</sup>.

1.5.6.3.1.2. HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL. La inhalación de 0.3 ppm de NO<sub>2</sub> por parte de sujetos asmáticos puede potenciar el broncoespasmo inducido por el ejercicio<sup>291</sup>. A dosis de 1.5 ppm durante 3 horas también se ha podido apreciar un aumento de la reactividad bronquial en sujetos voluntarios sanos, con disminución de la capacidad vital forzada (CVF) y del volumen espirado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>)<sup>292</sup>.

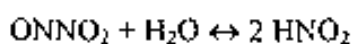
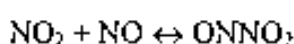
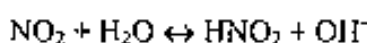
1.5.6.3.1.3. INFECCIONES VÍRICAS DEL TRACTO RESPIRATORIO BAJO. Se ha podido comprobar como tras efectuar una inoculación con bajo poder infectante de citomegalovirus en ratones a los que se les sometía a la exposición de 5 ppm de NO<sub>2</sub>, éstos desarrollaban la infección a diferencia de los no expuestos, que requerían 100 veces más inóculo antes de desarrollar la infección. Ello hace pensar que la exposición a NO<sub>2</sub> puede aumentar la predisposición a sufrir enfermedades de tipo vírico<sup>293</sup>. Existe un estudio que ha demostrado un descenso de la actividad de la glutatión peroxidasa a las 24 horas de la exposición de 2.3 ppm durante 5 horas<sup>294</sup>. También se ha podido comprobar como la producción de NO<sub>2</sub> durante la ventilación

---

mecánica es superior con un ventilador Servo 900C que con un Puritan-Bennett 7200ac debido al mayor tiempo de residencia del gas<sup>286</sup>.

1.5.6.3.2. CRÓNICO. Existen escasos estudios alguno de ellos sugiere que puede provocar lesiones de tipo enfisematoso<sup>295</sup>.

1.5.6.4. TOXICIDAD DERIVADA DE LOS ÁCIDOS DE NITRÓGENO. La formación del ácido nitroso (HNO<sub>2</sub>) se puede dar directamente del proceso de combustión o de la unión del NO<sub>2</sub> con el agua<sup>59</sup>:



Se ha podido observar como la exposición durante 3.5 horas a dosis entre 77 y 395 ppb de HNO<sub>2</sub>, se produce un aumento de las células escamosas del lagrimeo dosis-dependiente y un descenso del 10 % de la conductancia, sin cambios significativos en la espirometría<sup>296</sup>.

1.5.6.5. METAHEMOGLOBINA. La metahemoglobina (metaHb) fue descubierta por primera vez por Hermann<sup>297</sup> en 1865. El NO se une a la hemoglobina<sup>267</sup> con una afinidad unas 1500 veces superior al CO<sup>298</sup>. Existen otras sustancias capaces de producir metaHb como la benzocaina<sup>299</sup>, la prilocaína<sup>300</sup>, nitratos<sup>301</sup>, nitritos<sup>302, 303</sup>, metoclopramida<sup>304</sup> y la dapsona<sup>305</sup>.

La mayoría de la metaHb (entre un 67 y un 95 %) se convierte de nuevo en Hb gracias a la acción de la NADH metaHb reductasa. También pueden convertir la MetaHb en Hb la NADPH deshidrogenasa, ácido ascórbico y el glutatión reducido<sup>306</sup>, aunque estos tres últimos mecanismos no son capaces por si solos de mantener unos niveles normales de metaHb. Los valores normales de metaHb en sujetos sanos adultos suelen ser inferiores al 1 %, sin embargo en pacientes con déficit de la NADH metaHb reductasa se producen las

---

metahemoglobinemias congénitas, pudiendo vivir con cifras que van del 10 al 20 %<sup>307</sup>, incluso hay casos de supervivencia con metaHb del 81 %<sup>308</sup>, aunque por encima del 70 % son mortales.

La metaHb no es tóxica por sí misma sino que provoca un descenso del  $\text{CaO}_2$  y con ello del  $\text{DO}_2$ <sup>306</sup>. El estudio que en 1967 realizó Greenbaum ya afirmaba que la muerte de los perros expuestos a dosis de 1000, 5000 y 20000 ppm de NO y  $\text{NO}_2$  no era debida a la metaHb, pues algunos de los perros fallecieron con niveles aparentemente normales entre el 3 y 5 %<sup>267</sup>, atribuyendo las causas de la muerte a la acidosis metabólica y respiratoria, aumento de las resistencias de la vía aérea (hipoventilación, hipercapnia y acidosis), al edema pulmonar (hipoxia), a la metaHb (disminución del  $\text{CaO}_2$ , hipoxia) y la hipotensión (hipoperfusión, hipoxia)<sup>267</sup>.

Existen diversas publicaciones que muestran los bajos niveles de metaHb a pesar de dosis elevadas de NO<sup>206, 209, 210, 213, 215, 219, 220, 222, 225, 227, 233, 238, 239</sup>. Así pues el nivel de metaHb parece estar en relación con la concentración de NO inhalada y el tiempo de dicha inhalación<sup>316</sup>. En sujetos voluntarios sanos la inhalación de 128 ppm durante más de tres horas indujo unos niveles de metaHb de entre 3.5 y 4 %<sup>306</sup>.

Valores por debajo del 15 % pueden ser considerados como no tóxicos<sup>309</sup>. Estos valores no son extrapolables a los recién nacidos, ya que en estos existen niveles más bajos de NADH metaHb reductasa<sup>310</sup>. El tratamiento de la metahemoglobinemia es el azul de metileno.

---



# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

---

## 2. HIPÓTESIS y OBJETIVOS.

El NO es una molécula de bajo peso molecular, capaz de difundir de forma pasiva a través de las membranas celulares. El NO administrado de forma inhalada difunde rápidamente desde el alveolo hasta el capilar pulmonar, donde pone en marcha la enzima guanilciclase. Esta enzima desencadena una relajación del músculo liso de los vasos pulmonares que se traduce en una vasodilatación del territorio pulmonar. El NO posee una vida muy corta, ya que se inactiva al unirse a la hemoglobina para formar metahemoglobina. Es esta corta vida lo que le confiere su principal propiedad cuando se administra de forma inhalada, la vasodilatación selectiva del territorio pulmonar. La llegada del NO inhalado a zonas bien ventiladas en los pacientes con ALI/SDRA puede provocar una redistribución del flujo sanguíneo desde zonas mal ventiladas hacia las zonas bien ventiladas, mejorando con ello las relaciones V/Q. Si ello es así las hipótesis de esta tesis serán:

1. La inhalación de NO provocará un incremento de la oxigenación debido al descenso del *shunt* intrapulmonar y a un descenso de la PAPM en pacientes con IRA grave. El descenso del *shunt* es debido a que el NO inhalado únicamente puede ejercer el efecto vasodilatador en aquellas zonas ventiladas, y con ello desplazará la sangre desde los capilares de los alveolos mal ventilados hacia los capilares de los alveolos bien ventilados. La PAPM disminuirá a consecuencia de la vasodilatación arterial pulmonar.

2. Dado que los pacientes con SDRA pueden desarrollar una disfunción del ventrículo derecho, la inhalación de NO gracias a su poder vasodilatador pulmonar, debe disminuir la postcarga del ventrículo derecho y mejorar con ello la fracción de eyección del ventrículo derecho.

---

---

3. Dado que existen pacientes con SDRA que no mejoran su oxigenación tras la inhalación de NO y que la mayoría de los pacientes con IRA grave presentan una mejoría de la oxigenación con la aplicación de PEEP, el hecho de emplear el nivel de PEEP en función de las curvas P-V facilitará la respuesta favorable al NO inhalado.

4. Dado que en los estados de sepsis existe una situación hemodinámica hiperdinámica, probablemente mediada por la producción endógena masiva de NO, es concebible que los pacientes con cuadros sépticos respondan débilmente a la inhalación de NO.

# PACIENTES Y MÉTODOS

---

---

### 3. PACIENTES Y MÉTODOS.

#### 3.1. PACIENTES.

Se estudiaron de forma prospectiva, entre febrero de 1994 y febrero de 1996, 49 pacientes adultos afectados de IRA grave, 40 con SDRA y 9 con ALI, ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Los criterios de inclusión en el estudio fueron: pacientes afectados de SDRA o ALI según los criterios de la Conferencia de Consenso<sup>10</sup>. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital. En todos los pacientes se obtuvo el consentimiento informado y firmado por los familiares. Se calculó a su ingreso, el índice de gravedad según el *simplified acute physiological score* (SAPS)<sup>311</sup> y el *acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE II)<sup>312</sup>. Fueron excluidos los pacientes con traumatismo craneoencefálico, los portadores de traqueostomía, los pacientes con fistulas broncopleurales, aquellos en los que no se obtuvo el consentimiento informado y aquellos que clínicamente eran pacientes moribundos o no candidatos a medidas terapéuticas adicionales.

Todos los pacientes estaban intubados por vía orotraqueal, sedados y paralizados, y ventilados mecánicamente mediante ventilación asistida-controlada por volumen, con volumen circulante ( $V_T$ ) entre 6 y 10 ml/kg, flujo inspiratorio constante, relación I/E entre 1:2 y 1:3, frecuencia respiratoria (FR) variable y PEEP ajustada según la morfología de la curva presión-volumen del sistema respiratorio<sup>35</sup>. Durante todos los estudios se mantuvo una  $FiO_2$  1. Los parámetros ventilatorios se ajustaron para obtener una presión teleinspiratoria en situación estática tras una pausa de unos tres segundos a flujo cero ( $P \leq plateau$ ) 35 cmH<sub>2</sub>O. Todos los pacientes llevaban un catéter arterial periférico (radial o femoral) y un catéter de termodilución flujo-dirigido en arteria pulmonar con objeto de monitorizar las presiones

---

---

intravasculares, realizar determinaciones de gases sanguíneos y calcular el GC. Además todos los pacientes fueron monitorizados de forma continua con ECG (Hewlett Packard 78346A; Böblingen, Alemania) y pulsioximetría (Biox 3740, Ohmeda; Louisville, CO, USA).

---

---

## 3.2. METODOLOGÍA.

### 3.2.1. PROTOCOLO.

3.2.1.1. ESTUDIO DE LOS EFECTOS AGUDOS DE LA INHALACIÓN DE NO EN LOS 49 PACIENTES INTEGRANTES DEL ESTUDIO. Los 49 pacientes incluidos en el estudio, fueron estudiados durante el primer día de ingreso en el protocolo de estudio, antes de la administración de NO, de forma basal (*OFF*) y a los 30 minutos de la inhalación de 5 ppm de NO (*ON*), realizándose determinación de la hemoglobina, gasometría en sangre arterial y en sangre venosa mezclada, medición del  $V_T$ , FR, presiones pico, *plateau* y media de la vía aérea, medición de la presión arterial sistémica sistólica y diastólica, en aurícula derecha, de la arteria pulmonar sistólica y diastólica, en el capilar pulmonar, cálculo de las presiones arterial media y de arteria pulmonar media, cálculo del gasto cardíaco y de los demás parámetros hemodinámicos derivados según la metodología que se explica más adelante.

Si tras la inhalación de NO el paciente no mejoraba la oxigenación (definido como un incremento de la  $PaO_2/FiO_2$  inferior al 20 % en relación a la  $PaO_2/FiO_2$  basal), entonces se suspendía la administración de NO y el paciente era analizado cada 24 horas realizándose un nuevo estudio *ON-OFF*. Los pacientes que mejoraban (incremento de la  $PaO_2/FiO_2$  superior o igual al 20 % en relación a la  $PaO_2/FiO_2$  basal) permanecían bajo tratamiento con inhalación de 5 ppm de NO, en inhalación continua, evaluándose su respuesta cada 24 horas con un test *ON-OFF* y durante al menos cinco días o bien hasta que fallecían.

3.2.1.2. ESTUDIO DE LOS EFECTOS A CORTO PLAZO DE LA INHALACIÓN DE NO EN 10 PACIENTES QUE PERMANECIERON DURANTE 5 DÍAS DENTRO DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO. Diez pacientes de los 49 estudiados permanecieron dentro del protocolo de inhalación de NO durante un mínimo de 5 días. En dichos pacientes se efectuó un test *ON-OFF* a cada uno de ellos cada

---

---

día de los 5 días de permanencia dentro del protocolo, tal y como se detallan en el apartado anterior, para evaluar los efectos tiempo-dependientes de la inhalación de NO a corto plazo.

3.2.1.3. ESTUDIO DE LOS EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA DE LA INHALACIÓN DE NO EN 9 PACIENTES. Estos 9 pacientes de los 49 estudiados eran portadores de un catéter de termodilución modificado para el cálculo de la fracción de eyección del ventrículo derecho. Durante el primer día de estudio se realizó la medición de los volúmenes sistólico, telesistólico y telediastólico del ventrículo derecho, y los cálculos de la fracción de eyección y los índices de volumen sistólico, telesistólico y telediastólico del ventrículo derecho. También se realizaron todos los cálculos citados en el primer apartado.

3.2.1.4. ESTUDIO DE LOS EFECTOS COMBINADOS DE LA PEEP Y LA INHALACIÓN DE NO EN 11 PACIENTES. En estos 11 pacientes se les realizó una curva presión/volumen toraco-pulmonar (P/V) según la metodología descrita previamente<sup>35</sup> durante el primer día de ingreso en el protocolo de estudio, para determinar el punto de inflexión inferior y con ello ajustar la PEEP óptima. Si no existía presión de inflexión se usaba una PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O. Los pacientes incluidos en el estudio fueron ventilados de 4 formas diferentes y siempre con FiO<sub>2</sub> 1:

3.2.1.4.1. Inicialmente y durante 30 minutos fueron ventilados con los parámetros antes mencionados (apartado *Pacientes*) pero sin PEEP externa (ZEEP) y sin inhalación de NO, que consideramos como la situación BASAL. A continuación fueron ventilados en los tres modos que se describen a continuación, cuyo orden fue distribuido al azar para evitar los efectos tiempo-dependientes de algún tipo de ventilación sobre los demás:

3.2.1.4.2. Ventilación en ZEEP e inhalación de 5 ppm de NO (NO).

3.2.1.4.3. Ventilación con la PEEP óptima y sin NO (PEEP).

3.2.1.4.4. Ventilación con la PEEP óptima e inhalación de 5 ppm de NO (PEEP + NO).

---



---

Tras cada una de estas tres situaciones el paciente fue ventilado durante 30 minutos en situación BASAL. Tras cada una de las 4 situaciones estudiadas se realizaron las determinaciones detalladas en el apartado primero. Durante toda la duración del estudio no se modificó ninguno de los tratamientos farmacológicos pautados a los pacientes.

### 3.2.2. ADMINISTRACIÓN DE NO.

3.2.2.1. MATERIAL. El aporte de NO se realizaba a partir de bombonas calibradas y certificadas de 450 - 700 partes por millón (ppm) de NO en N<sub>2</sub> puro (Abelló, Oxígeno-Linde S.A.; Barcelona, España), provistas de un caudalímetro de precisión (AGA S.A.; Toulouse, Francia) para administrar flujos que oscilaban 0.2 - 1 l/min. La conexión desde la bombona hasta el respirador se realizaba mediante un tubo de polietileno. El tubo de polietileno se unía mediante una pieza en Y (Mallinckrodt) entre la "Y" del respirador y el tubo endotraqueal. Se asume que la administración de NO se realiza únicamente durante el tiempo inspiratorio, puesto que durante la espiración el flujo de NO procedente de la bombona calibrada se elimina por el circuito espiratorio.

Mediante un tubo de 1.1 mm de diámetro introducido a través de la pieza en "Y" hasta el tercio medio del tubo endotraqueal y conectado al analizador de quimioluminiscencia (NOX 4000, Air Liquide; Madrid, España), se monitorizaba la concentración de NO administrada al paciente, así como las concentraciones de NO<sub>2</sub> y NO<sub>x</sub> (la suma de todos los óxidos de nitrógeno).

3.2.2.2. CÁLCULO DE LA DOSIS. La dosis administrada de NO se calcula según la siguiente fórmula:

$$[(NO\ bombona) \cdot F_{mezcla} \cdot Ti] / (V_T + Vol\ mezcla) = ppm$$

---

De donde la  $[NO\ bombona]$  es de 450 - 700 ppm, el  $Fmezcla$  representa el flujo proporcionado por el caudalímetro de la bombona (expresado en ml/s), el  $Ti$  es el tiempo inspiratorio (expresado en s),  $V_T$  es el volumen *tidal* (expresado en ml) y  $Vol\ mezcla$  es el volumen de gas procedente de la bombona ( $Fmezcla \cdot Ti$ ).

### 3.2.3. CÁLCULOS Y DETERMINACIONES.

Las muestras sanguíneas se obtuvieron de forma simultánea en la arteria pulmonar y arteria radial o femoral mediante jeringas de plástico heparinizadas y fueron analizadas inmediatamente mediante un analizador de gases sanguíneos (ABL 30 Radiometer; Copenhagen, Dinamarca). El *shunt* intrapulmonar se calculó mediante la fórmula de Berggren<sup>313</sup>:  $Qs/Qt = Cc'O_2 - CaO_2 / Cc'O_2 - CvO_2$ , ya explicada con detalle en la introducción

La medición de las presiones intravasculares se realizó mediante un transductor de cuarzo (Hewlett Packard 1290A; Waltham, USA), cuyo nivel de presión cero se calibró situando el transductor a la altura de la línea axilar media, y abierto a presión atmosférica. El GC se calculó por el método de termodilución empleando un computador de gasto cardíaco (COM-2, Baxter Healthcare Corporation; Irvine, CA, USA), e inyectando 5 ml de suero fisiológico a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Los valores de GC son la media de tres determinaciones consecutivas. El índice cardíaco (IC) se obtuvo dividiendo el GC por la superficie corporal. A partir de los valores de las presiones intravasculares e IC, fueron calculados los índices de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) y pulmonares (IRVP), a partir de las fórmulas habituales<sup>314, 315</sup>:

$$PAM = (PAS - PAD / 3) + PAD \text{ (mmHg)}.$$

$$PAPM = (PAPS - PAPD / 3) + PAPD \text{ (mmHg)}.$$

$$IC = GC / \text{sup.corp.} \text{ (l/min/m}^2\text{)}.$$

$$RVP = (PAPM - PCP) \cdot 80 / GC \text{ (dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}\text{)},$$

$$IRVP = (PAPM - PCP) \cdot 80 / IC \text{ (dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} / \text{m}^2\text{)},$$

$$RVS = (PAM - PVC) \cdot 80 / GC \text{ (dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}\text{)},$$

$$IRVS = (PAM - PVC) \cdot 80 / IC \text{ (dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} / \text{m}^2\text{)},$$

$$IVS = VS / \text{sup. corp. (ml/lat/m}^2\text{)},$$

$$TSVI = IVS \cdot (PAM - PCP) \cdot 0.0136 \text{ (mmHg/lat/m}^2\text{)},$$

$$PaO_2 / FiO_2 = PaO_2 / FiO_2 \text{ (mmHg)},$$

$$C(a-v)O_2 = CaO_2 - CvO_2 \text{ (ml O}_2\text{/100 ml sangre)}$$

$$DO_2 = CaO_2 \cdot GC \cdot 10 \text{ (ml/min)},$$

$$IDO_2 = CaO_2 \cdot IC \cdot 10 \text{ (ml/min/m}^2\text{)},$$

$$VO_2 = C(a-v)O_2 \cdot GC \cdot 10 \text{ (ml/min)},$$

$$IVO_2 = C(a-v)O_2 \cdot IC \cdot 10 \text{ (ml/min/m}^2\text{)},$$

$$REO_2 (\%) = (VO_2 / DO_2) \cdot 100.$$

$$PAO_2 \text{ (mmHg)} = (PB - PVH_2O) \cdot FiO_2 - (PaCO_2/R).$$

$$DAaO_2 = PAO_2 - PaO_2 \text{ (mmHg)}.$$

En los nueve pacientes en los que se estudiaba los efectos de la inhalación de NO en la función ventricular derecha, la FEVD, se calculó por el método de termodilución empleando un computador de gasto cardíaco (REF-1™, Baxter Healthcare Corporation; Irvine, CA, USA), inyectando 10 ml de suero fisiológico a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Los índices de volumen telediastólico (ITVDD) y telesistólico (ITVSD) del ventrículo derecho en cada latido se calcularon según las siguientes fórmulas:

$$ITVDD \text{ (ml/m}^2\text{)} = IC \text{ (ml/min/m}^2\text{)} / [Fc \text{ (min}^{-1}\text{)} \cdot FEVD (\%)]$$

$$ITVSD \text{ (ml/m}^2\text{)} = IC \text{ (ml/min/m}^2\text{)} / [Fc \text{ (min}^{-1}\text{)} \cdot [1 - FEVD (\%)]]$$

---

de donde Fc es la frecuencia cardíaca e IC el índice cardíaco.

