

Dr. *Daniel Marcelo Campos

Óxido nítrico. Fisiología y farmacología

RESUMEN: El óxido nítrico pasó de ser una molécula tóxica, producto de la combustión, a ser un mediador de múltiples procesos biológicos. Los principales investigadores que trabajaron sobre el mismo recibieron en el año 1998 el premio Nobel. Se lo encuentra presente en las células del endotelio de todos los mamíferos y juega un papel fundamental en el proceso de relajación. Posteriormente se ha demostrado que se sintetiza en las plaquetas, células del sistema inmune, neuronas y otras células del organismo donde ejerce, otras acciones más allá de la vasodilatación. Su exceso o defecto permitió la comprensión de distintos mecanismos fisiopatológicos (shock séptico, hipertensión arterial). Su modulación permite tratar distintas entidades. La administración por vía inhalatoria tiene utilidad en diversas patologías. El tratamiento de la hipertensión pulmonar del recién nacido es el ejemplo más relevante, porque permitió mejorar la sobrevida y disminuyó el número de pacientes sometidos a Membrana de Oxigenación Extracorpórea. En el tratamiento de las cardiopatías congénitas que cursan con hipertensión pulmonar ocupa un lugar destacado en el intra, pre y postoperatorio. El Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto es quizá la entidad más cuestionada; ya que, si bien mejora la hipoxemia, no hay estudios que demuestren que mejora la sobrevida.

Nitric oxide. Physiology and pharmacology

SUMMARY: From a toxic molecule resulting from combustion, nitric oxide became a multiple biological product mediator. Main researchers of this mediator received the Nobel prize in 1998. It is present in the endothelium cells of all mammals, and plays a major role in the relaxation process. It could subsequently be evidenced that it is synthesized in platelets, immune system cells, neurones, and other body cells where it performs other actions apart from vasodilatation. An excess or defect of this mediator enabled to understand the various pathophysiological mechanisms (septic shock, blood hypertension). Treatment of different entities is possible by this mediator modulation. Inhaling this mediator may be useful for different pathologies. Treatment of newborn pulmonary hypertension is the most relevant example, where overlife could be improved, and the number of patients subjected to extracorporeal membrane oxygenation was decreased. It plays a major role in the treatment of pulmonary hypertension congenital cardiopathies during, intra-, pre-, and post-surgery. The Adult Respiratory Distress Syndrome may be the most questioned entity since, even though it improves hypoxemia, no studies have shown to improve overlife.

Óxido nítrico. Fisiología e farmacología

RESUMO: O óxido nítrico, inicialmente considerado apenas um produto tóxico da combustão, passou a ser um mediador de numerosos processos biológicos. Os principais pesquisadores que estudaram este gás receberam o prêmio Nobel

Palabras Clave

- ▶ Óxido nítrico
- ▶ Endotelio
- ▶ Hipertensión pulmonar
- ▶ Cardiopatías congénitas

Key Words

- ▶ Nitric oxide
- ▶ Endothelium
- ▶ Pulmonary hypertension
- ▶ Congenital cardiopathies

* Fundación de Lucha Enfermedades Neurológicas del Niño

em 1998. Ele está presente nas células do endotélio de todos os mamíferos e desempenha um papel fundamental no processo de relaxação. Posteriormente, demonstrou-se que o óxido nítrico se sintetiza nas plaquetas, nas células do sistema imunológico, nos neurônios e em outras células do organismo exercendo outras funções além da vasodilatação. Através do estudo do excesso ou falta de óxido nítrico foi possível compreender vários mecanismos fisiopatológicos (choque séptico, hipertensão arterial). Sua modulação permite tratar distintas entidades. A administração por via inalatória é muito útil para diversas patologias. O exemplo mais relevante é o tratamento da hipertensão pulmonar do recém-nascido, porque permite melhorar a sobrevida e diminuir o número de pacientes submetidos a oxigenação com membrana extra-corpórea (OME). Também é importante no tratamento de cardiopatias congênitas com hipertensão pulmonar nos períodos intra, pré e pós-operatório. Provavelmente seja questionado o uso do óxido nítrico na Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto: embora melhore a hipoxemia, não existem estudos que demonstrem que melhore a sobrevida.