Los valores de GC, FEVD, VTDD (volumen telediastólico del ventrículo derecho) y VTSD (volumen telesistólico del ventrículo derecho) son la media de tres determinaciones consecutivas. Para mantener la correcta fiabilidad de la técnica de termodilución para evaluar la FEVD fue preciso que los pacientes estuvieran en ritmo sinusal y con cifras de frecuencia cardíaca constante. Además se descartó la presencia de insuficiencia tricuspídea significativa a través de la inspección de la curva de PAD.

Diariamente se efectuaron determinaciones de metahemoglobina (ABL 500 Radiometer; Copenhage, Dinamarca) con objeto de valorar la eventual toxicidad sistémica por inhalación de NO.

### 3.2.4. CURVA PRESIÓN-VOLUMEN.

La curva P-V se obtuvo en ZEEP. El flujo se midió mediante un neumotacógrafo Fleisch no. 2 (Metabo; Épalinges, Switzerland) conectado a un transductor de presión (Validyne MP-45  $\pm$  2.25 cmH<sub>2</sub>O; Northridge, CA, USA), calibrado con una jeringa de 1 litro de aire. El volumen se obtuvo mediante la integración numérica de la señal de flujo. El neumotacógrafo fue colocado entre la pieza en "Y" del respirador y el tubo endotraqueal. Entre el neumotacógrafo y el tubo endotraqueal se colocaba un transductor de presión para medir la presión de la vía aérea (Validyne MP-45  $\pm$  88 cmH<sub>2</sub>O). Las señales de flujo y presión se digitalizaron a una frecuencia de 100 Hz mediante una placa analógica digital de 12 bits de resolución (DT 2901; Data Translation, Marlboro, MA, USA) y fueron adquiridas mediante un microcomputador IBM 55 Sx.

Antes de la obtención de la curva P-V los pacientes eran cuidadosamente aspirados de secreciones y reconectados al respirador en ZEEP hasta que la saturación arterial medida mediante pulsioximetría alcanzaba los valores previos a la desconexión. En ese momento el

---

---

paciente era desconectado del respirador permitiendo una deflación tal que se alcance el volumen de equilibrio del sistema respiratorio (CRF). Al mismo tiempo se colocaba una válvula de Collins y una válvula unidireccional de Rudolph, interponiendo los dos segmentos de tubuladura entre la pieza en "Y" y el neumotacógrafo. Los parámetros ventilatorios fueron modificados para obtener un  $V_T$  entre 50 y 125 ml, una frecuencia respiratoria de 15-20 respiraciones  $\cdot$  min<sup>-1</sup> y un  $T_i/T_{tot}$  del 20 % sin pausa inspiratoria. De este modo el gas insuflado por el respirador puede entrar en los pulmones pero no salir, realizándose sucesivos incrementos de volumen entre 50-125 ml, dando lugar a graduales aumentos de presión en la vía aérea (15-20 veces por minuto), con una pausa inspiratoria, en segundos, entre cada insuflación igual a  $(60 / \text{frecuencia respiratoria}) \cdot 0.8$  (puesto que  $T_i/T_{tot}$  es 0.2). La compliancia del sistema de medida es de 0.3 ml/cmH<sub>2</sub>O. Al alcanzar una presión estática de la vía aérea de 30-35 cm H<sub>2</sub>O, se detenía la maniobra, permitiendo una deflación pasiva, desconectando al paciente del sistema (ver fig. 6).

La curva de P-V de cada paciente era evaluada para determinar la zona de inflexión inferior y así determinar el nivel de PEEP a aplicar. Cuando se inicia la insuflación a partir de CRF, la curva P-V no es lineal, sino que muestra una curvatura o zona de inflexión con concavidad hacia el eje vertical: el punto en el que la curva inicia su zona de máxima pendiente, es la denominada presión de inflexión inferior o Pflex. El nivel de PEEP aplicado a los pacientes era equivalente a este valor en los pacientes con Pflex y en los pacientes en los que no se podía determinar un cambio en la pendiente de la curva P-V (cuando ésta era cuasi-lineal a partir de CRF), se aplicó una PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O.

---

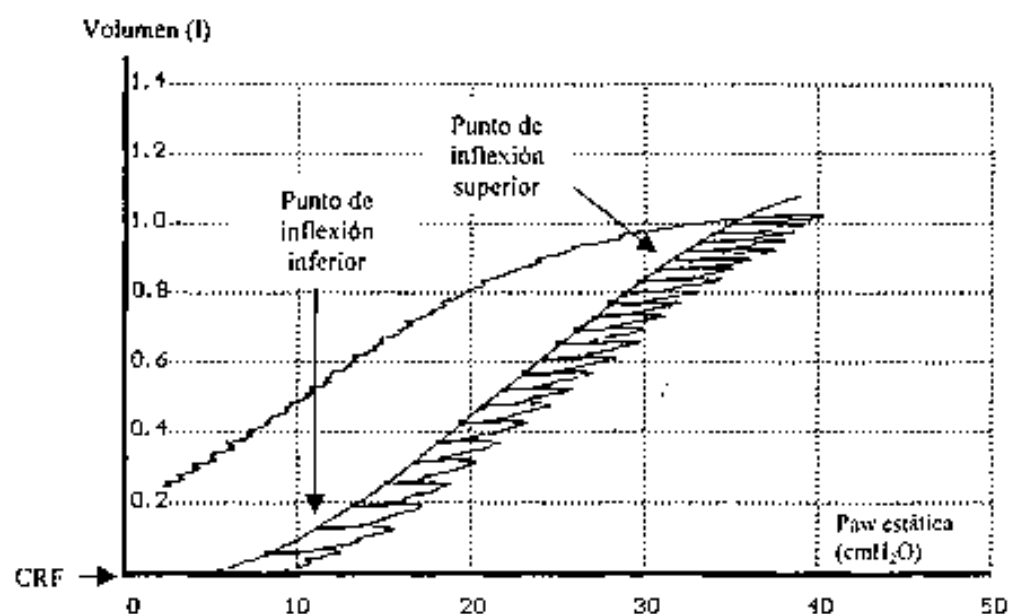


Figura 6. Curva P-V.

Además se calculó de la compliancia estática lineal ( $C_{qst}$ ) del sistema respiratorio como el cociente  $V_T / (P_{plateau} - PEEP_{total})$ , de donde la PEEP total era la suma de la PEEP externa y la auto-PEEP.

El cálculo del reclutamiento alveolar se realizó como la diferencia entre incremento de volumen ( $\Delta CRF$ ) obtenido con la PEEP menos el incremento de volumen obtenido en la curva P-V en ZEEP, y para un valor de  $Paw$  estática igual a la PEEP (ver fig. 7).

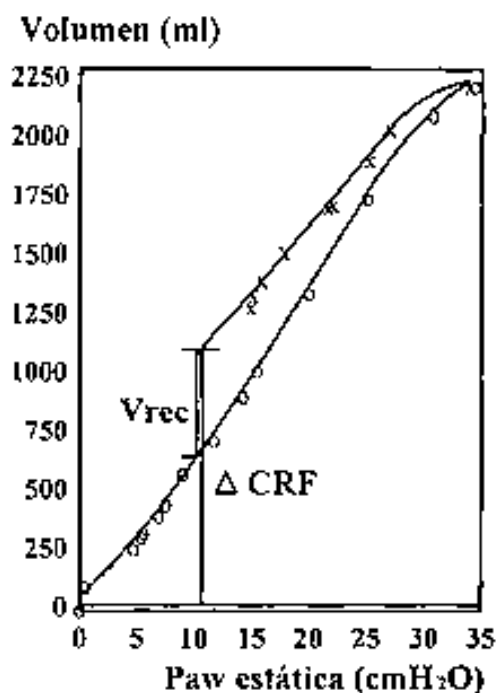


Figura 7. Cálculo del reclutamiento alveolar tras la aplicación de la PEEP ajustada a la curva de P-V. Con una X se marcan los puntos de la curva obtenida con PEEP 12 cmH<sub>2</sub>O, mientras que con una O se marcan los puntos obtenidos en la curva P-V en ZEEP. V<sub>rec</sub> muestra el valor del volumen reclutado una vez aplicada la PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O (valor de la presión en el punto de inflexión inferior). ΔCRF muestra el incremento de la CRF tras dicha aplicación de PEEP.

---

### 3.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

3.2.5.1. ESTUDIO DE LOS EFECTOS AGUDOS DE LA INHALACIÓN DE NO EN LOS 49 PACIENTES INTEGRANTES DEL ESTUDIO. Se realizó la comparación de medias mediante un análisis de la variancia de una vía. Las correlaciones entre variables cuantitativas se realizaron mediante un test de correlación lineal de Pearson. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante un test de  $\chi^2$ .

3.2.5.2. ESTUDIO DE LOS EFECTOS A CORTO PLAZO DE LA INHALACIÓN DE NO EN 10 PACIENTES QUE PERMANECIERON DURANTE 5 DÍAS DENTRO DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO. Para la comparación de medias a lo largo de los 5 días se efectuó un análisis de la variancia para medidas repetidas.

3.2.5.3. ESTUDIO DE LOS EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA DE LA INHALACIÓN DE NO EN 9 PACIENTES. Se realizó la comparación de medias mediante un análisis de la variancia de una vía. Las correlaciones entre variables cuantitativas se realizaron mediante un test de correlación lineal de Pearson. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante un test de  $\chi^2$ .

3.2.5.4. ESTUDIO DE LOS EFECTOS COMBINADOS DE LA PEEP Y LA INHALACIÓN DE NO EN 11 PACIENTES. Inicialmente se compararon las determinaciones gasométricas y cálculos hemodinámicos de las tres situaciones basales realizadas antes de cada tipo de ventilación (PEEP, NO, PEEP + NO). No observamos cambios significativos en ninguna de las variables estudiadas a lo largo de los tres períodos basales. Se realizó la media de las tres determinaciones basales para obtener de este modo una única situación basal para comparar con los otros tres tipos de ventilación. Los datos obtenidos en cada una de las cuatro

---



---

situaciones de estudio se compararon mediante un análisis de la variancia para medidas repetidas. Se utilizó el test de correlación lineal simple de Pearson para comparar las variables cuantitativas.

3.2.5.5. ESTUDIO DE LOS FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA INHALACIÓN DE NO. Las variables con las que se realizó el estudio predictivo fueron: APACHE II, PaCO<sub>2</sub>, PEEP, compliancia estática del sistema respiratorio en ZEEP, PAPM, IC, IRVS, IRVP, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y *shunt*. Con estas variables se diseñó un modelo predictivo de la respuesta en la oxigenación tras la inhalación de NO. Usando una tabla 2 x 2 que contenían verdaderos positivos (VP), falsos positivos (FP), falsos negativos (FN) y verdaderos negativos (VN), se calculó la sensibilidad [(VP/(VP+FN))], especificidad [VN/(VN+FP)], valor predictivo positivo [VP/(VP+FP)] y valor predictivo negativo [VN/(VN+FP)]. Se consideró un VP aquel en que se predecía una mejoría en la oxigenación y en el cual se producía dicha mejoría; un FP cuando se predecía una mejoría pero ésta no se producía; un FN cuando el test predecía una falta de mejoría y ésta sí se producía y un VN cuando el test predecía una falta de mejoría en la oxigenación y ésta no se producía. El valor predictivo de cada una de las variables que obtuvieron significación estadística fue evaluado calculando el área bajo la curva ROC<sup>316, 317, 318</sup> (Receiver Operating Characteristic). El modelo se calculó empleando la técnica de la regresión logística para determinar asociaciones independientes entre las variables estudiadas y la mejoría o no de la oxigenación tras la inhalación de NO. Se consideró que existía una mejoría en la oxigenación tras la inhalación de NO cuando la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mejoraba como mínimo un 20 % en relación con la situación basal (*OFF*).

Se consideró como significativa una  $p < 0.05$ . Los valores se expresan como media  $\pm$  desviación standard. Todos los datos obtenidos se introdujeron en una base de datos Lotus 1-2-3® (Lotus Development Corporation; Cambridge, MA, USA), realizándose el estudio

---

---

estadístico mediante los programas SPSS PC+® versión 4.0 (Statistics Package for Social Sciences, Inc; Chicago, IL, USA) y Statgraphics® versión 6.0 (Manugistics and Statistical Graphics Corporation; Rockville, MD, USA).

# RESULTADOS

---

---

## 4. RESULTADOS.

### 4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES.

De los 49 pacientes estudiados, 40 eran SDRA y 9 ALI. Treinta y uno eran hombres (63.3 %) y 18 mujeres (36.7 %). Las características clínicas generales se exponen en la **tabla III**. La edad media fue de  $55.3 \pm 16.6$  años, rango (17 - 80); el SAPS medio fue de  $17 \pm 7.7$ , rango (5 - 36); el APACHE II medio fue de  $21.1 \pm 8.9$ , rango (6 - 50). El LIS medio fue de  $3.02 \pm 0.46$ , rango (1.75 - 3.75); el  $V_T$  medio fue de  $564 \pm 114$  ml, rango (340 - 810); la FR media fue de  $19.1 \pm 3.8$  respiraciones  $\cdot$  min<sup>-1</sup>, rango (11 - 32) y el nivel de PEEP medio fue de  $9.7 \pm 3$  cmH<sub>2</sub>O, rango (4 - 15). La mortalidad global fue del 63.2 % (31/49). Los pacientes permanecieron dentro del protocolo de inhalación una media de  $5.7 \pm 6.7$  días, rango (1 - 41). El valor medio de metahemoglobina fue de  $1.1 \pm 0.2$  %.

---

Tabla III. Características clínicas generales de los pacientes estudiados.

Nº	Sexo	Edad	SAPS	APACHE II	Enfermedad de base	IRA	LIS	PEEP	DI
1	HO	21	13	10	NEUMONÍA	SDRA	3,75	15	1
2	HO	63	28	39	PERITONITIS	SDRA	3,5	11	1
3	HO	59	13	27	PERITONITIS	SDRA	3,5	6	15
4	MU	63	19	16	NEUMONÍA	ALI	2,5	10	1
5	HO	70	16	19	PERITONITIS	SDRA	3,5	8	8
6	HO	51	18	16	NEUMONÍA	SDRA	3,25	9	41
7	HO	61	8	14	PERITONITIS	SDRA	3,25	6	6
8	MU	21	12	23	ASMA	SDRA	3	5	10
9	MU	64	31	48	PERITONITIS	ALI	2,75	6	1
10	HO	76	11	19	NEUMONÍA	ALI	2,5	4	3
11	HO	56	9	15	NEUMONÍA	SDRA	3,25	4	5
12	HO	74	16	23	PERITONITIS	SDRA	3,25	10	13
13	HO	61	10	17	NEUMONÍA	SDRA	3,25	10	8
14	HO	63	9	16	NEUMONÍA	SDRA	2,75	10	7
15	MU	80	14	21	NEUMONÍA	SDRA	2,5	5	2
16	MU	57	9	20	NEUMONÍA	SDRA	3,25	5	19
17	MU	37	21	22	PERITONITIS	SDRA	3	10	4
18	HO	68	13	18	NEUMONÍA	SDRA	3,5	13	16
19	MU	38	21	29	LEUCENIA	SDRA	3	10	8
20	HO	68	19	24	PERITONITIS	SDRA	2,75	10	7
21	HO	74	29	50	PANCREATITIS	SDRA	3,5	12	6
22	MU	58	15	22	MALF A-V	ALI	2	10	4
23	MU	17	36	23	MENINGITIS	ALI	2,75	13	2
24	HO	63	9	12	NEUMONÍA	ALI	2,5	10	2
25	HO	51	23	16	POLITRAUMA	SDRA	2,75	6	8
26	MU	36	11	15	NEUMONÍA	SDRA	3,25	13	4
27	HO	63	15	23	PANCREATITIS	SDRA	2,5	15	7
28	HO	67	14	20	PERITONITIS	ALI	1,75	10	6
29	MU	70	15	19	POLITRAUMA	SDRA	3,25	12	10
30	HO	40	12	14	PERITONITIS	SDRA	2,5	5	1
31	HO	60	16	22	PERITONITIS	SDRA	3,25	12	5
32	HO	50	18	29	PERITONITIS	SDRA	3,5	8	1
33	HO	53	17	30	NEUMONÍA	SDRA	3	10	1
34	HO	75	9	16	NEUMONÍA	SDRA	3	9	8
35	HO	74	11	19	PANCREATITIS	SDRA	2,75	13	2
36	HO	63	7	6	PANCREATITIS	ALI	2	6	2
37	HO	80	13	20	PERITONITIS	ALI	3	12	2
38	MU	33	5	13	PANCREATITIS	SDRA	3	13	2
39	HO	38	9	9	PANCREATITIS	SDRA	3	12	2
40	HO	46	19	34	PERITONITIS	SDRA	3,5	13	2
41	MU	62	31	13	PERITONITIS	SDRA	3	10	2
42	MU	33	12	17	NEUMONÍA	SDRA	3,25	14	2
43	HO	68	22	37	PERITONITIS	SDRA	3,5	10	1
44	MU	28	18	16	POLITRAUMA	SDRA	3,5	8	6
45	MU	73	35	12	PERITONITIS	SDRA	3,5	10	9
46	MU	59	32	26	LINFOMA	SDRA	3,5	8	2
47	HO	36	24	18	NEUMONÍA	SDRA	3,25	12	2
48	HO	55	26	20	NEUMONÍA	SDRA	2,5	8	2
49	MU	33	20	27	PANCREATITIS	SDRA	3,25	13	2

HO: hombre, MU: mujer; IRA: tipo de insuficiencia respiratoria aguda grave; PEEP: la PEEP empleada. DI: días de inhalación de NO dentro del protocolo. MALF A-V: malformación arterio-venosa.

## 4.2. EFECTOS AGUDOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE NO.

En este apartado se estudiaron los 49 pacientes. En la **tabla IV** se muestran las determinaciones gasométricas y los cálculos hemodinámicos en situación basal (*OFF*) y tras la administración de 5 ppm de NO inhalado durante 30 minutos (*ON*). La PEEP utilizada fue de  $9.7 \pm 3$  cmH<sub>2</sub>O.

**Tabla IVa.** Variables de la gasometría arterial (n = 49).

	pH	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	Bicarbonato (mmol/l)	SatO <sub>2</sub> (%)
OFF	7.28 ± 0.9	102 ± 62	58 ± 21	24 ± 4	93 ± 6
ON	7.29 ± 0.8	152 ± 80	56 ± 20	24 ± 4	97 ± 4
<i>p</i>	NS	< 0.001	NS	NS	< 0.001

**Tabla IVb.** Variables de la gasometría y mecánica pulmonar (n = 49).

	PvO <sub>2</sub> (mmHg)	PvCO <sub>2</sub> (mmHg)	SatvO <sub>2</sub> (%)	Ppico (cmH <sub>2</sub> O)	Pplateau (cmH <sub>2</sub> O)	Pmedia (cmH <sub>2</sub> O)	C <sub>qst</sub> en PEEP (ml/cmH <sub>2</sub> O)
OFF	40 ± 9	58 ± 18	66 ± 10	42 ± 8	30 ± 7	17 ± 3	31 ± 15
ON	42 ± 8	57 ± 18	70 ± 9	42 ± 8	31 ± 7	17 ± 4	32 ± 16
<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

**Tabla IVc.** Variables hemodinámicas (n = 49).

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	IRVS (din·s·cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	PVC (mmHg)	Fe (lat·min <sup>-1</sup> )
OFF	111 ± 16	54 ± 9	73 ± 10	607 ± 57	9 ± 4	113 ± 24
ON	112 ± 16	55 ± 10	73 ± 10	567 ± 81	9 ± 4	111 ± 26
<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS	NS

**Tabla IVd.** Variables hemodinámicas (n = 49).

	PAPS (mmHg)	PAPD (mmHg)	PAPM (mmHg)	IRVP (din·s·cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	PCP (mmHg)
OFF	43 ± 13	22 ± 7	30 ± 8	370 ± 210	12 ± 4
ON	37 ± 10	19 ± 6	27 ± 7	298 ± 138	12 ± 3
<i>p</i>	0.006	NS	0.01	0.04	NS

Tabla IVc. Variables hemodinámicas (n = 49).

	GC (l/min)	IC (l/min/m <sup>2</sup> )	Qs/Qt (%)	DAaO <sub>2</sub> (mmHg)
OFF	7.69 ± 2.47	4.17 ± 1.25	42 ± 12	538 ± 65
ON	7.58 ± 2.27	4.12 ± 1.17	33 ± 10	491 ± 77
p	NS	NS	< 0.001	0.001

Con el primer test ON-OFF realizado a los 49 pacientes se efectuaron las correlaciones lineales simples que se muestran en las figuras 8, 9 y 10.

Terminología empleada en las gráficas: OFF: situación antes de la inhalación de NO.  $\Delta$ : Cambio en el parámetro estudiado tras la inhalación de NO (con relación a la situación basal u OFF).