Palavras-chaves

- ▶ Óxido nítrico
- ▶ Endotélio
- ▶ Hipertensão pulmonar
- ▶ Cardiopatias congênitas

Introducción

En 1992 la revista Science nominó al óxido nítrico "la molécula del año" y en 1998 sus principales investigadores recibieron el premio Nobel de Medicina.

Hasta hace poco más de una década, el único interés por el óxido nítrico se centraba en controlar sus niveles en los ambientes polucionados, ya que este gas se genera en los procesos de combustión.

Sin embargo, en 1987 se descubrió que el ON se producía en pequeñas cantidades en las células endoteliales de todos los mamíferos y que juega un papel fundamental en el control del tono vascular.

Posteriormente se ha demostrado que se sintetiza en las plaquetas, células del sistema inmune, neuronas y otras células del organismo donde ejerce otras acciones aparte de la vasodilatación.

El ON endógeno ejerce acciones fisiológicas en gran parte de los órganos y sistemas y es el responsable de muchos procesos fisiopatológicos.

Farmacología

Factor de relajación y óxido nítrico

Furchgot y Zawadski¹ descubrieron que era necesaria la presencia de endotelio para que un anillo vascular previamente constreñido con fenilefrina respondiera a la vasodilatación de la acetilcolina (ACh). Debido a este fenómeno, los autores dedujeron que debía haber un factor o factores producidos por el endotelio que determinaba que el músculo se relajara en presencia de (ACh), y crearon el concepto de factor relajante derivado del endotelio.

Palmer y Moncada² en 1987 demostraron que las células endoteliales en cultivo libaban factor relajante del endotelio

y que éste compartía las mismas propiedades físico-químicas con el ON y sugirieron que se trataba del mismo compuesto.

Ignaro³ en el mismo año demostró que el factor relajante derivado del endotelio era ON o un compuesto nitroso muy lábil que rápidamente liberaba ON.

Síntesis de óxido nítrico endógeno

La síntesis se produce en el endotelio vascular a partir de átomos de nitrógeno guanidino terminal del aminoácido L-arginina.

Palmer y Moncada⁴ demostraron que el endotelio vascular formaba ON y L-citrulina a partir de L-arginina mediante la acción de una enzima soluble, NADPH dependiente, denominada óxido nítrico sintetasa (NOS).

Existen dos isoformas de NOS, una constitutiva y otra inducible. Ambas son dioxigenasas, NADPH-dependientes y son inhibidas por análogos de la L-arginina.

Óxido nítrico sintetasa constitutiva:

La NOS constitutiva es particulada y citosólica, Ca/calmodulin dependiente y se encuentra en las células endoteliales, en las plaquetas y en las neuronas.

Permite la producción de pequeñas cantidades de ON, del orden de los picomoles; pero es inactiva hasta que se produce un aumento del Ca intracelular y entonces éste se une a la calmodulina. El complejo calcio-calmodulina se une y activa la enzima NOS. La NOS constitutiva sintetiza pequeñas cantidades de ON hasta que cae la concentración de calcio intracelular.

Esta síntesis intermitente de ON produce desde la relajación mantenida del músculo liso hasta la transmisión de señales.

Se ha identificado la presencia de NOS constitutiva en suprarrenales, miocardio, mastocitos, riñón y retina⁵.

Óxido nítrico sintetasa inducible:

La NOS inducible es citosólica Ca/calmodulin independiente y se expresa sólo ante estímulos como endotoxinas y citoquinas: factor de necrosis tumoral (TNF) o interleuquinas (IL) en macrófagos, hepatocitos y células del músculo liso vascular.

Una vez activada, produce grandes cantidades de ON (nanomoles). También puede expresarse en otras células y tejidos como neutrófilos, miocardio, células de Kupffer, fibroblastos, riñón y pulmón.