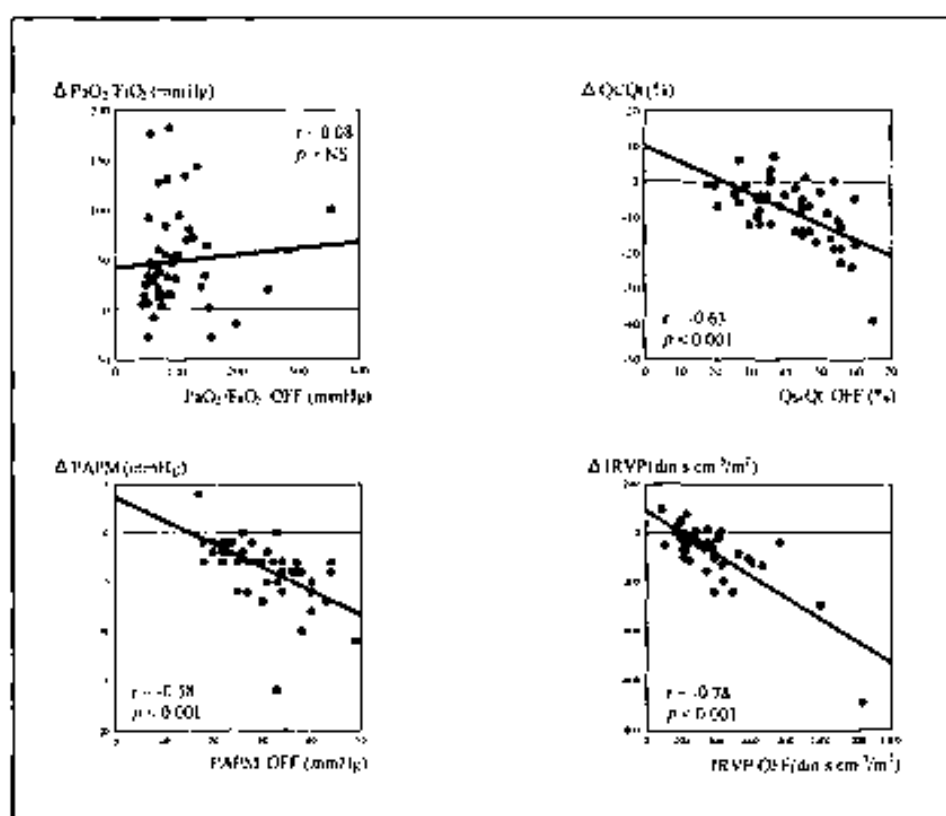


Figura 8. Correlaciones obtenidas entre los cambios de PaO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub>, Qs/Qt, PAPM e IRVP con sus respectivos valores basales.

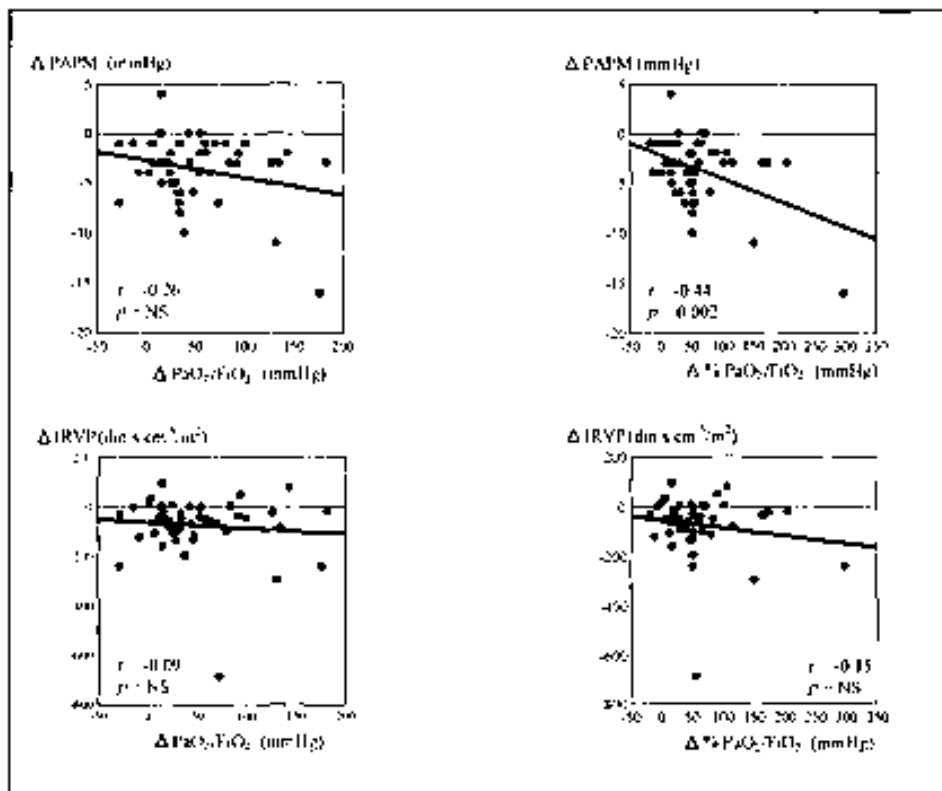


Figura 9. Correlaciones obtenidas entre los cambios de PAPM e IRVP y los cambios en la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (en valor absoluto y en %).

Parece de interés reseñar las correlaciones significativas obtenidas entre el cambio producido tras la inhalación de NO en el IRVP, la PAPM y el *shunt* intrapulmonar y el valor de sus respectivos valores basales. Así, cuánto mayor es el valor del IRVP, la PAPM y del *shunt* intrapulmonar, mayor es el descenso obtenido por la inhalación de NO. El cambio producido en la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  durante la inhalación de NO no se correlacionó con su valor basal (ver fig. 8).

Al correlacionar el cambio en la oxigenación y el cambio de PAPM en mmHg, únicamente obtuvimos una correlación débil, aunque estadísticamente significativa, que se producía al correlacionar el cambio de la PAPM en mmHg durante la inhalación de NO y el cambio de la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  expresado en porcentaje durante la inhalación de NO. Ello quiere decir que aquellos pacientes que presentaban un mayor aumento en la oxigenación eran aquellos en los que se producía un descenso más marcado en la PAPM. No obtuvimos



correlaciones estadísticamente significativas cuando correlacionamos el cambio de la oxigenación (cambio de la  $PaO_2/FiO_2$  en mmHg y en porcentaje) y el cambio del IRVP tras la inhalación de NO (ver fig. 9).

El cambio del *shunt* y el cambio en la  $PaO_2/FiO_2$  en mmHg mostró una correlación negativa significativa, o sea cuánto mayor era el descenso experimentado en el *shunt* intrapulmonar durante la inhalación de NO, mayor era el incremento obtenido en la oxigenación (ver fig. 10).

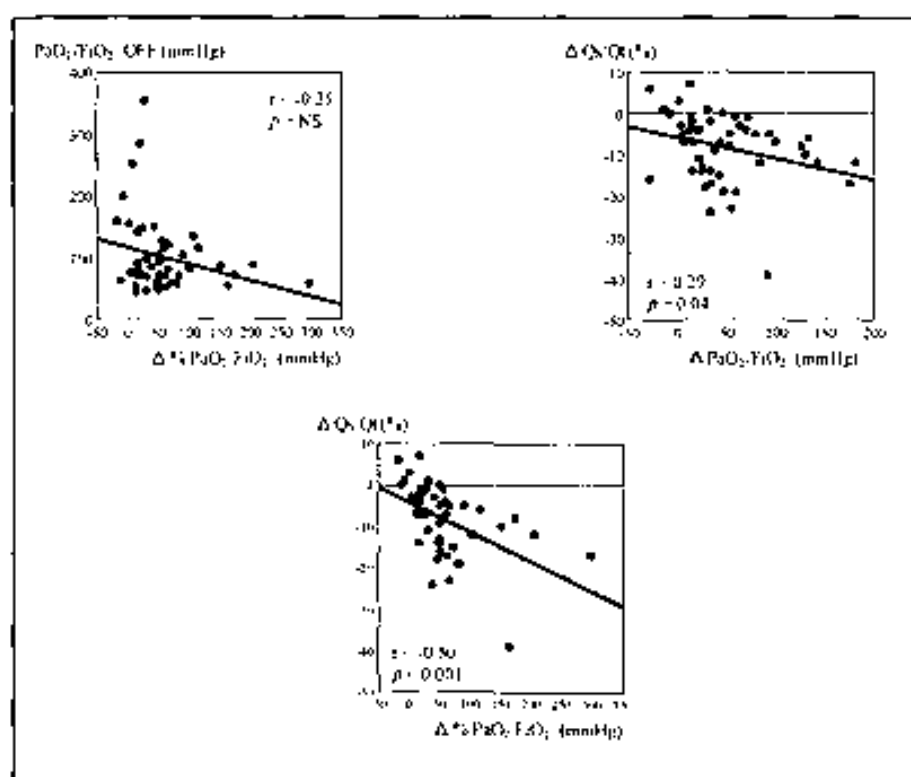
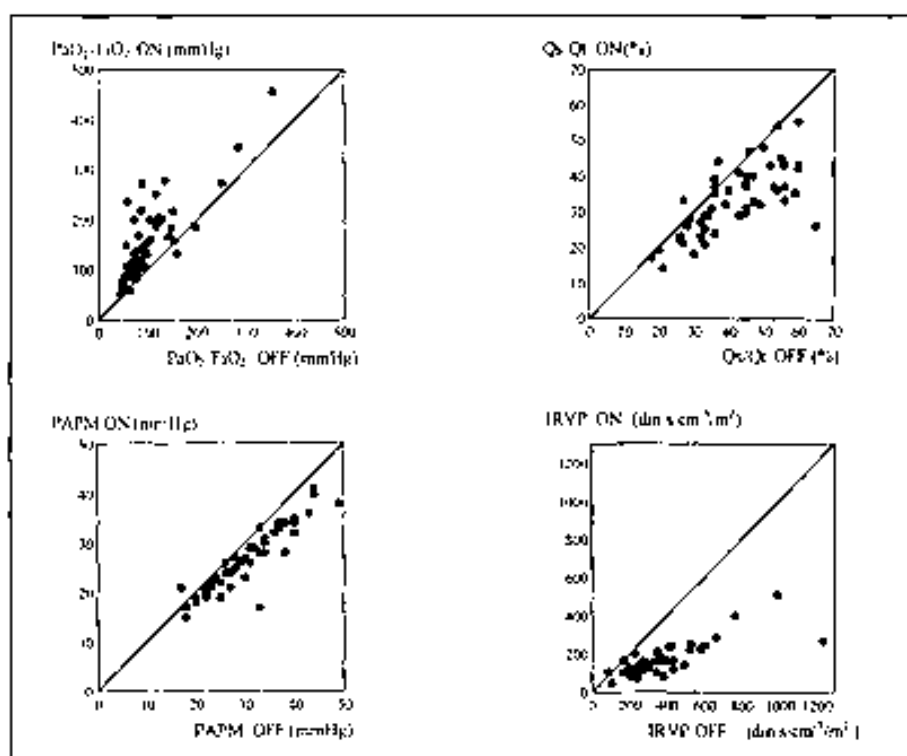


Figura 10. Correlaciones obtenidas entre los cambios de  $Q_s/Q_t$  y la  $PaO_2/FiO_2$  (en valor absoluto y en %).

La **fig. 11** muestra los valores de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ,  $\text{Qs}/\text{Qt}$ , PAPM e IRVP antes y durante la inhalación de NO. Aquellos puntos situados por encima de la línea de identidad representan un incremento del valor de la variable en cuestión durante la inhalación de NO, aquellos situado por debajo de la línea de identidad representan un descenso del valor de la variable, mientras que aquellos que están situados justo sobre de la línea representan una ausencia de cambio entre la situación anterior al NO y durante la inhalación de NO.



**Figura 11.** Representación gráfica de los 49 pacientes en relación a una línea de identidad.

De los 49 pacientes estudiados 36 (73.5 %) presentaron una mejoría en la oxigenación, mientras que en 13 (26.5 %) no se apreció mejoría según los criterios expuestos con anterioridad. En la **tabla V** se exponen las variables gasométricas y cálculos hemodinámicos del grupo de pacientes que presentó una mejoría y los que no. De los pacientes que no

presentaron mejoría tan sólo en tres hubo un empeoramiento en la  $PaO_2/FiO_2$  respecto de la situación basal. El empeoramiento fue del 7, 12 y 18 % respectivamente.

Tabla Va. Variables de la gasometría arterial.

	pH	$PaO_2/FiO_2$ (mmHg)	$PaCO_2$ (mmHg)	Bicarbonato (mmol/l)	SatO <sub>2</sub> (%)
No mejoría (n=13)	7.25 ± 0.06	114 ± 63	58 ± 19	22 ± 3	93 ± 7
Mejoría (n=36)	7.29 ± 0.10	98 ± 62	58 ± 22	24 ± 5	92 ± 6
<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS

Tabla Vb. Variables de la gasometría y mecánica pulmonar.

	$PvO_2$ (mmHg)	$PvCO_2$ (mmHg)	SatvO <sub>2</sub> (%)	$Ppico$ (cmH <sub>2</sub> O)	$Pplateau$ (cmH <sub>2</sub> O)	$Pmedia$ (cmH <sub>2</sub> O)	Cqst en PEEP (ml/cmH <sub>2</sub> O)
No mejoría (n=13)	43 ± 12	59 ± 15	66 ± 12	43 ± 8	30 ± 6	18 ± 3	36 ± 18
Mejoría (n=36)	40 ± 8	57 ± 20	66 ± 10	42 ± 8	31 ± 7	16 ± 3	31 ± 15
<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tabla Vc. Variables hemodinámicas.

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	IRVS (din·s·cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	PVC (mmHg)	Fc (lat·min <sup>-1</sup> )
No mejoría (n=13)	108 ± 21	51 ± 9	68 ± 13	1159 ± 569	10 ± 4	111 ± 23
Mejoría (n=36)	113 ± 15	56 ± 9	74 ± 9	1432 ± 610	9 ± 4	113 ± 25
<i>p</i>	NS	NS	0.05	NS	NS	NS

Tabla Vd. Variables hemodinámicas.

	PAPS (mmHg)	PAPD (mmHg)	PAPM (mmHg)	IRVP (din·s·cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	PCP (mmHg)
No mejoría (n=13)	40 ± 12	20 ± 6	29 ± 8	313 ± 153	13 ± 4
Mejoría (n=36)	44 ± 13	22 ± 8	31 ± 8	390 ± 225	12 ± 4
<i>p</i>	NS	NS	NS	NS	NS

Tabla Vc. variables hemodinámicas.

	GC (l/min)	IC (l/min/m <sup>2</sup> )	Qs/Qt (%)	DAaO <sub>2</sub> (mmHg)
No mejoría (n=13)	8.39 ± 2.62	4.45 ± 1.41	41 ± 11	526 ± 66
Mejoría (n=36)	7.44 ± 2.40	4.07 ± 1.18	42 ± 13	542 ± 65
<i>p</i>	NS	NS	NS	NS

Tabla Vc. Comparación de los cambios de las variables más relevantes.

	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	PaO <sub>2</sub> /PiO <sub>2</sub> (%)	Qs/Qt (%)	IRVS (din·s·cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	PAPM (mmHg)	IRVP (din·s·cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )
No mejoría (n=13)	5 ± 15	7 ± 12	2 ± 5.5	27 ± 182	2.2 ± 2.3	41 ± 68
Mejoría (n=36)	64 ± 45	76 ± 58	10.6 ± 8.2	16 ± 230	4.1 ± 3.4	85 ± 130
<i>p</i>	< 0.001	< 0.001	0.001	NS	NS	NS

### 4.3. EFECTOS A CORTO PLAZO DE LA ADMINISTRACIÓN DE NO.

En este apartado se incluyen los resultados obtenidos al estudiar a 10 de los 49 pacientes que permanecieron dentro del protocolo de estudio durante cinco días consecutivos (pacientes número 3, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 14, 18 y 19). En la **tabla VI** y la **figura 12** se muestra la evolución media de la  $PaO_2/FiO_2$ , PAPM, IRVP y  $Qs/Qt$  durante los 5 días de estudio de cada uno de los 10 pacientes. El incremento medio de la  $PaO_2/FiO_2$  fue de  $51 \pm 40$  %, el descenso medio de la PAPM fue de  $3.3 \pm 3.2$  mmHg, el descenso medio de las IRVP fue de  $68 \pm 90$   $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$  y el descenso medio del *shunt* fue de  $9 \pm 10$  %.

**Tabla VI.** Parámetros evolutivos obtenidos en los 10 pacientes que se estudiaron durante los cinco primeros días.

		Día 1 (n=10)	Día 2 (n=10)	Día 3 (n=10)	Día 4 (n=10)	Día 5 (n=10)
$PaO_2/FiO_2$ (mmHg)	OFF	80 ± 26	75 ± 22	81 ± 17	81 ± 22	78 ± 20
	ON	126 ± 59 <sup>**</sup>	104 ± 43 <sup>*</sup>	127 ± 38 <sup>*</sup>	119 ± 33 <sup>*</sup>	112 ± 29 <sup>*</sup>
	(%)	57 ± 46	43 ± 33	62 ± 56	49 ± 38	44 ± 27
PAPM (mmHg)	OFF	30.2 ± 7.6	30.8 ± 7.2	30.9 ± 6.3	29.2 ± 7	31.8 ± 8.2
	ON	27.4 ± 5.7	27.3 ± 5.8 <sup>*</sup>	26.5 ± 4.6 <sup>*</sup>	26.7 ± 5.7 <sup>*</sup>	27.5 ± 5.2 <sup>*</sup>
IC (L/min/m <sup>2</sup> )	OFF	4.09 ± 1.01	4.07 ± 0.76	4.24 ± 0.86	4.43 ± 1.04	4.4 ± 0.99
	ON	4.07 ± 0.85	4.13 ± 0.84	4.14 ± 0.82	4.3 ± 1.06	4.47 ± 1.42
$Qs/Qt$ (%)	OFF	44 ± 13	42.7 ± 11	38.6 ± 9.6	42.5 ± 9.6	43 ± 6.6
	ON	32.4 ± 7.6 <sup>*</sup>	36.9 ± 9.7	32.6 ± 11.6	32.2 ± 11.7 <sup>*</sup>	32.9 ± 11.4 <sup>*</sup>
IRVP ( $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$ )	OFF	347 ± 174	388 ± 161	382 ± 207	353 ± 218	397 ± 243
	ON	313 ± 118	302 ± 153 <sup>*</sup>	297 ± 136	298 ± 156	341 ± 218

OFF : Situación basal. ON : Situación tras la inhalación de 5 ppm de NO. (%) expresa el % de cambio antes y después en la  $PaO_2/FiO_2$  de la inhalación de NO. PAPM : presión media de arteria pulmonar. IC : índice cardíaco.  $Qs/Qt$  : *shunt* intrapulmonar. IRVP : índice de resistencias vasculares pulmonares. Las comparaciones estadísticas se efectúan en sentido vertical. Así pues, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , <sup>\*</sup>  $p < 0.005$ , <sup>5</sup>  $p < 0.001$ .

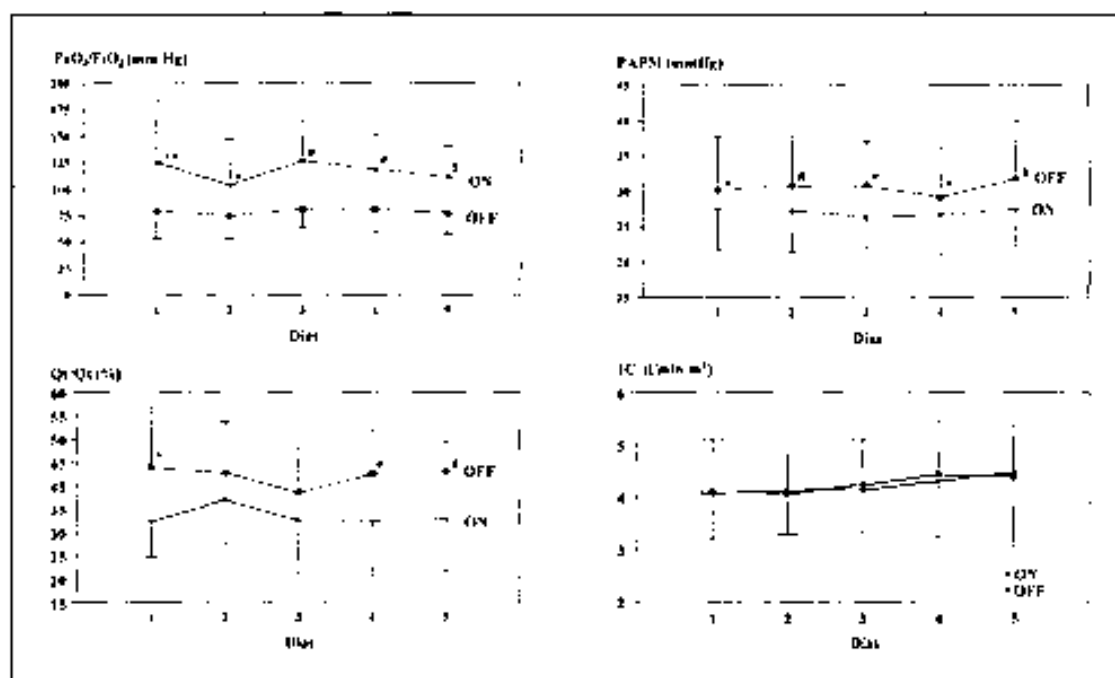
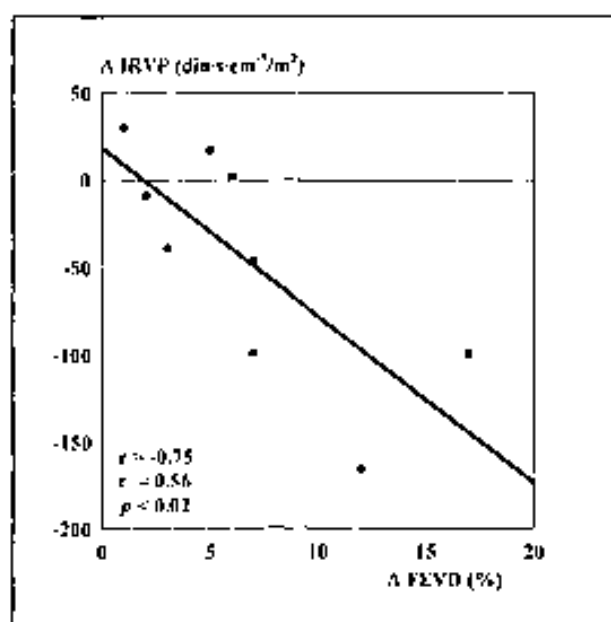


Figura 12. Valores medios y desviación estándar de la  $PaO_2/FiO_2$ , PAPM,  $Qs:Qt$  e IC en diez pacientes estudiados a lo largo de 5 días consecutivos.

#### 4.4. EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE NO SOBRE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA.

En este apartado se incluyen los resultados obtenidos al estudiar a 9 pacientes que fueron monitorizados con un catéter de termodilución modificado para el cálculo de la fracción de eyección del ventrículo derecho (pacientes número 4, 5, 6, 11, 12, 17, 21, 28 y 30). La **figura 13** muestra la correlación entre el incremento de la FEVD ( $\Delta$ FEVD) y el descenso de las IRVP ( $\Delta$ IRVP), lo que demuestra que el incremento en la FEVD está en función del descenso en el IRVP. En la **tabla VII** se muestran las variables gasométricas y hemodinámicas más relevantes antes y durante de la inhalación de 5 ppm de NO. La **figura 14** muestra las variaciones individuales de la FEVD, IVS, IVTDD e IVTSD antes y durante la inhalación de NO.

**Figura 13.** Correlación obtenida entre el cambio en el IRVP y la FEVD.



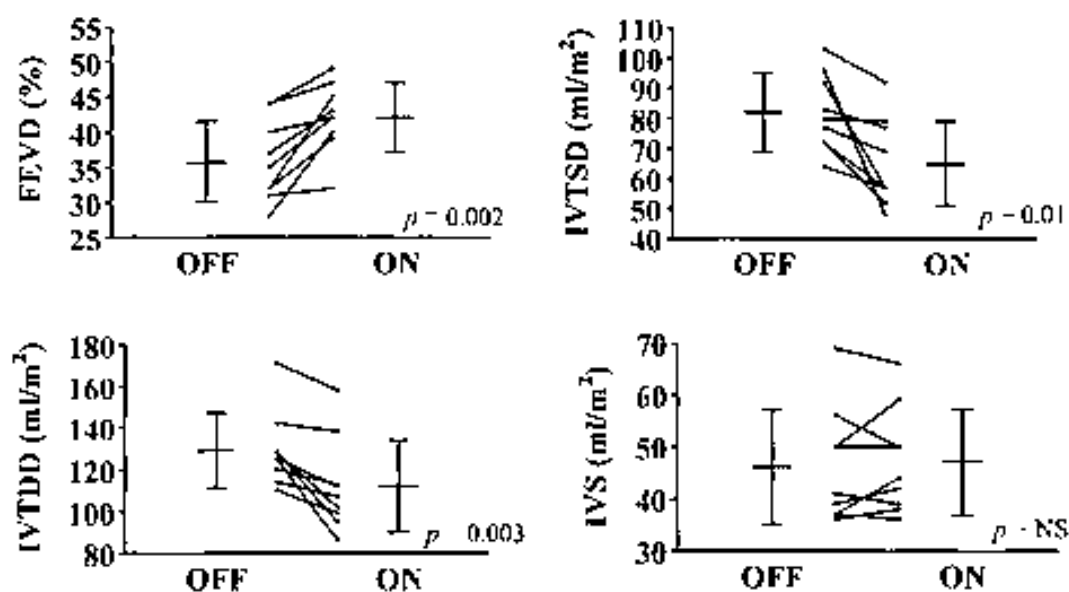


Figura 14. Cambios individuales y medios de la FEVD, IVTSD, IVTDD e IVS antes y durante la inhalación de NO en 9 pacientes estudiados.

Tabla VII. Valores gasométricos y hemodinámicos de los pacientes estudiados (n = 9) mediante un catéter de termodilución diseñado para calcular la FEVD.

	OFF	ON	<i>p</i>
FEVD (%)	35.8 ± 5.7	42.1 ± 4.9	0.002
IVTDD (ml/m <sup>2</sup> )	129 ± 18	112 ± 22	0.003
IVTSD (ml/m <sup>2</sup> )	82 ± 13	65 ± 14	0.01
PVC (mmHg)	11 ± 3.3	9.9 ± 3	0.02
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	107 ± 66	135 ± 66	0.005
PAPM (mmHg)	31.1 ± 6.4	27 ± 5.1	0.001
IRVP (din·s·cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	312 ± 178	267 ± 141	NS
Qs/Qt (%)	42 ± 13	34 ± 10	0.05
PAM (mmHg)	71 ± 8	71 ± 8	NS
IRVS (din·s·cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	1040 ± 409	1086 ± 459	NS
PCP <sup>2</sup> (mmHg)	13 ± 3	12 ± 3	NS
IC (l/min/m <sup>2</sup> )	5.1 ± 1.3	4.9 ± 1.1	NS
Fc (la/min)	107 ± 22	106 ± 22	NS
SvO <sub>2</sub> (%)	59 ± 16	66 ± 10	0.03



## 4.5. EFECTOS COMBINADOS DE LA PEEP Y LA INHALACIÓN DE NO.

En este apartado se incluyen los resultados obtenidos al estudiar a 11 pacientes incluidos en el protocolo mencionado en el apartado de metodología (pacientes número 20, 21, 27, 28, 34, 35, 37, 38, 39, 40 y 49). La tabla VIII a y b muestra las variables gasométricas y hemodinámicas de mayor relevancia en cada una de las cuatro situaciones estudiadas. Las figuras 14 y 15 muestran los cambios en la  $PaO_2/FiO_2$  y  $Qs/Qt$  en % de cada una de las situaciones randomizadas con relación a la situación basal.

Tabla VIII a. Parámetros hemodinámicos en cada una de las cuatro fases del estudio (media  $\pm$  SD) (n = 11).

	PAPM (mmHg)	IRVP (di. s. cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )	PAM (mmHg)	IC (l/min/m <sup>2</sup> )	PCP (mmHg)	Qs:Qt (%)
Basal	29 $\pm$ 6	271 $\pm$ 68	69 $\pm$ 10	5.00 $\pm$ 0.48	12 $\pm$ 3	47 $\pm$ 16
NO	26 $\pm$ 7 <sup>†</sup>	231 $\pm$ 49 <sup>†</sup>	70 $\pm$ 12	5.01 $\pm$ 0.92	11 $\pm$ 4	46 $\pm$ 16
PEEP	30 $\pm$ 7 <sup>‡</sup>	289 $\pm$ 70 <sup>‡</sup>	71 $\pm$ 10	4.67 $\pm$ 0.99	12 $\pm$ 4	37 $\pm$ 12 <sup>‡‡</sup>
PEEP+NO	27 $\pm$ 5 <sup>§†</sup>	252 $\pm$ 50 <sup>§†</sup>	67 $\pm$ 8	4.53 $\pm$ 0.96 <sup>§†</sup>	12 $\pm$ 3	31 $\pm$ 12 <sup>§§</sup>
<i>p</i>	<0.001	0.01	NS	0.03	NS	<0.001

Tabla VIIIb. Parámetros gasométricos y mecánicos en cada una de las cuatro fases del estudio (media  $\pm$  SD) (n = 11).

	$PaO_2$ (mmHg)	$PaCO_2$ (mmHg)	PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	$P_{plateau}$ (cmH <sub>2</sub> O)	$SvO_2$ (%)	$C_{qst}$ (ml/cmH <sub>2</sub> O)
Basal	104 $\pm$ 74	61 $\pm$ 21	0	21 $\pm$ 5	62 $\pm$ 13	27 $\pm$ 6
NO	113 $\pm$ 82	60 $\pm$ 18	0	22 $\pm$ 6	67 $\pm$ 12	26 $\pm$ 6
PEEP	161 $\pm$ 100 <sup>‡‡</sup>	61 $\pm$ 23	12 $\pm$ 1.7 <sup>‡‡</sup>	31 $\pm$ 7 <sup>‡‡</sup>	69 $\pm$ 11	31 $\pm$ 7
PEEP+NO	193 $\pm$ 107 <sup>§§</sup>	59 $\pm$ 22	12 $\pm$ 1.7 <sup>§§</sup>	31 $\pm$ 7 <sup>§§</sup>	71 $\pm$ 10 <sup>§</sup>	31 $\pm$ 7
<i>p</i>	<0.001	NS	<0.001	0.001	NS	NS

Basal: Ventilación en ZEEP y sin NO. NO: Ventilación en ZEEP y 5 ppm de NO. PEEP: Ventilación con PEEP + Pflex (punto de inflexión inferior) y sin NO. PEEP + NO: Ventilación con PEEP + Pflex y 5 ppm de NO. PAPM: presión media de arteria pulmonar. IRVP: índice de resistencias vasculares pulmonares. PAM: presión arterial media. IC: índice cardíaco. PCP: presión capilar pulmonar. Qs:Qt: shunt intrapulmonar. †: Diferencias entre Basal y NO. ‡: Diferencias entre Basal y PEEP. §: Diferencias entre Basal y PEEP + NO. ‡‡: Diferencias entre NO y PEEP. §: Diferencias entre NO y PEEP + NO. §§: Diferencias entre PEEP y PEEP + NO.

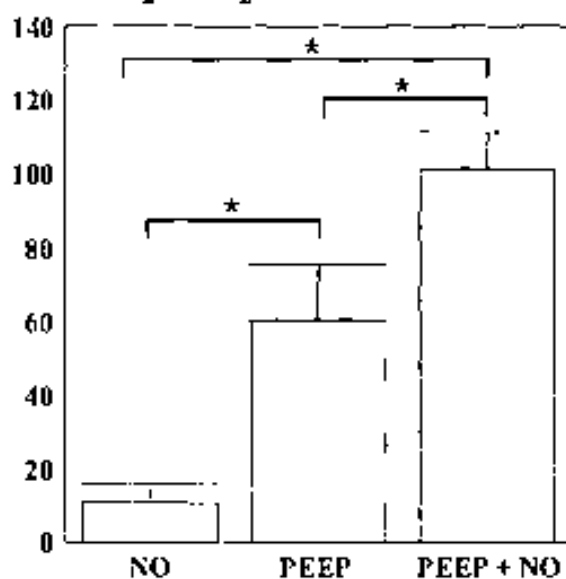
$\Delta \% \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 

Figura 15. Incremento obtenido en % en la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  en cada una de las situaciones estudiadas en relación a la situación basal. El asterisco indica que los cambios son significativos ( $p < 0.05$ ).

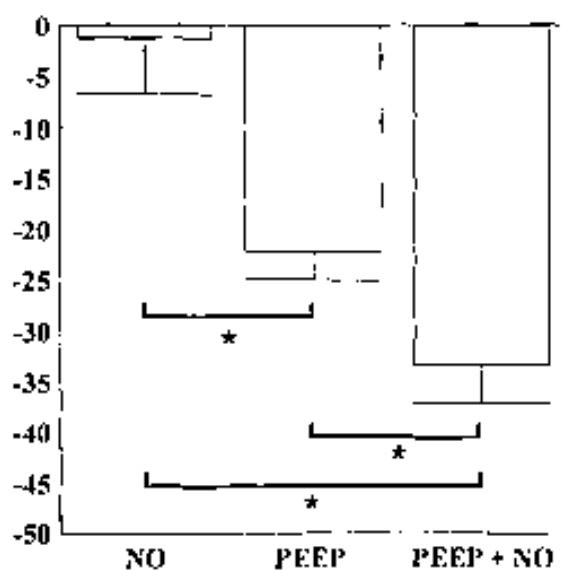
 $\Delta \% \text{descenso de shunt}$ 

Figura 16. Descenso en % del *shunt* en cada una de las situaciones estudiadas en relación a la situación basal. El asterisco indica que los cambios son significativos ( $p < 0.05$ ).

La **figura 17** muestra las correlaciones realizadas entre los cambios de  $Q_s/Q_t$  experimentados en cada una de las situaciones randomizadas y el  $Q_s/Q_t$  basal. La **figura 18** muestra las correlaciones entre el reclutamiento obtenido en 6 de los 11 pacientes y los incrementos de la  $PaO_2/FiO_2$  en las situaciones de PEEP y en PEEP + NO. Las ecuaciones de la regresión lineal son:  $y = 0.279x - 5.479$  (PEEP);  $y = 0.505x + 1.275$  (PEEP + NO). En la **tabla IX** se muestran los datos de mecánica pulmonar de los pacientes estudiados y en la **tabla X** las diferencias en cada situación.

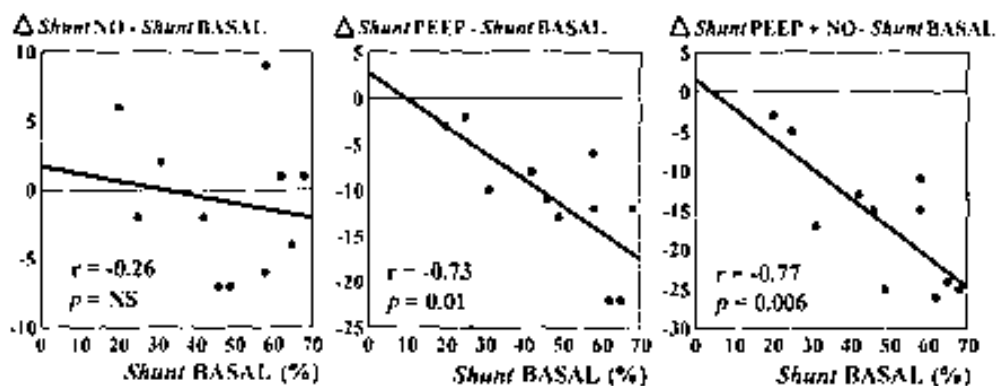


Figura 17. Correlaciones obtenidas entre los cambios producidos en el *shunt* en cada una de las situaciones estudiadas tras la inhalación de NO en relación al *shunt* basal.

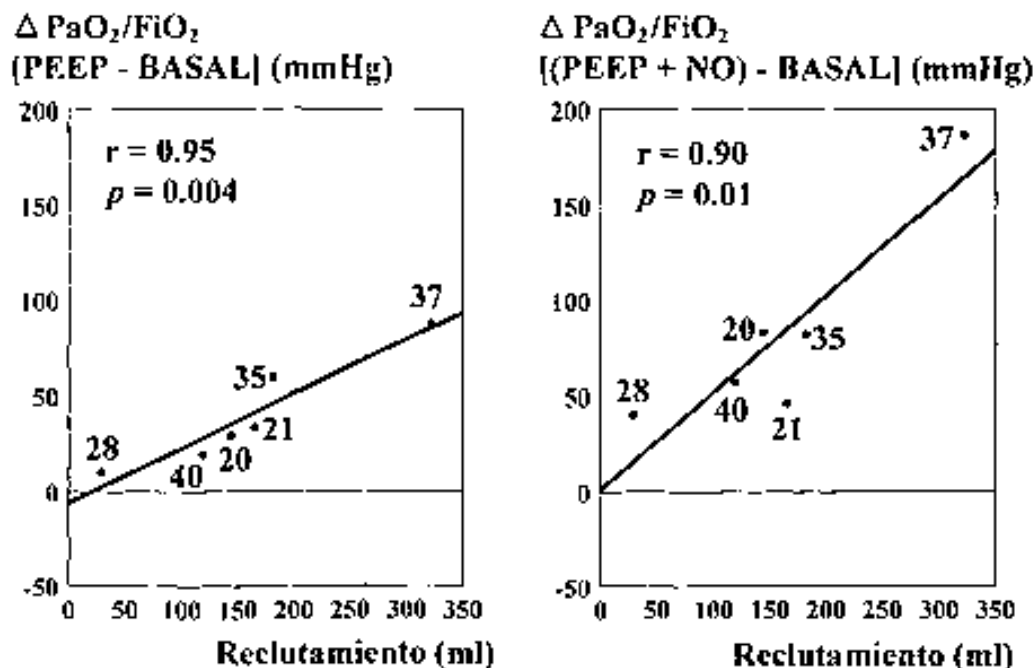


Figura 18. Correlaciones obtenidas entre el reclutamiento tras la aplicación de PEEP - Pflex y el cambio en mmHg de la  $PaO_2/FiO_2$  durante la situación de PEEP y PEEP + NO. Cada número representa un paciente.

**Tabla IX.** Valores de mecánica pulmonar en los 11 de los 49 pacientes estudiados mediante la realización de una curva P-V.

Paciente	Pflex (cmH <sub>2</sub> O)	Pplateau en ZEEP (cmH <sub>2</sub> O)	V <sub>T</sub> (ml)	FR (ciclos·min <sup>-1</sup> )	ΔCRF (ml)	Vrec (ml)
20	10	25	710	20	349	144
21	12	20	610	20	583	165
27	15	21	780	15	-	-
28	0	13	630	18	841	29
34	9	20	440	21	-	-
35	13	20	770	20	750	182
37	12	18	520	18	704	322
38	13	19	400	20	-	-
39	12	28	800	16	-	-
40	13	31	545	20	257	119
49	13	21	475	19	-	-
media±SD	12,2±1,6	21,4±4,7	607±136	18,8±1,8	581±212	160±87

**Tabla X.** Incrementos individuales en la oxigenación arterial en cada una de las modalidades de ventilación con relación a la situación basal expresado en % en cada uno de los seis pacientes en los que se calculó el volumen reclutado.

Paciente	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [ZEEP+NO]-ZEEP (%)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> PEEP-ZEEP (%)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [PEEP+NO]- ZEEP (%)
20	12	38	109
21	2	73	102
28	10	4	17
35	23	71	99
37	8	32	70
40	35	34	104
media ± SD	15 ± 12	42 ± 23,9	83,5 ± 32,3

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> PEEP-ZEEP (%) = (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> PEEP - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ZEEP) / (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ZEEP)

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [PEEP+NO]-ZEEP (%) = (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> PEEP+NO - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ZEEP) / (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ZEEP)

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [ZEEP+NO]-ZEEP (%) = (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ZEEP+NO - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ZEEP) / (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ZEEP)

## 4.6. ESTUDIO DE LOS FACTORES PREDICTIVOS DE MEJORÍA EN LA OXIGENACIÓN.

En este apartado se muestran los resultados de la regresión múltiple realizada en 38 pacientes estudiados (pacientes número 1 hasta 38), para aclarar que factores o variables de los estudiados pueden predecir la respuesta a la inhalación de NO. La figura 20 muestra la curva ROC para IRVS.

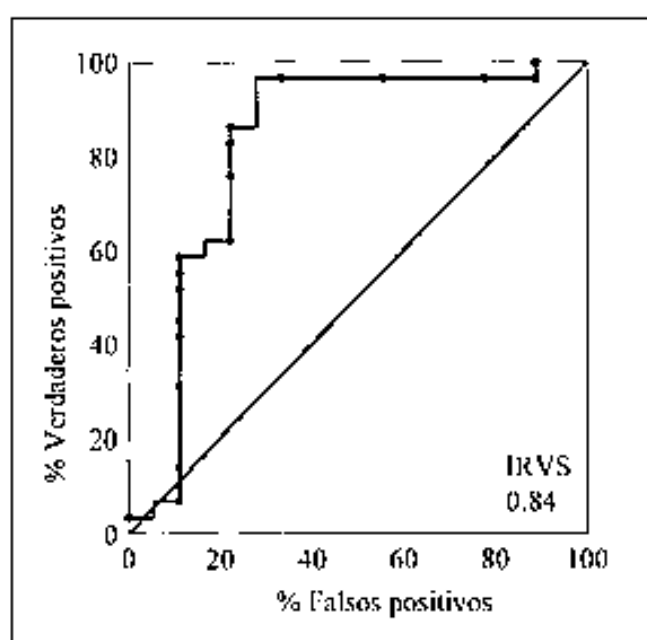


Figura 19. Curva ROC para IRVS.  
El área bajo la curva es del 84 %

El punto de corte que indica la respuesta o no al NO está situado alrededor de 1050  $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$ , así pues aquellos pacientes con un IRVS  $> 1050 \text{ din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$  responderían a la inhalación de NO, mientras que aquellos que estuvieran por debajo no lo harían.