Inhibidores de la óxido nítrico sintetasa:

La síntesis de ON a partir de la L-arginina se puede inhibir por medio de análogos de ésta. Estos compuestos son sustancias que tienen sustitución de un grupo amino del aminoácido L-arginina e inhiben de manera dosis dependiente por un mecanismo competitivo a las enzimas NOS.

Los glucocorticoides inhiben la expresión de la NOS inducible tras la administración de endotoxinas⁶; pero no la síntesis de ON, una vez que se ha inducido esta enzima.

Mecanismo acción L-arginina-óxido nítrico-GMPc:

La molécula de ON, una vez sintetizada, activa directamente la parte soluble de la enzima guanil ciclasa (sGC), que transforma el guanosín trifosfato (GTP) en guanosín monofosfato 3:5-cíclico (GMPc). Éste, a través de una cadena de proteínas quinasas, produce la relajación de la fibra lisa vascular.

La GC se encuentra presente en casi todos los tipos de células del pulmón, tráquea, hígado, corazón, riñón, cerebro, músculo esquelético y cerebelo.

La sGC puede ser inhibida por ciertas sustancias como la cisteína, azul de metileno, ferrocianida, hemoglobina, metahemoglobina, hidroquinonas.

La degradación del GMPc se puede controlar con inhibidores de la fosfodiesterasa específica para GMPc.

La relajación del músculo liso vascular producida por los nitrovasodilatadores (nitroprusiato, nitroglicerina, nitritos) y por los vasodilatadores endotelio dependientes (acetilcolina, ADP, trombina, sustancia P) se asocia a un aumento del GMPc⁷.

Todos estos vasodilatadores actúan a través de la vía ON guanil ciclasa-GMPc.

El GMPc es el mediador de la vasodilatación y el ON es nitrovasodilatador endógeno.

El descubrimiento de la vía L-arginina-óxido nítrico-GMPc, presente en la mayoría de los mamíferos, y su manipulación farmacológica han abierto una nueva era para la investigación en diversos campos de la medicina.

La producción de ON se puede modular en aquellas situaciones patológicas en que se produce en exceso mediante la inhibición de su síntesis con inhibidores de las enzimas NOS (aminoguanidina corticoides), o bien, mediante el bloqueo de la sGC (azul de metileno cisteína).

Cuando el mecanismo fisiopatológico sea un déficit en la síntesis, se puede administrar ON inhalado o fármacos donadores de ON, tanto por vía inhalatoria como endovenosa. También se puede inhibir la degradación del GMPc por medio de inhibidores de la fosfodiesterasa GMPc específica.

Óxido nítrico por vía inhalatoria

Administración

El óxido nítrico se presenta en cilindros de 300 y 800 partes por millón (ppm) disuelto en nitrógeno.

El contacto prolongado del ON con el oxígeno forma radicales tóxicos de dióxido de nitrógeno; por lo que la mezcla de ambos componentes debe hacerse justo antes de la administración.

Las cantidades de mezcla del ON combinado con el nitrógeno son muy pequeñas; por lo cual, la disminución de la FIO₂ en el circuito del ventilador es mínima.

Existen dos formas de administración durante la ventilación mecánica, dependiendo del momento en el que se incorpore la mezcla: antes o después del respirador.

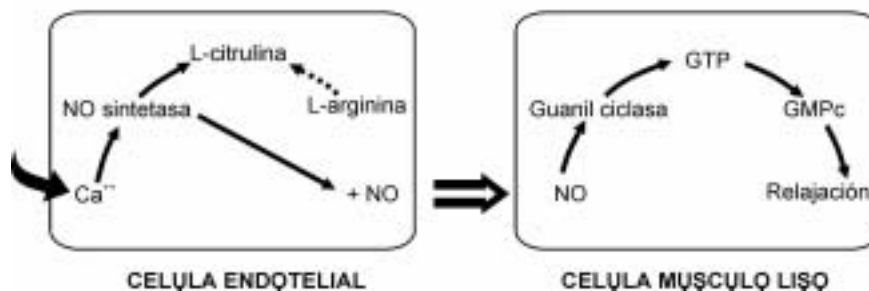


Fig. 1.- Vía de la L-arginina-óxido nítrico-guanil-ciclasa-GMP cíclico.