# DISCUSIÓN

---

---

## 5. DISCUSIÓN.

El dato más relevante del presente estudio es la mejoría experimentada en la oxigenación tras la inhalación de 5 ppm de NO en pacientes con ALI/SDRA, y que dicha mejoría persiste en el tiempo. De los 49 pacientes estudiados con ALI/SDRA, 36 (73.5 %) presentaron una mejoría gasométrica ( $PaO_2/FiO_2$ ) superior o igual al 20 % tras la inhalación de NO. Ninguno de los pacientes estudiados presentó un empeoramiento significativo de la oxigenación tras la inhalación de NO. La mejoría de la oxigenación tras la administración de NO puede permitir en algunos pacientes un descenso de la  $FiO_2$  y una eventual disminución del riesgo de toxicidad por el oxígeno<sup>222,223</sup>.

A nivel gasométrico, se puede observar como el pH es acidótico. La razón es que estos pacientes fueron siempre ventilados para mantener una presión *plateau* de las vías aéreas inferior a 35 cmH<sub>2</sub>O, lo cual comportaba en la mayoría de los casos una hipercapnia y con ello una acidosis de tipo respiratorio. No se observaron cambios estadísticamente significativos en la  $PaCO_2$ , aunque el valor medio de los pacientes ventilados con NO era 2 mmHg inferior, atribuible este descenso al efecto de lavado del espacio muerto anatómico durante el aporte de NO. Alguna publicación muestra diferencias estadísticamente significativas en el descenso de la  $PaCO_2$  tras la inhalación de NO, ello es explicable por un lado al uso de bombonas de NO con menor concentración a la que nosotros utilizamos, ya que en dicha situación para conseguir la misma concentración de NO inhalado, el flujo de gas procedente de la bombona debe ser mayor y con ello aumenta el efecto de lavado del espacio muerto. Por otro lado el lugar de administración del NO también puede ser responsable de este efecto, ya que cuánto más cerca de la carina se administre el NO mayor será el efecto de lavado de  $CO_2$ .

---

A nivel hemodinámico, no observamos cambios a nivel sistémico, ya que no hubo cambios en la Fc, GC, PAS, PAD, PAM, PCP, PVC o IRVS, aunque sí observamos cambios a nivel de las presiones del circuito menor, con un descenso significativo de la PAPM y del IRVP (tabla IV). El grado de descenso en la PAPM, IRVP y Qs/Qt estaban correlacionados de una forma estadísticamente significativa con su respectivo valor basal (fig. 8). Tampoco pudimos observar correlación entre el descenso de la PAPM y del IRVP y el incremento de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en valor absoluto o en % (fig. 9). Algunos autores han propuesto que el descenso de IRVP sería mayor cuanto mayor fuera de base, dato que nosotros también constatamos<sup>233</sup>. A nivel de la mecánica pulmonar, no se objetivaron cambios ni en las presiones de vías aéreas ni en la Cqst. Por tanto, ello confirma indirectamente que los efectos sobre la oxigenación son debidos fundamentalmente a modificaciones vasculares pulmonares.

Al analizar los resultados obtenidos en el grupo de respuesta y en el de no respuesta, pudimos observar que aquellos pacientes sin respuesta al NO presentaban una PAM, PAPM, IRVS e IRVP inferiores y un IC superior a los que presentaban una mejoría en la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> superior al 20 % (tabla V). Si bien no encontramos diferencias estadísticamente significativas, estas pequeñas diferencias hemodinámicas son sugestivas de un estado de tipo hiperdinámico, lo cual es compatible con un cuadro de sepsis. Una posible interpretación de la falta de respuesta en estos pacientes, sería que en los pacientes en los que el cuadro de sepsis es más acusado, los niveles de citoquinas circulantes son también más elevados. Estas citoquinas serían capaces de estimular la i-NOS, capaz de producir grandes cantidades de NO durante largos periodos de tiempo, a diferencia de la e-NOS. Esta gran producción de NO endógeno gracias a la activación de la i-NOS, saturaría la capacidad de vasodilatación de los vasos, entre ellos los capilares pulmonares. Sería por tanto esta saturación la que explicaría la falta de respuesta al NO inhalado. Así pues al igual que Puybasset<sup>319</sup> podríamos decir que aquellos



---

pacientes en los que existiera esta gran producción de citoquinas tendrían un cuadro hiperdinámico muy importante, en el que incluso sería difícil revertir dicha acción con inotrópicos tipo alfa. Todo esto viene refrendado por recientes estudios en los que se ha demostrado que la inhibición de la síntesis de NO mediante sustancias inhibitoras de la i-NOS es capaz de revertir el estado de vasodilatación en los pacientes en shock séptico, incluso de una forma más eficaz que los inotrópicos habituales. También se ha demostrado cómo el bloqueo de la guanilciclase, que es la enzima encargada de producir el c-GMP tras el estímulo del NO, favorece un estado de vasoconstricción evitando la vasodilatación patológica provocada por el NO como consecuencia del estímulo de las citoquinas sobre la i-NOS. Recientemente se ha sugerido que los pacientes en shock séptico requieren dosis más elevadas de NO para obtener los efectos deseados.

Una de las posibles explicaciones que justifican el elevado porcentaje de pacientes que mejoran tras la inhalación con NO, es la optimización en la aplicación de la PEEP mediante la realización de curvas presión-volumen. Tal y como han sugerido algunos autores<sup>319</sup>, un reclutamiento adecuado da lugar a un aumento del volumen pulmonar debido básicamente a la apertura de los alveolos previamente colapsados y ello permitiría por tanto que el NO actuara sobre un mayor número de alveolos ventilados. Por otro lado en nuestro estudio pudimos observar un efecto beneficioso y permanente de la inhalación de NO a dosis bajas en aquellos pacientes que fueron tratados durante 5 días consecutivos, lo que parece confirmar la ausencia de taquifilaxia<sup>222, 233</sup>. Otra explicación sería que dado que los pacientes fueron ventilados mediante hipercapnia permisiva, la cifra de PaCO<sub>2</sub> era relativamente elevada y ello podría inducir un cierto grado de vasoconstricción pulmonar y con ello hipertensión pulmonar. Dada la reconocida capacidad de revertir la vasoconstricción inducida, ello comportaría un elevado número de pacientes que responderían al NO. Asimismo los pacientes presentaban

---

---

ALI/SDRA de muy reciente instauración, momento evolutivo en el que la vasoreactividad pulmonar puede ser reversible mientras que en fases más avanzadas la vasoreactividad pulmonar está muy disminuida, debido a las anomalías morfológicas.

Tras la supresión de la inhalación de NO no observamos efecto rebote, descrito en algunos estudios<sup>149, 223, 233</sup>, en ninguno de nuestros pacientes: ello podría atribuirse a que nuestros pacientes no presentaban una hipertensión arterial pulmonar excesiva y al hecho que utilizamos dosis bajas de NO y periodos de tiempo relativamente cortos, en general. El hecho de que diez de los pacientes estudiados durante cinco días no presentaran tolerancia al NO parece más atribuible a que se utilizaron dosis bajas de NO que no al tiempo, así, teóricamente, no se induciría una supresión de la actividad de la *NO sintasa*<sup>82</sup>, situación que sí podría ocurrir al utilizar dosis más elevadas durante tiempo más reducido.

La hipertensión pulmonar es el principal mecanismo implicado en la disfunción del ventrículo derecho en el SDRA. En casos severos, la disfunción ventricular derecha puede ser consecuencia de alteraciones en la contractilidad miocárdica debido a un aporte de oxígeno insuficiente y/o a la liberación de sustancias cardiodepresoras<sup>243</sup>. La hipertensión pulmonar en el SDRA puede venir dada por varias razones, entre ellas, la vasoconstricción pulmonar hipóxica, la liberación de mediadores como ciertas prostaglandinas y leucotrienos, la trombosis de capilares pulmonares y la pérdida de volumen pulmonar.

El NO se ha demostrado como un eficaz vasodilatador pulmonar selectivo, capaz de revertir la vasoconstricción pulmonar inducida, cuando se administra de forma inhalada<sup>204, 209, 210</sup>. Así pues se ha postulado que la administración de NO inhalado es capaz de revertir la vasoconstricción producida básicamente por la hipoxia y con ello mejorar la FEVD<sup>248</sup>. Los

---

---

pacientes estudiados con un catéter de termodilución diseñado con la finalidad de calcular la FEVD presentaron un aumento significativo de la FEVD tras la inhalación de NO, lo cual apunta a que el aumento de la FEVD sea probablemente debido al descenso de la postcarga del ventrículo derecho, tal y como se puede evidenciar en la correlación obtenida entre el descenso de IRVP y el incremento de la FEVD (tabla VII y figs. 13 y 14).

Nuestros resultados confirman lo obtenido en estudios precedentes<sup>247, 248</sup>, en los que se produce una disminución de la PAPM y de la PAD, junto con un marcado descenso tanto del IVTDD como del IVTSD, y un incremento de la FEVD. El aumento de los volúmenes telediastólico y telesistólico en la muestra estudiada con SDRA puede representar una adaptación circulatoria mediante el mecanismo de Frank-Starling para intentar mantener el gasto cardíaco<sup>320</sup>. Además, la correlación obtenida entre  $\Delta$ FEVD y  $\Delta$ IRVP (fig. 13), confirma que cuánto mayor es el descenso del IRVP tras la inhalación de NO, mayor es el incremento que se produce en la FEVD.

Estos datos sugieren que el incremento de la FEVD está en función del descenso del IRVP y no de su valor basal como cabría esperar en un principio. Aunque el estudio de la FEVD y la inhalación de NO realizado en los 9 pacientes no mostró diferencias estadísticamente significativas en el IRVP tras la inhalación de NO, ello puede ser atribuible a las variaciones interindividuales en la respuesta, no sólo en las RVP, sino también en el IC y PCP, y por último, a la baja dosis de NO utilizada. De hecho, se ha sugerido que para dar lugar a un descenso significativo de las IRVP la dosis de NO inhalado deben ser más elevadas que aquellas empleadas para mejorar la oxigenación<sup>223, 226</sup>. Todo ello indica que el aumento experimentado en la FEVD tras la inhalación de NO viene dado esencialmente por un

---

---

descenso en la postcarga del ventrículo derecho obtenido con la vasodilatación selectiva pulmonar efectuada por el NO.

En un reciente estudio realizado por Fierobe et al<sup>249</sup> observan un incremento de la FEVD con un descenso de los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo derecho no significativos tras la administración de NO. Sin embargo lo que más llama la atención es el descenso significativo obtenido en la PCP, dato que no había sido descrito y que los autores atribuyen al efecto de ocupación de espacio del ventrículo derecho sobre el ventrículo izquierdo dentro de la cavidad pericárdica en situación basal y que tras la inhalación de NO se produce una mejora de la función diastólica al disminuir la postcarga del ventrículo derecho. En nuestros pacientes no se produjo un descenso significativo importante de PCP ni tampoco se objetivaron cambios a nivel del IC, lo que sugiere que el IC no está influido por las alteraciones de la función ventricular derecha.

Existen diversos estudios en los que la administración de NO en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III-IV presentan una elevación de la PCP que puede incluso desencadenar un edema agudo de pulmón<sup>251, 253</sup>. El mecanismo por el cual se desencadenaría el edema agudo de pulmón sería, por un lado, el aumento del retorno venoso como consecuencia de la vasodilatación pulmonar inducida por el NO y, por el otro, la mala funcionalidad cardíaca para adaptarse a este mayor aporte de volumen sanguíneo en un corazón que presenta una curva de Frank-Starling aplanada. Esto podría explicar un ascenso de la PCP en pacientes con SDRA con una función cardíaca deteriorada de base. Es de reseñar que si bien no estudiamos la función cardíaca de nuestros pacientes mediante ecocardiografía, los valores de FEVD eran significativamente superiores a los obtenidos por Fierobe et al<sup>249</sup>, dato que justificaría la ausencia de cambios en la PCP, tanto en nuestro estudio como en

---

---

otros<sup>244, 245, 248</sup>. El aumento de la FEVD sin repercusión de la función ventricular izquierda suele estar asociado con una alteración de la función del ventrículo derecho (disfunción ventricular derecha) y no con un fallo ventricular derecho<sup>243</sup>, a pesar de ello, no podemos descartar que descensos mayores de la PAPM al emplear dosis más elevadas de NO, puedan dar un mayor aumento de la FEVD y del IC.

Los datos obtenidos en nuestro estudio sugieren que la mejoría observada en la oxigenación arterial tras la administración de NO, puede ponerse de manifiesto o incrementarse tras una correcta optimización de la PEEP. Ello sugiere que el reclutamiento que la PEEP ejerce sobre las zonas alveolares previamente colapsadas, facilita la llegada del NO a las mismas, provocando su efecto de redistribución del flujo sanguíneo intrapulmonar, mejorando de este modo la oxigenación.

La correcta aplicación de la PEEP aumenta el número de unidades alveolares útiles para un correcto intercambio gaseoso y ello magnifica el incremento de la oxigenación obtenido tras la inhalación de NO. De este modo, parece que la PEEP actúa esencialmente disminuyendo el *shunt* y el NO redistribuyendo el flujo sanguíneo hacia zonas bien ventiladas por un mecanismo de "robo de sangre". En otras palabras, y habida cuenta que el GC no se modifica, la vasodilatación selectiva en las zonas bien ventiladas aumenta el flujo de sangre a este nivel a expensas de disminuirlo en las zonas alveolares no ventiladas y que son las que dan lugar al fenómeno de *shunt*. El hecho de que las tres situaciones estudiadas fueran distribuidas al azar descarta de forma razonable los posibles efectos tiempo-dependientes atribuibles a la PEEP<sup>321</sup>.

---

---

Una incorrecta aplicación de PEEP ya sea por debajo de la PEEP "óptima", y por lo tanto no reclutando zonas colapsadas, o bien por encima de la PEEP óptima, provocando sobredistensión alveolar y compresión secundaria de los capilares pulmonares, podría dar lugar a una escasa respuesta a la inhalación de NO. La pobre respuesta a la inhalación de NO en los pacientes ventilados en ZEEP indica que la apertura de un cierto número de unidades alveolares es crítica para la eficacia del NO inhalado.

Así pues, una incorrecta aplicación de la PEEP podría ser la explicación de que un cierto número de pacientes no presentaran un incremento de la oxigenación arterial tras la inhalación de NO. Nuestros datos indican que la aplicación de PEEP y de NO provocan un efecto sinérgico (exponencial) y no aditivo (lineal), tanto en el incremento de la  $PaO_2/FiO_2$  como en el descenso del *shunt*. También pudimos observar que cuanto mayor es el *shunt* basal, mayor es el descenso que se producirá en el mismo cuando se aplica PEEP o PEEP + NO. Esto sugiere que los pacientes con un mayor colapso alveolar y a la vez un mayor *shunt*, son aquellos que mayor descenso experimentarán en este parámetro debido al reclutamiento, ejercido por la PEEP, de zonas alveolares colapsadas.

La morfología de las curvas presión-volumen en pacientes con SDR precoz, suele ser como una "S" itálica, existe una zona de baja compliancia con una inflexión inicial a volúmenes cercanos a la CRF y otra zona de compliancia más elevada y lineal a volúmenes pulmonares más elevados. Sin embargo, los valores de compliancia con PEEP y sin PEEP descritos en el presente trabajo se han determinado durante la ventilación a volumen circulante, con lo cual la relación entre presión y volumen es estrictamente lineal y por tanto no se tiene en cuenta la presión de inflexión inicial, dando como resultado que las compliancias medidas en situación basal y con PEEP sean similares. El cambio en el IC entre

---

---

la situación basal y la ventilación con PEEP + NO podría atribuirse al elevado grado de hipoxia de algunos de los pacientes estudiados favoreciendo ello trastornos humorales (como por ejemplo variaciones en los niveles de catecolaminas) que expliquen un aumento de la contractilidad (tabla VII). De hecho, el aumento del GC en las situaciones de hipoxia no terminal es una respuesta fisiológica normal<sup>322</sup>. De este modo, el descenso observado en el *shunt* podría estar relacionado con el ligero descenso del gasto cardíaco que hemos observado.

Aparte de la mejoría experimentada en la oxigenación tras la aplicación de la PEEP, y del incremento de dicha mejoría tras la inhalación de NO, pudimos observar una clara correlación positiva entre el volumen reclutado y el incremento de la oxigenación tras la aplicación de la PEEP (fig. 18). Los 6 pacientes en los que pudimos calcular el volumen reclutado presentaron un incremento aún mayor de la oxigenación tras la aplicación de NO, dato que se puede contrastar de forma visual con el incremento del ángulo de la pendiente de la recta de regresión en la fig. 18, o con los valores absolutos mostrados en la tabla X. Estos datos confirman que la correcta aplicación de la PEEP es fundamental para evitar el colapso alveolar y con ello incrementar el número de unidades alveolares susceptibles de mejorar sus relaciones V/Q tras la inhalación de NO.

Los resultados de este estudio revelan que la única variable de las analizadas capaz de predecir la respuesta al NO inhalado, tal y como nosotros la definimos (mejoría de la  $PaO_2/FiO_2 \geq 20\% \text{ o } < 20\%$ ), es el IRVS. El punto de corte además estaría situado alrededor de  $1050 \text{ din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$ , así pues aquellos pacientes con un IRVS  $> 1050 \text{ din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$  responderían a la inhalación de NO, mientras que aquellos que estuvieran por debajo no lo harían. Con ello se obtiene un área bajo la curva ROC de 0.84 (fig. 19). En otras palabras, se

---

---

consigue clasificar correctamente a 32 de los 38 (84.2 %) pacientes estudiados: 25 de 29 que respondieron (86.2 %) y 7 de 9 de los que no respondieron (77.8 %).

El hallazgo de un muy bajo IRVS es especialmente frecuente en aquellos pacientes con un estado hemodinámico de tipo hipercinético, muy frecuente en el shock séptico. Así pues la mejoría de la oxigenación tras la inhalación de dosis bajas de NO puede ser predicha en un 84.2 % de casos mediante la evaluación del IRVS, tomando como umbral de corte un valor de IRVS de  $1050 \text{ din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$ . Ello es importante porque este parámetro tiene relevancia clínica práctica, es fácilmente calculable y tiene un valor umbral redondeado de  $1000 \text{ din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$  lo que facilita su memorización. Por otro lado, y habida cuenta de la complejidad de la administración de NO y su monitorización, la aplicación de este índice permitiría utilizar el NO en casos bien seleccionados, en los que realmente se produzca una mejoría tal en la oxigenación que permita disminuir la  $\text{FiO}_2$  y al mismo tiempo minimizar el riesgo de una eventual toxicidad debida a las altas concentraciones de oxígeno. La confirmación de estos datos preliminares, requiere sin embargo, un estudio prospectivo con un mayor número de pacientes con objeto de validar los resultados obtenidos en esta población inicial.

---



# CONCLUSIONES

---

---

## 6. CONCLUSIONES.

1. La inhalación de 5 ppm de NO provoca un incremento en la oxigenación, un descenso del *shunt* intrapulmonar y de la PAPM en pacientes con ALI/SDRA que se mantienen a lo largo del tiempo, y sin que ello dé lugar a modificaciones hemodinámicas sistémicas.
  2. La inhalación de 5 ppm de NO provoca un incremento en la FEVD de los pacientes con ALI/SDRA a consecuencia de un descenso de la postcarga del ventrículo derecho.
  3. La aplicación de la PEEP, con niveles ajustados a partir de la inflexión inicial observada en las curvas presión-volumen, aumenta no sólo el número de pacientes que responden al NO inhalado sino también la magnitud de la respuesta al mismo.
  4. El IRVS es un buen índice predictivo de la mejoría en la oxigenación tras la inhalación de NO, de forma tal que aquellos pacientes con estados de vasodilatación sistémica importante ( $IRVS < 1000 \text{ din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) no responderían eficazmente a la inhalación de dosis bajas (5 ppm) de NO.
-

# APÉNDICE

---

## 7. Apéndice y Abreviaturas.

### Índice de Figuras y Tablas.

Fig.1 (pág. 14)	Tabla I (pág. 31)
Fig.2 (pág. 15)	Tabla II (pág. 32)
Fig.3 (pág. 18)	Tabla III (pág. 100)
Fig.4 (pág. 47)	Tabla IVa (pág. 101)
Fig.5 (pág. 51)	Tabla IVb (pág. 101)
Fig.6 (pág. 93)	Tabla IVc (pág. 101)
Fig.7 (pág. 94)	Tabla IVd (pág. 101)
Fig.8 (pág. 102)	Tabla IVe (pág. 102)
Fig.9 (pág. 103)	Tabla Va (pág. 106)
Fig.10 (pág. 104)	Tabla Vb (pág. 106)
Fig.11 (pág. 105)	Tabla Vc (pág. 106)
Fig.12 (pág. 109)	Tabla Vd (pág. 106)
Fig.13 (pág. 110)	Tabla Ve (pág. 107)
Fig.14 (pág. 111)	Tabla Vf (pág. 107)
Fig.15 (pág. 113)	Tabla VI (pág. 108)
Fig.16 (pág. 113)	Tabla VII (pág. 111)
Fig.17 (pág. 114)	Tabla VIIIa (pág. 112)
Fig.18 (pág. 114)	Tabla VIIIb (pág. 112)
Fig.19 (pág. 116)	Tabla IX (pág. 115)
	Tabla X (pág. 115)

### Abreviaturas.

$\Delta$ : delta.

$\pi$ : número pi.

$\eta$ : viscosidad.

$\chi^2$ : chi cuadrado.

$\Delta P$ : diferencia de presiones.

$^{2,3}$ DPG:  $^{2,3}$ difosfoglicerato.

ADH: hormona antidiurética.

ADP: adenosín difosfato.

ALI: *acute lung injury* o lesión pulmonar aguda.

APACHE II: *acute physiology and chronic health evaluation*.

c-AMP: adenosín monofosfato cíclico.

CaO<sub>2</sub>: contenido de oxígeno arterial.

CcO<sub>2</sub>: contenido de oxígeno en el capilar pulmonar.

c-GMP: guanil monofosfato cíclico.

CI: capacidad inspiratoria.

e-NOS: *constitutive NO synthase* o NO sintasa constitutiva.

CO: monóxido de carbono.

CO<sub>2</sub>: dióxido de carbono.

- 
- CPAP: *continuous positive airway pressure* o presión positiva continua en la vía aérea.  
CPT: capacidad pulmonar total.  
Cqst: compliancia cuasi estática.  
CRF: capacidad residual funcional.  
CVF: capacidad vital forzada.  
CvO<sub>2</sub>: contenido de oxígeno en sangre venosa mezclada.  
D: constante de difusión.  
DAaO<sub>2</sub>: diferencia alveolo-arterial de oxígeno.  
DI: días de inhalación de NO.  
DNA: *desoxiribonucleic acid* o ácido desoxirribonucleico.  
DO<sub>2</sub>: transporte de oxígeno.  
DP: decúbito prono.  
DS: decúbito supino.  
ECMO: *extracorporeal membrane oxygenator*.  
EDRF: *endothelium-derived relaxing factor* o factor relajante derivado del endotelio.  
EMA: espacio muerto anatómico.  
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
FC: frecuencia cardíaca.  
FEV<sub>1</sub>: fracción espirada de volumen en el primer segundo.  
FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho.  
FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno.  
FN: falsos negativos.  
FP: falsos positivos.  
FR: frecuencia respiratoria.  
GC: gasto cardíaco.  
GMP: guanil monofosfato.  
GTP: guanil trifosfato.  
Hb: hemoglobina.  
HNO<sub>2</sub>: nitritos.  
HNO<sub>3</sub>: nitratos.  
HO: hombre.  
HTAP: hipertensión arterial pulmonar.  
IC: índice cardíaco.  
IDO<sub>2</sub>: índice de transporte de oxígeno.  
IFN- $\alpha$ : interferón alfa.  
IFN- $\gamma$ : interferón gamma.  
IL-1: interleuquina 1.  
IL-6: interleuquinas 6.  
IL-8: interleuquinas 8.  
i-NOS: *inducible NO synthase* o NO sintasa inducible.  
IRA: insuficiencia respiratoria aguda.  
IRVP: índice de resistencias vasculares pulmonares.  
IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas.  
IVO<sub>2</sub>: índice de consumo de oxígeno.  
IVOX: *intravenous oxygenator*.  
IVS: índice de volumen sistólico.  
IVTDD: índice de volumen telediastólico de ventrículo derecho.  
IVTSD: índice de volumen telesistólico de ventrículo derecho.  
k: constante.  
L: longitud.
-

- 
- LFPPV-ECCO<sub>2</sub>R: *low frequency positive pressure ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal.*
- LIS: *lung injury score.*
- L-NA: N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina.
- L-NAA: N<sup>G</sup>-amino-L-arginina.
- L-NAME: N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina metil éster.
- L-NIO: N-iminoetil-L-ornitina.
- L-NMMA: N<sup>G</sup>-monometil-L-arginina.
- LPA: lesión pulmonar aguda.
- Malf A-V: malformación arterio-venosa.
- metHb: metahemoglobina.
- MU: mujer.
- NANC: no adrenérgicas, no colinérgicas.
- NMDA: N-metil-D-aspartato.
- NO bombona: concentración de NO en la bombona.
- NO insp: concentración de NO inspirado.
- NO<sup>-</sup>: anión nitrosilo.
- NO: *nitric oxide* u óxido nítrico.
- NO<sup>+</sup>: catión nitrosonio.
- NO: óxido nítrico.
- NO<sub>2</sub>: dióxido de nitrógeno.
- NO<sub>2</sub><sup>-</sup>: nitratos.
- NO<sub>2</sub><sup>+</sup>: nitritos.
- NOS: NO sintasas.
- NS: no significativo.
- NYHA: *New York Heart Association.*
- O<sub>2</sub>: oxígeno.
- O<sub>3</sub>: ozono.
- OFF: situación basal sin NO.
- ON: inhalación de NO.
- ONOO<sup>-</sup>: anión peroxinitrito.
- ONOOH: ácido peroxinitroso.
- OSHA: *Occupational Safety Health Administration* o Administración Americana para la Seguridad y Salud en el Trabajo.
- p*: probabilidad.
- PAD: presión arterial diastólica.
- PAM: presión arterial media.
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: fracción de la PaO<sub>2</sub> en función de la FiO<sub>2</sub>.
- PAO<sub>2</sub>: presión alveolar de oxígeno.
- PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno.
- PAPD: presión diastólica de arteria pulmonar.
- PAPM: presión media de arteria pulmonar.
- PAPS: presión sistólica de arteria pulmonar.
- PAS: presión arterial sistólica.
- Paw: presión de la vía aérea.
- PB: presión barométrica.
- PCP: presión capilar pulmonar.
- PEEP: *positive end-expiratory pressure* o presión positiva espiratoria final.
- Pflex: presión de inflexión.
- Pmedia: presión media.
-

- 
- ppb: partes por billón (americano).  
Ppico: presión pico.  
Pplateau: presión *plateau*.  
ppm: partes por millón.  
P-V: presión-volumen.  
PVC: presión venosa central.  
PvCO<sub>2</sub>: presión venosa mezclada de dióxido de carbono.  
PVH<sub>2</sub>O: presión del vapor de agua.  
PvO<sub>2</sub>: presión venosa mezclada de oxígeno.  
Qs/Qc: *shunt* intrapulmonar.  
r: coeficiente de correlación.  
R: coeficiente respiratorio.  
r: radio.  
Raw: resistencia de la vía aérea.  
REO<sub>2</sub>: ratio de extracción de oxígeno.  
ROC: *receiver operating characteristic*.  
RVP: resistencias vasculares pulmonares.  
RVS: resistencias vasculares sistémicas.  
RVWSI: *right ventricular work sistolic index* o índice de trabajo sistólico de ventrículo derecho.  
SAPS: *simplified acute physiological score*.  
SatO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno.  
SatvO<sub>2</sub>: saturación venosa mezclada de oxígeno.  
SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.  
SNAP: S-nitroso-acetilpenicilamida.  
TCE: traumatismo craneoencefálico.  
Ti: tiempo inspiratorio.  
TNF- $\alpha$ : *tumor necrosis factor alfa* o factor de necrosis tumoral alfa.  
TNF: *tumor necrosis factor* o factor de necrosis tumoral.  
TSVI: trabajo sistólico del ventrículo izquierdo.  
UCI: unidad de cuidados intensivos.  
V/Q: ventilación/perfusión.  
VA: ventilación alveolar.  
VE: ventilación minuto.  
Vgas: flujo de gas.  
Vmezcla: volumen de mezcla.  
VN: verdaderos negativos.  
VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno.  
Vol mezcla: volumen de mezcla administrado.  
VP: verdaderos positivos.  
VR: volumen residual.  
VRE: volumen de reserva espiratorio.  
Vrec: volumen reclutado.  
VRI: volumen de reserva inspiratorio.  
VS: volumen sistólico.  
V<sub>T</sub>: volumen *tidal*.  
VTDD: volumen telediastólico de ventrículo derecho.  
VTSD: volumen telesistólico de ventrículo derecho.  
ZEEP: *zero end-expiratory pressure* o presión positiva espiratoria final igual a cero.
-

---

# BIBLIOGRAFÍA

---



## 8. Bibliografía

- <sup>1</sup> Roca J, Agusti García-Navarro A, Agusti-Vidal A, Xaubet A. Generalidades. En: Doyma, eds. Farreras-Rozman. Medicina Interna. Duodécima edición. Barcelona: 1992;671-706.
- <sup>2</sup> West JB. Fisiología pulmonar. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 1987.
- <sup>3</sup> West JB. Fisiopatología pulmonar. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 1989.
- <sup>4</sup> J. González Ibeas. Introducción a la física y biofísica. Editorial Alhambra 1974. Madrid.
- <sup>5</sup> Luis Tamayo Lomas. El monóxido de carbono inhibe la vasoconstricción pulmonar hipóxica por un mecanismo independiente del sistema óxido nítrico/guanilatociclasa. Tesis doctoral. Universidad de Valladolid. 1996.
- <sup>6</sup> Rodríguez-Roisín R. Insuficiencia Respiratoria. En: Doyma, eds. Farreras-Rozman. Medicina Interna. Duodécima edición. Barcelona: 1992;707-719.
- <sup>7</sup> Artigas Raventós A. Síndrome de distrés respiratorio del adulto. Editorial MCR. Mallorca: 1993.
- <sup>8</sup> Ashbaugh DG, Bigelow DD, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-323.
- <sup>9</sup> Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-723.
- <sup>10</sup> 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;149:818-824.
- <sup>11</sup> Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:814-816.
- <sup>12</sup> Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiß H, Kühlen R, Artigas A et al. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1121-1125.
- <sup>13</sup> Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, Albertine KH, Peters SP, Burns JR, Machiedo G, Fish JE. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:419-426.
- <sup>14</sup> Bernard GR, Luce JM, Sprung CL et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1565-1570.
- <sup>15</sup> Fowler AA, Hamman RF, Good JT et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983;98:593-597.
- <sup>16</sup> Kaplan RL, Sahn SA, Petty TL. Incidence and outcome of the respiratory distress syndrome in gram-negative sepsis. *Arch Intern Med* 1979;139:867-869.
- <sup>17</sup> Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:293-301.
- <sup>18</sup> Montgomery B, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:485-489.
- <sup>19</sup> Fowler AA, Hamman RFF, Zerbe GO, Benson KN, Hyers TM. Adult respiratory distress syndrome: prognosis after onset. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:472-478.
- <sup>20</sup> Bone RC, Maunder R, Slotman G, Silverman H, Hyers TM, Kerstein MD et al. An early test of survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1989;96:849-851.
- <sup>21</sup> Suchyta MR, Clemmer TP, Elliot CG, Orme JF Jr, Weaver LK. The adult respiratory distress syndrome: a report of survival and modifying factors. *Chest* 1992;101:1074-1079.
- <sup>22</sup> Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernández-Mondejar E et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831-1838.
- <sup>23</sup> Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-354.
- <sup>24</sup> Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:355-361.
- <sup>25</sup> Mancebo J. Síndrome de distrés respiratorio del adulto. Bases fisiológicas y principios terapéuticos. *Hip-reguladores* 1995;4:60-66.
- <sup>26</sup> Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1982;3:35-56.
- <sup>27</sup> Mancebo J. Ventilación espontánea con presión positiva continua en la vía aérea en el paciente hipoxémico. En: Brochard L, Mancebo J eds. Ventilación Artificial. Principios y Aplicaciones. Arnette Blackwell. París: 1996;149-162.

- <sup>28</sup> Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:27-37.
- <sup>29</sup> Suchyta MR, Clemmer TP, Orme JF Jr, Morris AH, Elliott CG. Increased survival of ARDS patients with severe hypoxemia (ECMO criteria). *Chest* 1991;99:951-955.
- <sup>30</sup> Zapol WM, Snider MT, Hill JD et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: a randomized prospective study. *JAMA* 1979;242:2193-2196.
- <sup>31</sup> Gattinoni L, Agostoni A, Damia G, Cantaluppi D, Bernasconi C, Tarenzi L, Pelizzola A, Rossi GP. Hemodynamics and renal function during low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal. A comparison with continuous positive pressure ventilation. *Intensive Care Med* 1980;6:155-161.
- <sup>32</sup> Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:295-305.
- <sup>33</sup> Mancebo J, Brochard L. Presión positiva espiratoria final. En: Brochard L, Mancebo J, eds. Ventilación Artificial. Principios y Aplicaciones. Arnette Blackwell. Paris: 1996;49-68.
- <sup>34</sup> Pepe PE, Hudson LD, Carrico CJ. Early application of positive end-expiratory pressure in patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1984;311:281-286.
- <sup>35</sup> Mancebo J, Vallverdú J, Bak E, Domínguez G, Subirana M, Benito S et al. Volume-controlled ventilation and pressure-controlled inverse ratio ventilation: a comparison of their effects in ARDS patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994;49:201-207.
- <sup>36</sup> Meduri GU, Headley AS, Golden E et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:159-165.
- <sup>37</sup> Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wiedemann HP, Raventos AA, Lemaire F, Long W, Zaccardelli DS, Pattishall EN. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1417-1421.
- <sup>38</sup> Walrath D, Gunther A, Ghofrani HA, Schermuly R, Schneider T, Grimminger F, Seeger W. Bronchoscopic surfactant administration in patients with severe adult respiratory distress syndrome and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:57-62.
- <sup>39</sup> Harvey CF, Sugarman HJ, Tatum JL, Sielaff TD, Lee EC, Blocher CR. Ibuprofen and methylprednisolone in a pig Pseudomonas ARDS model. *Circ Shock* 1987;21:175-183.
- <sup>40</sup> Bernard GR, Reines HD, Halushka PV et al. Prostacyclin and thromboxane A<sub>2</sub> formation is increased in human sepsis syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1095-1101.
- <sup>41</sup> Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 1991;19:1339-1347.
- <sup>42</sup> Bone RC, Slotman G, Maunder R, Silverman H, Hyers TM, Kerstein MD et al. Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E<sub>1</sub> in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1989;96:114-119.
- <sup>43</sup> Slotman GJ, Burchard KW, D'Arezzo A, Gann DS. Ketoconazole prevents acute respiratory failure in critically ill surgical patients. *J Trauma* 1988;28:648-654.
- <sup>44</sup> Yu M, Tomasa G. A double-blind, prospective, randomized trial of ketoconazole, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1993;21:1635-1642.
- <sup>45</sup> Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD, Ritz R, Perret C. Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Crit Care* 1997;12:177-182.
- <sup>46</sup> Jepsen S, Herlevsen P, Knudsen P, Bud MI, Klausen N-O. Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1992;20:918-923.
- <sup>47</sup> Reinhart K, Wiegand-Lohner C, Grimminger F, Kaul M, Wihington S, Treacher D et al. Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 1996;24:733-742.
- <sup>48</sup> Bigatello LM, Greene RF, Sprung CL, Panacek EA, Straube RC, Zimmerman JL, Maunder RJ, Lanken PN, Pile-Spellmann E, Stanek KS, et al. HA-1A in septic patients with ARDS: results from the pivotal trial. *Intensive Care Med* 1994;20:328-334.
- <sup>49</sup> Montravers P, Fagon JY, Gilbert C, Blanchet P, Novara A, Chastre J. Pilot study of cardiopulmonary risk from pentoxifylline in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1993;103:1017-1022.
- <sup>50</sup> Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1976;4:13-14.
- <sup>51</sup> Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:559-566.

- <sup>32</sup> Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L. The prone position in ARDS patients. *Chest* 1988;94:103-107.
- <sup>33</sup> Pappert D, Rossaint R, Slama K, Gröning T, Falke KJ. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994;106:1511-1516.
- <sup>34</sup> Chate G, Sap JM, Dubois JM, Sirodot M, Gaussorgues P, Robert D. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:473-478.
- <sup>35</sup> Blanch L, Mancebo J, Perez M, Martinez M, Mas A, Bethese AJ, Joseph D, Ballus J, Lucangelo J, Bak F. Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1997;23:1033-1039.
- <sup>36</sup> Albert RK. One good turn. *Intensive Care Med* 1994;20:247-248.
- <sup>37</sup> Marini JJ. Down side up: a prone and partial liquid asset. *Intensive Care Med* 1995;21:963-965.
- <sup>38</sup> Ånggård E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994;343:1199-1206.
- <sup>39</sup> Austin AT. The chemistry of the higher oxides of nitrogen as related to the manufacture, storage and administration of nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1967;39:345-350.
- <sup>40</sup> Griffith TM, Edwards DH, Lewis MJ, Newby AC, Henderson AH. The nature of endothelium-derived vascular relaxant factor. *Nature* 1984;308:645-647.
- <sup>41</sup> Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992;258:1898-1902.
- <sup>42</sup> Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-526.
- <sup>43</sup> Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Hyms RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:9265-9269.
- <sup>44</sup> Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:538-551.
- <sup>45</sup> Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
- <sup>46</sup> Cherry PD, Furchgott RF, Zawadzki JV, Jothianandan D. Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradikinin. *Proc Natl Acad Sci* 1982;79:2106-2110.
- <sup>47</sup> Culotta E, Koshland DE. NO news is good news. *Science* 1992;258:1862-1865.
- <sup>48</sup> Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333:664-666.
- <sup>49</sup> Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989;38:1709-1715.
- <sup>50</sup> López-Jaramillo P, González MC, Palmer RMJ, Moncada S. The crucial role of physiological  $Ca^{2+}$  concentrations in the production of endothelial nitric oxide and the control of vascular tone. *Br J Pharmacol* 1990;101:489-493.
- <sup>51</sup> Griffith TM, Edwards DH, Newby AC, Lewis MJ, Henderson AH. Production of endothelium-derived relaxant factor is dependent on oxidative phosphorylation and extracellular calcium. *Cardiovasc Res* 1986;20:7-12.
- <sup>52</sup> Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988;336:385-387.
- <sup>53</sup> Palmer RMJ, Moncada S. A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;158:348-352.
- <sup>54</sup> Mayer B, Schmidt K, Humbert P, Böhm E. Biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: a cytosolic enzyme in porcine aortic endothelial cells  $Ca^{2+}$ -dependently converts L-arginine into an activator of soluble guanylyl cyclase. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;164:678-685.
- <sup>55</sup> Brodt DS, Hwang PM, Glatt CE, Lowenstein C, Reed RR, Snyder SH. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase. *Nature* 1991;351:714-718.
- <sup>56</sup> White KA, Marletta MA. Nitric oxide synthase is a cytochrome P<sub>450</sub> type hemoprotein. *Biochemistry* 1992;31:6629-6631.
- <sup>57</sup> Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol rev* 1991;43:109-142.
- <sup>58</sup> Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:10043-10047.
- <sup>59</sup> Berrazuela JR. El óxido nítrico: un gas intercelular con acciones fisiológicas y tóxicas. Nuevas perspectivas. *Rev Esp Cardiol* 1994;47:199-208.
- <sup>60</sup> Rees DD, Celtek S, Palmer RMJ, Moncada S. Dexamethasone prevents the induction by endotoxin of a nitric oxide synthase and the associated effects on vascular tone: An insight into endotoxin shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;173:541-547.