La administración antes del respirador requiere de dos mezcladores que permitan diluir, por un lado, la mezcla ON/N₂ y, por otro, la mezcla O₂/aire.

Este sistema⁸⁻⁹ permite concentraciones de ON más estables, y que la concentración de ON no se modifique con el tipo de ventilación (ventilación controlada, mandatoria, etc.) o con los parámetros ventilatorios (relación I/E, volumen corriente, etc.).

Las desventajas son: costo más elevado, dificultad para administrar concentraciones bajas de ON y/o baja FIO₂¹⁰, mayor tiempo de contacto del ON con el O₂ que favorece la formación de dióxido de nitrógeno. Esto último obligaría el uso de cal sodada¹¹ cuya efectividad debe ser controlada midiendo el dióxido de nitrógeno.

La administración después del respirador en la rama inspiratoria es la más utilizada por su facilidad; ya que sólo se requieren un cilindro de ON y un medidor de flujo preciso. La salida de éste se coloca en la rama inspiratoria del respirador luego de la salida del humidificador, si el sistema lo posee.

Este sistema permite la administración de un flujo continuo de ON.

El cálculo de la concentración administrada se realiza con la siguiente fórmula:

$$\text{Flujo ON} = \frac{\text{Flujo respirador} \times \text{concentración deseada de ON}}{\text{concentración en el cilindro}}$$

Monitoreo

Debido al potencial tóxico del ON y del dióxido de nitrógeno, es necesario monitorizar la concentración de éstos en el circuito del respirador.

La rama inspiratoria cerca del paciente es el lugar donde mejor se homogeneiza la muestra.

Existen tres sistemas de monitoreo:

- 1- Técnica infrarroja: No se la utiliza, porque es necesario usar filtros para absorber la humedad.
- 2- Quimioluminiscencia: Es la técnica de referencia. La velocidad de respuesta a los cambios de concentración es muy rápida, pero los equipos son sumamente costosos y se usan poco en la práctica clínica.
- 3- Electroquímicos: Requieren calibración. Es necesario reemplazar las celdas de medición. Algunos de estos monitores se acercan a la precisión de la quimioluminiscencia¹². Es el método más empleado en la clínica.

Indicaciones clínicas

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar se caracteriza por aumento de las resistencias vasculares pulmonares, alteraciones estructurales (adelgazamiento de las paredes vasculares y sobrecarga del ventrículo derecho).

La hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías y/o neumopatías es la más frecuente.

El primer uso clínico del ON se realizó en pacientes con hipertensión pulmonar primaria¹³ y, experimentalmente, en la hipertensión inducida por análogos del tromboxano¹⁴. En ambos casos, se produjo una vasodilatación pulmonar selectiva sin efectos sistémicos.

El ON inhalado se ha utilizado para reducir la hipertensión pulmonar asociada a:

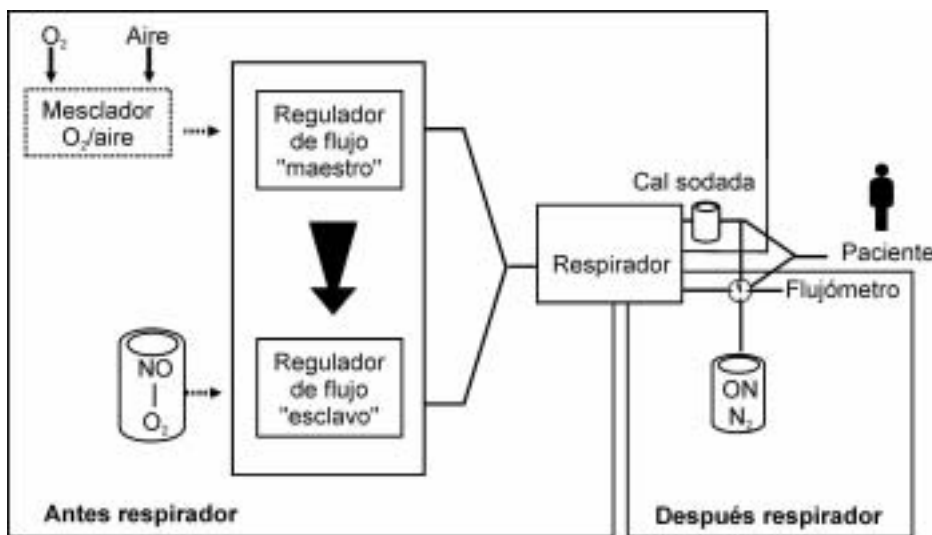


Fig. 2.- Sistema de administración.

- Vasoconstricción hipóxica¹⁵.
- EPOC¹⁶.
- SDR¹⁷⁻¹⁸ (donde también se mejora la hipoxemia).
- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido¹⁹.
- Hipertensión pulmonar primaria²⁰.
- Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas²¹ y adquiridas²².

En la hipertensión pulmonar crónica el efecto del ON se ve limitado por los cambios estructurales que ocurren en la vasculatura pulmonar (hipertrofia muscular).

El ON permite diferenciar las hipertensiones pulmonares fijas de las dinámicas o reversibles. Esta propiedad ha sido utilizada como test de screening en los pacientes candidatos a trasplante cardíaco, para evaluar el grado de reversibilidad de la hipertensión pulmonar²³.

Insuficiencia respiratoria

Es la aplicación más frecuente y quizás la más controvertida, por ser su respuesta variable y no estar demostrada su utilidad en términos de sobrevida.

Estaría indicado en aquellas situaciones en las que el shunt intrapulmonar es causa de la hipoxemia, debido a su efecto vasodilatador doblemente selectivo.

Actúa sólo en la circulación pulmonar y únicamente en las zonas que están bien ventiladas. No puede vasodilatar las zonas no ventiladas ya que no reciben el ON inhalado.

Las dosis presentan una gran variación interindividual y están influenciadas por diversos factores como el shock séptico y la presencia de foramen oval permeable.

En el SDR sin shock séptico, el efecto máximo sobre la PaO₂ se observa con concentraciones entre 1-5 ppm²⁴.

Estos resultados recomiendan la utilización de bajas concentraciones de ON, ya que el uso de dosis mayores no proporciona mejores efectos y aumenta el riesgo de toxicidad secundaria.

En pacientes con SDR y shock séptico tratados con noradrenalina, la mejoría en la oxigenación parece ser dosis dependiente entre 0,1 a 150 ppm²⁵.

El uso de PEEP puede potenciar la mejora en la oxigenación arterial provocada por el ON.

Esto sucede únicamente cuando la PEEP consigue reexpandir los alvéolos colapsados, fenómeno denominado reclutamiento.

Las acciones del ON sobre la oxigenación se describen como respuesta al ON y existe una gran variabilidad interindividual, de manera tal que los pacientes pueden ser respondedores o no respondedores.

Neonatología

Las primeras aplicaciones del ON se realizaron en esta área. Roberts¹⁹ demostró que la administración de 80 ppm de ON en recién nacidos con hipertensión pulmonar mejora-

ba la oxigenación arterial, al aumentar la saturación de oxígeno tanto preductal como postductal.

Kinsella²⁶ y colaboradores estudiaron los efectos de dosis más bajas de ON (10-20) ppm en neonatos con hipoxemia severa y criterios de oxigenación extracorpórea (ECMO) y observaron que a estas dosis también se producía una mejoría en la oxigenación y se evitaba el uso de ECMO.

El uso del ON se ha extendido a las siguientes patologías neonatales que cursan con hipoxemia:

- 1- Distrés respiratorio neonatal (membranas hialinas, aspiración meconial, neumonía)²⁷.
- 2- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.
- 3- Hernia diafragmática²⁸.
- 4- Postoperatorio de cirugía cardíaca.

Múltiples estudios demuestran que la inhalación de ON influye en la supervivencia, si se lo aplica precozmente²⁹, y estudios multicéntricos demostraron que el ON disminuye de manera significativa el uso de ECMO³⁰.