- <sup>41</sup> Assreuy J, Cunha FQ, Liew FY, Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1993;108:833-837.
- <sup>42</sup> Rengasamy A, Johns RA. Regulation of nitric oxide synthase by nitric oxide. *Mol Pharmacol* 1993;44:124-128.
- <sup>43</sup> Griffiths MJD, Messent M, Curzen NP, Evans TW. Aminoguanidine selectively decreases cyclic GMP levels produced by inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1599-1604.
- <sup>44</sup> Feelish M, Noack EA. Correlation between nitric oxide formation during degradation of organic nitrates and activation of guanylate cyclase. *Eur J Pharmacol* 1987;139:19-30.
- <sup>45</sup> Gruetter CA, Barry BK, McNamara DB, Kadowitz PJ, Ignarro LJ. Coronary arterial relaxation and guanylate cyclase activation by cigarette smoke, N-nitrosomnicotine and nitric oxide. *J Pharmacol Exper Ther* 1980;214:9-15.
- <sup>46</sup> Ignarro LJ, Harbison RG, Wood KS, Kadowitz PJ. Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein: stimulation by acetylcholine, bradykinin and arachidonic acid. *J Pharmacol Exper Ther* 1986;237:893-900.
- <sup>47</sup> Förstermann U, Mülsch A, Böhme E, Busse R. Stimulation of soluble guanylate cyclase by an acetylcholine-induced endothelium-derived relaxing factor from rabbit and canine arteries. *Circ Res* 1986;58:531-538.
- <sup>48</sup> Braughter JM. Involvement of sulfhydryl groups in the oxidative modulation of particulate lung guanylate cyclase by nitric oxide and N-methyl-N-nitro-nitrosoguanidine. *Biochem Pharmacol* 1982;31:1239-1244.
- <sup>49</sup> Cremona G, Dinh Xuan AT, Higenbottam TW. Endothelium-derived relaxing factor and the pulmonary circulation. *Lung* 1991;169:185-202.
- <sup>50</sup> Cameron IT, van Papendorp CL, Palmer RMJ, Smith SK, Moncada S. Relationship between nitric oxide synthesis and increase in systolic blood pressure in women with hypertension in pregnancy. *Hyperten Pregn* 1993;12:85-92.
- <sup>51</sup> Rapoport RM, Murad F. Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP. *Circ Res* 1983;52:352-357.
- <sup>52</sup> Martin W, Villani GM, Juthianandan D, Furchgott RF. Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exper Ther* 1984;232:708-716.
- <sup>53</sup> Mülsch A, Böhme E, Busse R. Stimulation of soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from cultured endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 1987;135:247-250.
- <sup>54</sup> Ignarro LJ, Kadowitz PJ. The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation. *An Rev Pharmacol Toxicol* 1985;25:171-191.
- <sup>55</sup> Kramer GL, Wells JN. Effects of phosphodiesterase inhibitors on cyclic nucleotide levels and relaxation of pig coronary arteries. *Mol Pharmacol* 1979;16:813-822.
- <sup>56</sup> Thusu KG, Morin FC, III, Russell JA, Steinhorn RH. The cGMP phosphodiesterase inhibitor zaprinast enhances the effect of nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1605-1610.
- <sup>57</sup> Klass DJ. Cigarette smoke exposure in vivo increases cyclic GMP in rat lung. *Arch Environ Health* 1980;35:347-350.
- <sup>58</sup> Maron MB, Crowe TD, Braughter JM. Cigarette smoke causes acute fluctuations in the cyclic GMP content of the isolated intact lung. *Respiration* 1984;45:39-44.
- <sup>59</sup> Petros A, Bennet D, Vallance P. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. *Lancet* 1991;338:1557-1558.
- <sup>60</sup> Nussler AK, Di Silvio M, Billiar TR, Hoffman RA, Geller DA, Selby R, Madariaga J, Simmons RL. Stimulation of the nitric oxide synthase pathway in human hepatocytes by cytokines and endotoxin. *J Exp Med* 1992;176:261-264.
- <sup>61</sup> Pinsky MR, Vincent JL, Alegre M, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993;103:565-575.
- <sup>62</sup> Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon- $\alpha$ , and interferon- $\gamma$  in the serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 1990;161:982-987.
- <sup>63</sup> Damas P, Reuter A, Gysen P, Demonty J, Lamy M, Franchimont P. Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1989;17:975-978.
- <sup>64</sup> Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revoltaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988;318:1481-1486.
- <sup>65</sup> Marks JD, Marks CB, Luce JM, Montgomery AB, Turner J, Metz CA, et al. Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. Mortality rate, incidence of adult respiratory distress syndrome, and effects of methylprednisolone administration. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:94-97.

- <sup>104</sup> Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. *Am J Med* 1991;91:23-29.
- <sup>105</sup> Brady AFB, Warren JB, Poole-Wilson PA et al. Nitric oxide attenuates cardiac myocyte contraction. *Am J Physiol* 1993;265:H1176-H1182.
- <sup>106</sup> Schulz R, Nava E, Moncada S. Induction and potential biological relevance of a Ca<sup>++</sup> independent nitric oxide synthase in the myocardium. *Br J Pharmacol* 1992;105:575-580.
- <sup>107</sup> Tsuneyoshi I, Kanmura Y, Yoshimura N. Nitric oxide as a mediator of reduced arterial responsiveness in septic patients. *Crit Care Med* 1996;24:1083-1086.
- <sup>108</sup> Kilbourn RG, Gross SS, Jubran A, Adams J, Griffith OW, Levi R et al. N<sup>G</sup>-Methyl-L-arginine inhibits tumor necrosis factor-induced hypotension: Implications for the involvement of nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:3629-3632.
- <sup>109</sup> Nava E, Palmer RMJ, Moncada S. Inhibition of nitric oxide synthesis in septic shock: how much is beneficial?. *Lancet* 1991;338:1555-1557.
- <sup>110</sup> Landin L, Lorente JA, Renes E, Cañas P, Jorge P, Liste D. Inhibition of nitric oxide synthesis improves the vasoconstrictive effect of noradrenaline in sepsis. *Chest* 1994;106:250-256.
- <sup>111</sup> Lorente JA, Landin L, de Pablo R, Renes E, Liste D. L-arginine pathway in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1993;21:1287-1295.
- <sup>112</sup> Lorente JA, Landin L, Renes E, de Pablo R, Jorge P, Ródena E et al. Role of nitric oxide in the hemodynamic changes of sepsis. *Crit Care Med* 1993;21:759-767.
- <sup>113</sup> Thiemermann C, Vane J. Inhibition of nitric oxide synthesis reduces the hypotension induced by bacterial lipopolysaccharides in the rat in vivo. *Eur J Pharmacol* 1990;182:591-595.
- <sup>114</sup> Klabunde RE, Riger RC. N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine (NMA) restores arterial blood pressure but reduces cardiac output in a canine model of endotoxic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;178:1135-1140.
- <sup>115</sup> Kilbourn RG, Jubran A, Gross SS et al. Reversal of endotoxin-mediated shock by N<sup>G</sup>-methyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthase. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;172:1132-1138.
- <sup>116</sup> Wright CE, Rees DD, Moncada S. Protective and pathological roles of nitric oxide in endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1992;26:48-57.
- <sup>117</sup> Palmer RMJ, Rees DD, Ashton DS, Moncada S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;153:1251-1256.
- <sup>118</sup> Hibbs JB, Vavrin Z, Taintor RR. L-arginine is required for expression of the activated macrophage effector mechanism causing selective metabolic inhibition in target cells. *J Immunol* 1987;138:550-565.
- <sup>119</sup> Kilbourn RG, Gross SS, Lodato RF et al. Inhibition of interleukin-1 $\alpha$ -induced nitric oxide synthase in vascular smooth muscle and full reversal of interleukin-1 $\alpha$ -induced hypotension by N- $\Omega$ -L-arginine. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1008-1016.
- <sup>120</sup> Petros A, Lamb G, Leone A, Moncada S, Bennet D, Vallance P. Effects of nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res* 1994;28:34-39.
- <sup>121</sup> Lin PJ, Chang CH, Chang JP. Reversal of refractory hypotension in septic shock by inhibitor of nitric oxide synthase. *Chest* 1994;106:626-629.
- <sup>122</sup> Gómez-Jiménez J, Salgado A, Mourelle M, Martín MC, Segura RM, Peracaula R et al. L-arginine: Nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:253-258.
- <sup>123</sup> Daemen-Gubbels CRGH, Groeneveld PJP, Groeneveld ABJ, van Kamp GJ, Bronsveld W, Thijs L. Methylene blue increases myocardial function in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1363-1370.
- <sup>124</sup> Schneider F, Lutun Ph, Hasselmann M, Stoclet JC, Tempé JD. Methylene blue increases systemic vascular resistance in human septic shock. *Intensive Care Med* 1992;18:308-311.
- <sup>125</sup> Zhang H, Rogiers P, Preiser JC, Spapen H, Manikis P, Metz G et al. Effects of methylene blue on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1711-1721.
- <sup>126</sup> Kobayashi T, Robinson MK, Robinson V et al. Glutathione depletion alters hepatocellular high-energy phosphate metabolism. *J Surg Res* 1993;54:189-195.
- <sup>127</sup> Stewart TE, Valenza F, Ribeiro SP, Wener AD, Volgyesi G, Mullen JBM et al. Increased nitric oxide in exhaled gas as an early marker of lung inflammation in a model of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:713-718.
- <sup>128</sup> Hedenstierna G, Högman M, Hjöberg J. Nitric oxide: effects on the airways. En: Vincent JL, ed. Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer-Verlag, Berlin 1996:367-371.
- <sup>129</sup> Lundberg JON, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuylenstierna R, Lundberg JM, Alving K. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J* 1994;7:1501-1504.
- <sup>130</sup> Gerlach H. Inhaled nitric oxide in ARDS: Just a replacement therapy?. En: Yearbook of intensive care and emergency medicine. Vincent JL, ed. Springer-Verlag, Berlin 1995:358-367.

- <sup>133</sup> Kimberly B, Nejadnik B, Giraud GD, Holden WE. Nasal contribution to exhaled nitric oxide at rest and during breathholding in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:829-836.
- <sup>134</sup> Tamaoki J, Kondo M, Takemura H, Chiyotani A, Yamawari I, Konno K. Cyclic adenosine monophosphate-mediated release of nitric oxide from canine cultured tracheal epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1325-1330.
- <sup>135</sup> Furukawa K, Harrison DG, Saleh D, Shennib H, Chagnon FP, Giald A. Expression of nitric oxide synthase in the human nasal mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:847-850.
- <sup>136</sup> Kharitonov, Yates D, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1995;8:295-297.
- <sup>137</sup> Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, Cole PJ, Hansell DM, Logan-Sinclair RB et al. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1889-1893.
- <sup>138</sup> Robbins RA, Floreani AA, Von Essen SG, Sisson JH, Hill GE, Rubinstein I et al. Measurement of exhaled nitric oxide by three different techniques. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1631-1635.
- <sup>139</sup> Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Exhaled nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:800-803.
- <sup>140</sup> Massaro AF, Mehta S, Lilly CM, Kobzik L, Reilly JJ, Drazen JM. Elevated nitric oxide concentrations in isolated lower airway gas of asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:151-154.
- <sup>141</sup> Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:454-457.
- <sup>142</sup> Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1368-1370.
- <sup>143</sup> Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994;343:133-135.
- <sup>144</sup> Persson MG, Zetterström, Agrenius V, Ihre E, Gustafsson LE. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet* 1994;343:146-147.
- <sup>145</sup> Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993;342:1510-1513.
- <sup>146</sup> Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:892-896.
- <sup>147</sup> Kips JC, Lefebvre RA, Peleman RA, Joos GF, Pauwels RA. The effect of a nitric oxide synthase inhibitor on the modulation of airway responsiveness in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1165-1169.
- <sup>148</sup> Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, Keatings V, Barnes PJ. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:609-612.
- <sup>149</sup> Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM, Frostell C, Hill WA, Zapol WM. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest* 1992;90:421-428.
- <sup>150</sup> Höglman M, Frostell C, Årberg H, Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates methacholine-induced bronchoconstriction in the rabbit. *Eur Respir J* 1993;6:177-180.
- <sup>151</sup> Putensen C, Räsänen J, López FA. Improvement in V/Q distributions during inhalation of nitric oxide in pigs with methacholine-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:116-122.
- <sup>152</sup> Gwyn DR, Lindeman KS, Hirshman CA. Inhaled nitric oxide attenuates bronchoconstriction in canine peripheral airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:604-609.
- <sup>153</sup> Sanna A, Kurtansky, Veriter C, Stanescu D. Bronchodilator effect of inhaled nitric oxide in healthy men. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1702-1704.
- <sup>154</sup> Pfeiffer KD, Ellison G, Robertson D, Day RW. The effect of inhaled nitric oxide in pediatric asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:747-751.
- <sup>155</sup> Kacmarek RM, Ripple R, Cockrill BA, Bloch KJ, Zapol WM, Johnson DC. Inhaled nitric oxide: A bronchodilator in mild asthmatics with methacholine-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:128-135.
- <sup>156</sup> Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989;2:997-1000.
- <sup>157</sup> Berrazuela JR, López-Jaramillo P, Moncada S. El óxido nítrico: de vasodilatador endógeno a mediador biológico. *Rev Esp Cardiol* 1990;43:421-431.
- <sup>158</sup> Winquist RJ, Bunting PB, Baskin EP, Wallace AA. Decreased endothelium-dependent relaxation in New Zealand genetic hypertensive rats. *J Hypertens* 1984;2:541-545.
- <sup>159</sup> Lockette W, Otsuka Y, Carretero O. The loss of endothelium-dependent vascular relaxation in hypertension. *Hypertension* 1986;8 (suppl II):1161-1166.
- <sup>160</sup> Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22-27.

- <sup>161</sup> Sarrel PM, Lindsay DC, Poole-Wilson PA, Collins P. Hypothesis: Inhibition of endothelium-derived relaxing factor by haemoglobin in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Lancet* 1990;336:1030-1032.
- <sup>162</sup> Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-575.
- <sup>163</sup> Rand MJ. Nitroergic transmission: nitric oxide as a mediator of non-adrenergic, non-cholinergic neuro-effector transmission. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992;19:147-169.
- <sup>164</sup> Verbeuren TJ, Jordaens FH, Zonnekyn LL, Van Hove CE, Coene MC, Herman AG. Effect of hypercholesterolemia on vascular reactivity in the rabbit. *Circ Res* 1986;58:552-564.
- <sup>165</sup> Harrison DG, Freeman PC, Armstrong ML, Marcus ML, Heistad DD. Alterations of vascular reactivity in atherosclerosis. *Circ Res* 1987;61 (suppl 1):1174-1180.
- <sup>166</sup> Förstermann U, Mügge A, Alheid U, Haverich A, Frölich JC. Selective attenuation of endothelium-mediated vasodilation in atherosclerotic human coronary arteries. *Circ Res* 1988;62:185-190.
- <sup>167</sup> Förstermann U, Mügge A, Frölich J. Endothelium-dependent relaxation of human epicardial coronary arteries: frequent lack of effect of acetylcholine. *Eur J Pharmacol* 1986;128:277-281.
- <sup>168</sup> de Belder AJ, Radomski MW, Why HJF, Richardson PJ, Bucknall CA, Salas E et al. Nitric oxide synthase activities in human myocardium. *Lancet* 1993;341:84-85.
- <sup>169</sup> Mellion BT, Ignarro LJ, Ohlstein EH, Pontecorvo EG, Hyman AL, Kadowitz PJ. Evidence for the inhibitory role of guanosine 3',5'-monophosphate in ADP-induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. *Blood* 1981;57:946-955.
- <sup>170</sup> Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987;2:1057-1058.
- <sup>171</sup> Hogan JC, Lewis MJ, Henderson AH. In Vivo EDRF activity influences platelet function. *Br J Pharmacol* 1988;94:1020-1022.
- <sup>172</sup> Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:5193-5197.
- <sup>173</sup> Högman M, Frostell C, Amberg H, Hedenstierna G. Bleeding time prolongation and NO inhalation. *Lancet* 1993;341:1664-1665.
- <sup>174</sup> Samama CM, Diaby M, Fellahi JL, Mdhafar A, Eyraud D, Arock M et al. Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995;83:56-65.
- <sup>175</sup> Naeije R, Mélot C, Mols P, Hallemaers R. Effects of vasodilators on hypoxic pulmonary vasoconstriction in normal man. *Chest* 1982;82:404-410.
- <sup>176</sup> Leeman M. Effects of endogenous nitric oxide on the pulmonary circulation. En: Vincent JL ed. Yearbook of intensive care and emergency medicine. Berlin. Springer-Verlag 1994.
- <sup>177</sup> Dinh-Xuan AT, Higginbottom TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991;324:1539-1547.
- <sup>178</sup> Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-221.
- <sup>179</sup> Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide?. *Lancet* 1991;337:776-778.
- <sup>180</sup> Guarner C, Soriano G, Tomás A, Bulbena O, Novella MT, Balanzó J et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993;18:1139-1143.
- <sup>181</sup> Jiménez W. Endotelina, óxido nítrico y control del tono vascular: importancia fisiopatológica en la cirrosis hepática. *Med Clin (Barc)* 1995;104:671-675.
- <sup>182</sup> López-Talavera JC, Groszmann RJ. Síndrome circulatorio hiperdinámico de la hepatopatía crónica: fisiopatología de una entidad multiorgánica. *Med Clin (Barc)* 1995;105:13-15.
- <sup>183</sup> Vanderwinden JM, Mailleux P, Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ, de Laet MH. Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *N Engl J Med* 1992;327:511-515.
- <sup>184</sup> Middleton SJ, Shorhouse M, Hunter JO. Increased nitric oxide synthesis in ulcerative colitis. *Lancet* 1993;341:465-466.
- <sup>185</sup> Amado JA, Berrazuela JR, Salas E. ¿Está implicado el óxido nítrico en la patogenia de las complicaciones tardías de la diabetes mellitus?. *Med Clin (Barc)* 1995;105:185-190.
- <sup>186</sup> Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukuto JM, Rajfer J. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;170:843-850.
- <sup>187</sup> Golstein L, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;338:1397-1404.

- <sup>188</sup> O'Dell TJ, Hawkins RD, Kandel ER, Arancio O. Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:11285-11289.
- <sup>189</sup> Knowles RG, Palacios M, Palmer RMJ, Moncada S. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: A transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:5159-5162.
- <sup>190</sup> Venturini CM, Knowles RG, Palmer RMJ, Moncada S. Synthesis of nitric oxide in the bovine retina. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180:920-925.
- <sup>191</sup> Breer H, Shepherd GM. Implications of the NO/cGMP system for olfaction. *Trends Neurosci* 1993;16:5-9.
- <sup>192</sup> Moore PK, Oluoyomi AO, Babbidge RC, Wallace P, Hart SL. L-N<sup>G</sup>-nitroarginine methyl ester exhibits antinociceptive activity in the mouse. *Br J Pharmacol* 1991;102:198-202.
- <sup>193</sup> Berrazueta JR, Salas E, Ochoteco A, Poveda JJ, Sánchez de Vega MJ. Acción analgésica periférica del donador exógeno de óxido nítrico: nitroglicerina. Estudio control frente a placebo de la acción de la nitroglicerina transdérmica sobre la sensibilidad dolorosa en el antebrazo. *Rev Esp Cardiol* 1993;46:10-14.
- <sup>194</sup> Martens MA, Yoon PS, Iyengar R, Leaf CD, Wishnok JS. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: Nitric oxide is an intermediate. *Biochemistry* 1988;27:8706-8711.
- <sup>195</sup> Hibbs JB, Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM. Nitric oxide: A cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;157:87-94.
- <sup>196</sup> Stuehr DJ, Gross SS, Sakuma I, Levi R, Nathan CF. Activated murine macrophages secrete a metabolite of arginine with the bioactivity of endothelium-derived relaxing factor and the chemical reactivity of nitric oxide. *J Exp Med* 1989;169:1011-1020.
- <sup>197</sup> Billiar TR, Curran RD, Stuehr DJ, West MA, Bentz BG, Simmons RL. An L-arginine-dependent mechanism mediates Kupffer cell inhibition of hepatocyte protein synthesis in vitro. *J Exp Med* 1989;169:1467-1472.
- <sup>198</sup> Langrehr JM, Murase N, Markus PM, Cai X, Neuhaus P, Schraut W et al. Nitric oxide production in host-versus-graft and graft-versus-host reactions in the rat. *J Clin Invest* 1992;90:679-683.
- <sup>199</sup> Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:4651-4655.
- <sup>200</sup> Cholet-Martin S, Gatecel C, Kernmarc N, Gougerot-Pocidalo MA, Payen D. Alveolar neutrophil functions and cytokine levels in patients with the adult respiratory distress syndrome during nitric oxide inhalation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:985-990.
- <sup>201</sup> Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83:1774-1777.
- <sup>202</sup> Buga GM, Gold ME, Wood KS, Chaudhuri G, Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide relaxes nonvascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1989;161:61-72.
- <sup>203</sup> Rich GF, Lawson SM, Johns RA, Daugherty MO, Uncles DR. Inhaled nitric oxide selectively decreases pulmonary vascular resistance without impairing oxygenation during one-lung ventilation in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994;80:57-62.
- <sup>204</sup> Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991;338:1173-1174.
- <sup>205</sup> Sitbon O, Brenot F, Denjean A, Bergeron A, Parent F, Azarian R et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:384-389.
- <sup>206</sup> Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:818-819.
- <sup>207</sup> Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:819-820.
- <sup>208</sup> Zayec M, Wild L, Roberts JD, Morin FC. Effect of nitric oxide on the survival rate and incidence of lung injury in newborn lambs with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1993;123:947-952.
- <sup>209</sup> 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.
- <sup>210</sup> Fratacci MD, Frostell CG, Chen TY, Wain JC, Robinson DR, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator of heparin-protamine vasoconstriction in sheep. *Anesthesiology* 1991;75:990-999.
- <sup>211</sup> Pison U, López FA, Heidelmeyer CF, Rossaint R, Falke K. Inhaled nitric oxide reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction without impairing gas exchange. *J Appl Physiol* 1993;74:1287-1292.
- <sup>212</sup> Channick RN, Newhart JW, Johnson FW, Moser KM. Inhaled nitric oxide reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. A practical nitric oxide delivery and monitoring system. *Chest* 1994;105:1842-1847.
- <sup>213</sup> Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993;78:427-433.