Por todos estos motivos, la FDA americana aprobó el uso de ON por vía inhalatoria para el tratamiento del distrés respiratorio neonatal en el año 1999.

Cardiopatías congénitas

El ON es un fármaco con implicancias muy importantes en el diagnóstico y tratamiento de las cardiopatías congénitas que cursan con hipertensión pulmonar:

- Ha sido demostrada su eficacia en la anomalía total del retorno venoso asociada con hipertensión pulmonar.
- En el postoperatorio de cirugía de corazón univentricular³¹ y en cardiopatías con shunt de izquierda-derecha
- En el tratamiento y prevención de las crisis de hipertensión pulmonar post circulación extracorpórea³².
- Se lo utiliza para discriminar si la obstrucción al flujo pulmonar en el recién nacido es por vasoconstricción o por causa anatómica³³.

Pacientes anestesiados

El ON puede ser administrado en pacientes anestesiados en cualquiera de las situaciones antes mencionadas.

Se lo ha utilizado en la hipertensión pulmonar observada en el trasplante de pulmón, en la cirugía cardíaca de adultos y pediátrica.

En cirugía torácica bajo ventilación unipulmonar, los resultados han sido dispares. Algunos trabajos muestran mejora de la oxigenación³⁴; aunque otros no observan este efecto³⁵.

Debe considerarse que los agentes inhalatorios, debido a su efecto vasodilatador, puedan interferir con el ON endógeno y probablemente con el inhalado³⁶.

Toxicidad

El ON es una molécula altamente reactiva; por este motivo, es potencialmente tóxica por sí misma o debido a sus derivados.

Dióxido de nitrógeno

Se produce por el contacto del óxido nítrico con oxígeno. La cantidad de éste depende del tiempo de contacto y de la concentración de O_2 (FiO_2).

El dióxido de nitrógeno es tóxico pulmonar directo y produce de manera aguda peroxidación de membranas lipídicas, lesión endotelial y epitelial con disminución de la permeabilidad alvéolo-capilar, edema pulmonar, pérdida de cilios, inflamación e hiperreactividad bronquial.

Durante la administración de ON debe monitorizarse la concentración de dióxido de nitrógeno; las concentraciones de éste no deben superar nunca las 2 ppm.

La producción de dióxido de nitrógeno tiene lugar en todos los procesos de combustión y forma parte de la contaminación ambiental en las zonas industrializadas.

La Administración Americana para la Seguridad y Salud en el Trabajo acepta como máximo una exposición a 5 ppm durante 8 horas al día.

Ácido nitroso

El dióxido de nitrógeno en presencia de agua forma ácido nitroso que provoca alteraciones en las mucosas.

Metahemoglobina

La molécula de ON se une a la oxihemoglobina con una afinidad 1500 veces superior al CO y forma nitrosilo-hemoglobina. Ésta se oxida en presencia de O_2 a metahemoglobina.

Posteriormente se forman los metabolitos finales nitratos y nitritos.

La metahemoglobina se convierte nuevamente en hemoglobina gracias a la acción de la metahemoglobin reductasa de los hematíes³⁷.

Los niveles normales de metahemoglobina están por debajo del 1%, aunque en los fumadores pueden ser algo más elevados.

En casos de déficit congénito de metahemoglobin reductasa, o en neonatos prematuros con inmadurez de dicha enzima, pueden presentarse niveles de hasta 10-20%.

Los efectos tóxicos de la metahemoglobina se deben a una disminución del contenido arterial de oxígeno y, por lo tanto, del transporte de O_2 ; cuando se alcanzan niveles superiores al 15%, puede haber hipoxia tisular.

Durante la administración de ON, las cifras de metahemoglobina son bajas, en general, inferiores al 1,3%³⁸.

Se han publicados casos aislados de altos niveles de metahemoglobina durante la administración de ON.

Los recién nacidos tienen riesgo de presentar niveles más elevados de metahemoglobina, porque la hemoglobina fetal se oxida más fácilmente, y pueden tener una disfunción de la hemoglobin reductasa.