- <sup>214</sup> Busse R, Mülsch A. Calcium-dependent nitric oxide synthesis in endothelial cytosol is mediated by calmodulin. *FEBS Lett* 1990;265:133-136.
- <sup>215</sup> Puybasset L, Stewart T, Rouby JJ, Cluzel P, Mourgeon E, Belin MF et al. 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.
- <sup>216</sup> Moinard J, Manier G, Pillot O, Castaing Y. Effect of inhaled nitric oxide on hemodynamics and VA/Q inequalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1482-1487.
- <sup>217</sup> Barberá JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodríguez-Roisín R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436-440.
- <sup>218</sup> Blanch L, Joseph D, Fernández R, Mas A, Martínez M, Vallés J et al. Hemodynamic and gas exchange responses to inhalation of nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome and in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 1997;23:51-57.
- <sup>219</sup> Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC, Filley S, Ffrench P, Estanove S. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology* 1992;77:880-883.
- <sup>220</sup> Rich GF, Murphy GD, Roos CM, Johns RA. Inhaled nitric oxide. Selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1993;78:1028-1035.
- <sup>221</sup> Snell GI, Salamonsen RF, Bergin P, Esmore DS, Khan S, Williams TJ. Inhaled nitric oxide used as a bridge to heart-lung transplantation in a patient with end-stage pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1263-1266.
- <sup>222</sup> Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.
- <sup>223</sup> Gerlach H, Pappert D, Lewandowski K, Rossaint R, Falke KJ. Long-term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1993;19:443-449.
- <sup>224</sup> Wysocki M, Delclaux C, Roupie E, Langeron O, Liu N, Herman B et al. Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine bismesylate in the adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1994;20:254-259.
- <sup>225</sup> Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Stewart TE, Cluzel P, Arthaud M et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose-response curves. *Intensive Care Med* 1994;20:319-327.
- <sup>226</sup> 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.
- <sup>227</sup> Leclerc F, Riou Y, Martinot A, Storme L, Hue V, Flurin V et al. Inhaled nitric oxide for a severe respiratory syncytial virus infection in an infant with bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Med* 1994;20:511-512.
- <sup>228</sup> Abman SH, Griebel JL, Parker DK, Schmidt JM, Swanton D, Kinsella JP. Acute effects of inhaled nitric oxide in children with severe hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1994;124:881-888.
- <sup>229</sup> Puybasset L, Rouby J-J, Mourgeon E, Cluzel P, Souhil Z, Law-Kowne J-D et al. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:318-328.
- <sup>230</sup> Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Knorr M, Falke KJ. Autoinhalation of nitric oxide after endogenous synthesis in nasopharynx. *Lancet* 1994;343:518-519.
- <sup>231</sup> Ricou B, Suter PM. Variable effects of nitric oxide (NO) in ARDS patients. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:A350.
- <sup>232</sup> Zapol WM. Minidose inhaled nitric oxide: less is better. *Intensive Care Med* 1993;19:433-434.
- <sup>233</sup> Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Roberts JD, Zapol WM. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology* 1994;80:761-770.
- <sup>234</sup> Levy B, Bollaert PE, Larcan A. Inhaled nitric oxide is often efficient in severe ARDS. *Intensive Care Med* 1995;21:864.
- <sup>235</sup> Rovira I, Chen TY, Winkler M, Kawai N, Bloch KD, Zapol WM. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary hemodynamics and gas exchange in an ovine model of ARDS. *J Appl Physiol* 1994;76:345-355.
- <sup>236</sup> Roberts JD, Chen TY, Kawai N, Wain J, Dupuy P, Shimouchi A et al. Inhaled nitric oxide reverses pulmonary vasoconstriction in the hypoxic and acidotic newborn lamb. *Circ Res* 1993;72:246-254.
- <sup>237</sup> Galloni L, Lu Qin, Puybasset L, Rao GSU, Coriat P, Rouby JJ. Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1770-1777.
- <sup>238</sup> Adnot S, Koyoundjian C, Defouilloy C, Andrivet P, Sediame S, Herigault R et al. Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:310-316.

- <sup>219</sup> Walrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:991-996.
- <sup>240</sup> Pappert D, Rossaint R, Veit S, Keh D, Falke K. En: Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. Mutz NJ, Koller W, Benzer H, eds. 7<sup>th</sup> European Congress on Intensive Care Medicine. Monduzzi Editore, Innsbruck, 1994;245-251.
- <sup>241</sup> Grover R, Murdoch I, Smithies M, Mitchell I, Bihari D. Nitric oxide during hand ventilation in patient with acute respiratory failure. *Lancet* 1992;340:1038-1039.
- <sup>242</sup> Chiche JD, Canivet JL, Damas P, Joris J, Lamy M. Inhaled nitric oxide for hemodynamic support after postpneumonectomy ARDS. *Intensive Care Med* 1995;21:675-678.
- <sup>243</sup> Vincent JL. Is ARDS usually associated with right ventricular dysfunction or failure? *Intensive Care Med* 1995;21:195-196.
- <sup>244</sup> Falke K, Rossaint R, Pison U, Slama S, López F, Santak B et al. Inhaled nitric oxide selectively reduces pulmonary hypertension in severe ARDS and improves gas exchange as well as right heart ejection fraction. A case report. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:A248 (abstract).
- <sup>245</sup> Slama K, Rossaint R, Keitel M, Lewandowski K, Stendel W, Falke K. Effects of inhaled nitric oxide and iv prostacyclin on right ventricular function in patients with severe ARDS. *Intensive Care Med* 1992;18:S66 (abstract).
- <sup>246</sup> Grover R, Smithies M, Bihari D. A dose profile of the physiological effects of inhaled nitric oxide in acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:A350 (abstract).
- <sup>247</sup> Wysocki M, Vignon Ph, Roupie E, Humbert M, Adnot S, Lemaire F et al. Improvement in right ventricular function with inhaled nitric oxide in patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS) and permissive hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:A350.
- <sup>248</sup> Rossaint R, Slama K, Stendel W, Gerlach H, Pappert D, Veit S et al. Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1995;21:197-203.
- <sup>249</sup> Fierobe L, Brunet F, Dhainaut JF, Monchi M, Belghith M, Mira JP et al. Effect of inhaled nitric oxide on right ventricular function in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1414-1419.
- <sup>250</sup> Lob E, Stamler JS, Hare JM, Loscalzo J, Colucci WS. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994;90:2780-2785.
- <sup>251</sup> Semigran MJ, Cockrill BA, Kacmarek R, Thompson BT, Zapol WM, Dec GW et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:982-988.
- <sup>252</sup> Galbusera C, Olivci M, Zanierato M, Rinaldi M, Palo A, Veronesi R et al. Effects of inhaled nitric oxide in left ventricular failure with pulmonary hypertension. *Intensive Care Med* 1996;22:S3 (abstract).
- <sup>253</sup> Bocchi EA, Bacal F, Costa Auler JO, Carmone MJC, Bellotti G, Pileggi F. Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure. *Am J Cardiol* 1994;74:70-72.
- <sup>254</sup> Wagner F, Günther G, Dandel M, Loebe R, Hetzer R. Nitric oxide inhalation to support right ventricular function following orthotopic heart transplantation. *Intensive Care Med* 1997;23: S1 (abstract).
- <sup>255</sup> Channick RN, Hoch RC, Newhan JW, Johnson FW, Smith CM. Improvement in pulmonary hypertension and hypoxemia during nitric oxide inhalation in a patient with end-stage pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:811-814.
- <sup>256</sup> Blanch LI, Baigorri F, Fernández R, Saura P, Vallés J, Joseph D. Efecto vasodilatador pulmonar selectivo del óxido nítrico inhalado en un paciente con tromboembolismo pulmonar. *Med Clin (Barc)* 1995;105:261-263.
- <sup>257</sup> Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, Savcic M, Eichenberger U, Kleger GR et al. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 1996;334:624-629.
- <sup>258</sup> Estagnasié P, Le Bourdellès G, Mier L, Coste F, Dreyfuss D. Use of inhaled nitric oxide to reverse flow through a patent foramen ovale during pulmonary embolism. *Ann Int Med* 1994;120:757-759.
- <sup>259</sup> Moutafis M, Hatahet Z, Castelain MEJ, Renaudin MH, Monnot A, Fischler M. Validation of a simple method assessing nitric oxide and nitrogen dioxide concentrations. *Intensive Care Med* 1995;21:537-541.
- <sup>260</sup> Young JD, Dyar OJ. Delivery and monitoring of inhaled nitric oxide. *Intensive Care Med* 1996;22:77-86.
- <sup>261</sup> Skimming JW, Cassin S, Blanch PB. Nitric oxide administration using constant-flow ventilation. *Chest* 1995;108:1065-1072.
- <sup>262</sup> Wessel DL, Adatia J, Thompson JE, Hickey PR. Delivery monitoring of inhaled nitric oxide in patients with pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 1994;22:930-938.
- <sup>263</sup> Isomura K, Chikahira M, Terashini K, Hamada K. Induction of mutations and chromosome aberrations in lung cells following in vivo exposures to nitrogen oxides. *Mutation Res* 1984;136:119-125.
- <sup>264</sup> Arroyo PL, Hatch-Pigott V, Mower HF, Cooney RV. Mutagenicity of nitric oxide and its inhibition by antioxidants. *Mutation Res* 1992;281:193-202.

- <sup>265</sup> Nguyen T, Brunson D, Crespi CL, Penman BW, Wishnok JS, Tannenbaum SR. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:3030-3034.
- <sup>266</sup> Wink DA, Kasprzak KS, Maragos CM et al. DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science* 1991;254:1001-1003.
- <sup>267</sup> Greenbaum R, Bay J, Hargreaves MD, Kain ML, Kelman GR, Nunn JF et al. Effects of higher oxides of nitrogen on the anaesthetized dog. *Br J Anaesth* 1967;39:393-404.
- <sup>268</sup> Oda H, Nogami H, Kusumotos S, Nakajima T, Kurata A, Imai K. Long-term exposure to nitric oxide in mice. *J Jpn Soc Air Pollut* 1976;11:150-160.
- <sup>269</sup> Oda H, Nogami H, Kusumotos S, Nakajima T, Kurata A. Lifetime exposure to 2,4 ppm nitric oxide in mice. *Env Res* 1980;22:254-263.
- <sup>270</sup> Gómez Jiménez J, Salgado Remigio A. Óxido nítrico y sepsis. *Med Clin (Barc)* 1993;101:741-742.
- <sup>271</sup> Azoulay E, Soler P, Blayo MC, Basset F. Nitric oxide effects on lung structure and blood oxygen affinity in rats. *Bull Europ Physiopath Respir* 1977;13:629-644.
- <sup>272</sup> Centers for disease control. Recommendations for occupational safety and health standard. *MMWR* 1988;37:1-29.
- <sup>273</sup> Tsai GE, Gastfriend DR. Nitric oxide-induced motor neuron disease in a patient with alcoholism. *N Engl J Med* 1995; :1037.
- <sup>274</sup> Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:1620-1624.
- <sup>275</sup> Huie RE, Padmaja S. The reaction of NO with superoxide. *Free Radic Res Commun* 1993;18:195-199.
- <sup>276</sup> Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 1991;288:481-487.
- <sup>277</sup> Haddad LY, Crow JP, Yaozu Y, Beckman J, Matalon S. Concurrent generation of nitric oxide and superoxide damages surfactant protein A (SP-A). *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:A549 (abst).
- <sup>278</sup> Kooy NW, Royall JA, Ye YZ, Kelly DR, Beckman JS. Evidence for in vivo peroxynitrite production in human acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1250-1254.
- <sup>279</sup> Sadeghi-Hashjin G, Folkerts G, Henricks PAJ, Verheyen AKCP, van der Linde HJ, van Ark I et al. Peroxynitrite induces airway hyperresponsiveness in Guinea pigs in vitro and in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1697-1701.
- <sup>280</sup> Leaderer BP, Stolwijk JAJ, Zagraniski RT, Quing-Shan MA. Field study of indoor air contaminant levels associated with unvented combustion sources. 77<sup>th</sup> Annual Meeting of the Air Pollution Control Association 1987;84:33-36.
- <sup>281</sup> Gilman MJ, Sylvester JT, Kennedy TP, Menkes HA, Traystman RJ. Vascular effects of cigarette smoke in isolated pig lungs. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:549-553.
- <sup>282</sup> Norman V, Keith CH. Nitrogen oxides in tobacco smoke. *Nature* 1965;205:915-916.
- <sup>283</sup> Goldstein E, Peek NF, Parkes NJ, Hines H, Steffey EP, Tarkington B. Fate and distribution of inhaled nitrogen dioxide in Rhesus monkeys. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:403-412.
- <sup>284</sup> Freeman G, Crane SC, Stephens J, Furiosi NJ. Pathogenesis of the nitrogen dioxide-induced lesion in the rat lung: a review and presentation of new observations. *Am Rev Respir Dis* 1968;98:429-443.
- <sup>285</sup> Freeman G. Covert reduction in ventilator surface in rats during prolonged exposure to suacute nitrogen dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1972;106:563-579.
- <sup>286</sup> Nishimura M, Hess D, Kaemarek RM, Ritz R, Hurford WE. Nitrogen dioxide production during mechanical ventilation with nitric oxide in adults. *Anesthesiology* 1995;82:1246-1254.
- <sup>287</sup> Ranga V, Kleinerman J, Ip MPC, Collins AM. The effect of nitrogen dioxide on tracheal uptake and transport of horseradish peroxidase in the Guinea pig. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:483-490.
- <sup>288</sup> Man SFP, Williams DJ, Amy RA, Man GCW, Lien DC. Sequential changes in canine pulmonary epithelial and endothelial cell functions after nitrogen dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:199-205.
- <sup>289</sup> Stavert DM, Lehnert BE. Nitrogen oxide and nitrogen dioxide as inducers of acute pulmonary injury when inhaled a relatively high concentrations for brief periods. *Inhal Toxicol* 1990;2:53-57.
- <sup>290</sup> Sandström T, Stjernberg N, Eklund A, Lendin MC, Bjerrmer I., Kolmodin-Hedman B et al. Inflammatory cell response in bronchoalveolar lavage fluid after nitrogen dioxide exposure of healthy subjects: A dose-response study. *Eur Respir J* 1991;3:332-339.
- <sup>291</sup> Bauer MA, Utell MJ, Morrow PE, Speers DM, Gibb FR. Inhalation of 0.30 ppm nitrogen dioxide potentiates exercise-induced bronchospasm in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1203-1208.
- <sup>292</sup> Frampton MW, Morrow PE, Cox C, Gibb FR, Speers DM, Utell MJ. Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:522-527.

- <sup>292</sup> Rose RM, Fuglestad JM, Skornik WA, Hammer SM, Wolfthal SF, Beck BD et al. The pathophysiology of enhanced susceptibility to murine cytomegalovirus respiratory infection during short-term exposure to 5 ppm nitrogen dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:912-917.
- <sup>294</sup> Rasmussen TR, Kjaergaard SK, Tarp U, Pedersen OF. Delayed effects of NO<sub>2</sub> exposure on alveolar permeability and glutathione peroxidase in healthy humans. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:654-659.
- <sup>295</sup> Mustafa MG, Tierney DF. Biochemical and metabolic changes in the lung with oxygen, ozone, and nitrogen dioxide toxicity. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:1061-1090.
- <sup>296</sup> Rasmussen TR, Brauer M, Kjærgaard S. Effects of nitrous acid exposure on human mucous membranes. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1504-1511.
- <sup>297</sup> Hermann L. Ueber die Wirkungen des Stickoxydulgases auf das Blut. *Arch Anat Physiol, Lpz* 1865;469-481.
- <sup>298</sup> Gibson QH, Roughton FJW. The kinetics and equilibria of the reactions of nitric oxide with sheep haemoglobin. *J Physiol* 1957;136:507-526.
- <sup>299</sup> Severinghaus JW, Xu FD, Spellman MJ. Benzocaine and methemoglobin: recommended actions. *Anesthesiology* 1991;74:385-386.
- <sup>300</sup> Frayling IM, Addison GM, Chatterjee K, Meakin G. Methaemoglobinaemia in children treated with prilocaine-lignocaine cream. *Br Med J* 1990;301:153-154.
- <sup>301</sup> Bojar RM, Rastegar H, Payne DD, Harkness SH, England MR, Stez JJ et al. Methemoglobinemia from intravenous nitroglycerine, a word of caution. *Ann Thorac Surg* 1987;43:332-334.
- <sup>302</sup> Maclabert R, Testud F, Descotes J. Methaemoglobinaemia due to amyl nitrite inhalation: A case report. *Hum Exp Toxicol* 1994;13:313-314.
- <sup>303</sup> Ellis M, Hiss Y, Shenkman L. Fatal methemoglobinemia caused by inadvertent contamination of a laxative solution with sodium nitrite. *Isr J Med Sci* 1992;28:289-291.
- <sup>304</sup> Keatts GI, Fiser DH. Metoclopramide-induced methemoglobinemia. *Pediatrics* 1988;82:364-366.
- <sup>305</sup> Magna LA, Buiguelman B. NADH-methemoglobin reductase and methemoglobin among leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1984;52:475-481.
- <sup>306</sup> Young JD, Dyar O, Xiong L, Howell S. Methaemoglobin production in normal adults inhaling low concentrations of nitric oxide. *Intensive Care Med* 1994;20:581-584.
- <sup>307</sup> Fleetham JA, Tunnicliffe BW, Munt PW. Methemoglobinaemia and the oxides of nitrogen. *N Engl J Med* 1978;298:1150.
- <sup>308</sup> Borgese N, Pietrini G, Gaetani S. Concentration of NADH-cytochrome b<sub>5</sub> reductase in erythrocytes of normal and methemoglobinemic individuals measured with a quantitative radioimmunoblotting assay. *J Clin Invest* 1987;80:1296-1302.
- <sup>309</sup> Handbook of poisoning, 10<sup>th</sup> Edition. Robert H. Dreisbach, Lange Medical Publications 1980, Los Altos (California). p 75-76.
- <sup>310</sup> Choury D, Reghis A, Pichard AL, Kaplan JC. Endogenous proteolysis of membrane-bound red cell cytochrome-b<sub>5</sub> reductase in adults and newborns: its possible relevance to the generation of soluble methemoglobin reductase. *Blood* 1983;61:894-898.
- <sup>311</sup> Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A. Simplified acute physiological score for intensive care patients. *Lancet* 1983;2:741.
- <sup>312</sup> Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829.
- <sup>313</sup> Berggren SM. The oxygen deficit of arterial blood caused by non-ventilating parts of the lung. *Acta Physiol Scand* 1942;11:1-92.
- <sup>314</sup> Grossman W, McLaurin LP. Clinical measurement of vascular resistance and assesment of vasodilator drugs. En: Grossman W, ed. Cardiac catheterization and angiography. Philadelphia: Lea and Febiger, 1980;116-123.
- <sup>315</sup> Warner MA, Divertic MB, Offord KP, Marsik IIM, Helmholtz HF Jr, McMichan JC. Clinical implications of variation in total venoarterial shunt fraction calculated by different methods during severe acute respiratory failure. *Mayo Clin Proc* 1983;58:654-659.
- <sup>316</sup> Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978;8:283-298.
- <sup>317</sup> Beck JB, Shultz EK. The use of relative operating characteristic (ROC) curves in test performance evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:13-20.
- <sup>318</sup> Centor RM, Schwartz JS. An evaluation of methods for estimating the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. *Med Decis Makin* 1985;5:149-156.
- <sup>319</sup> Puybasset L, Rouby JJ. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. En: Yearbook of intensive care and emergency medicine. Vincent JL, ed. Springer-Verlag, Brussels, 1995;331-357.
- <sup>320</sup> Sibbald WJ, Driedger AA. Right ventricular function in acute disease states: pathophysiologic considerations. *Crit Care Med* 1983;11:339-345.
- <sup>321</sup> Katz JA, Ozanne GM, Zian SE, Fairley HB. Time course and mechanisms of lung-volume increase with PEEP in acute pulmonary failure. *Anesthesiology* 1981;54:9-16.

- 
- <sup>112</sup> Borelli M, Fumagalli R, Bernasconi F, Cereda M, Gattinoni L, Pesenti A. Relief of hypoxemia contributes to a reduction in cardiac index related to the use of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med* 1996;22:382-386.
-