Los pacientes que reciben dosis elevadas de ON y nitrovasodilatadores endovenosos y aquellos con déficit congénito de la hemoglobin reductasa son también una población susceptible de presentar este fenómeno.

Durante la administración de ON se deben monitorizar diariamente los niveles de metahemoglobina.

El tratamiento de la metahemoglobinemia consiste en disminuir o suspender el ON y administrar azul de metileno o ácido ascórbico.

Conclusiones

El óxido nítrico pasó de ser un compuesto tóxico a desempeñar un papel fundamental en múltiples procesos biológicos.

Es una de las moléculas más estudiadas en la actualidad en diversos campos de la medicina.

Desempeña un papel regulador en todo el sistema cardiovascular y una alteración en su síntesis, ya sea en déficit o aumento, es mecanismo fisiopatológico para enfermedades tan frecuentes como la hipertensión o tan graves como el shock séptico.

Hasta la actualidad no se ha demostrado que el ON inhalado mejore la supervivencia en los pacientes con SDRA^{18,39}, pero que tampoco empeore el pronóstico.

En el tratamiento de la hipertensión pulmonar del recién nacido y en el tratamiento de la hipertensión pulmonar de algunas cardiopatías congénitas, tanto en el pre, intra y postoperatorio, ha demostrado ser altamente eficaz.

Bibliografía

1. Furchgot, Zawadski JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
2. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada SA. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived factor. *Nature* 1987;327:524-526.
3. Ignaro LJ, Buga GM, Wood KS et al. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and veins is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987;84:9265-9269.
4. Palmer RMJ, Moncada SA. Novel citrulline forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelium cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158:348-352.
5. Anggard E. Nitric oxide: mediator murderer and medicine. *Lancet* 1994; 343:1199-1206.
6. Rees DD, Cellek S, Palmer RMJ et al. Dexametasona 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;73:541-547.
7. Gruetter CA, Gruette DY, Lyon JF et al. Relationship between cyclic guanosine 3':5'-monophosphate formation and relaxation of coronary artery muscle by glyceril trinitrate, nitropruside, nitrite and nitric oxide effects of methylene blue and methemoglobine. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;219:181-186.
 8. Wessel DL, Adatia I, Thompson JE et al. Delivery and monitoring of inhaled nitric oxide in patients with pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 1994;22:990-998.
 9. Stenqvist O, Kjeltoft B, Lundin S. Evaluation of a new system for ventilatory administration of nitric oxide. *Acta Anaesthes Scand* 1993;37:687-691.
 10. Francoe M, Troncy E, Blaise G. Inhaled nitric oxide technical aspects of administration and monitoring. *Crit Care Med* 1998;26:782-796.
 11. Dubé L, Francoeur M, Troncy E et al. Comparison of two administration techniques of inhaled nitric oxide on nitrogen dioxide production. *Can J Anaesth* 1995;42:922-927.
 12. Etches PC, Harris ML, McKinley R et al. Clinical monitoring of inhaled nitric oxide comparison of chemiluminescent and electrochemical sensors. *Biomed Instrum Techno (USA)* 1995;29:134-140.
 13. Higenbotan T, Pepke-zaba J, Scott J. Inhaled endothelial derived relaxing factor (EDRF) in primary hipertension (PPH). *Am Rev Resp Dis Suppl* 1988;137:A107 Abstract.
 14. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC et al. Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991;83:2038-2047.
 15. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G et al. Nitric oxide selectively reverses human hypoxic vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993;78:427-435.
 16. Barbera JA, Roger N, Roca J et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;47:436-440.
 17. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.
 18. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome results of a randomized phase II trial inhaled nitric oxide in ARDS Study group. *Crit Care Med* 1998;26:15-23.
 19. Roberts JD, Polaner DM, Lang P et al. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:818-819.
 20. Pepke-zaba J, Higembottan TW, Dinh-Xuan AT et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991;338:1173-1174.
 21. Roberts JD jr, Lang P, Bigatello LM et al. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993;87:447-453.
 22. Rich FR, Murphy GD, Roos CM et al. Inhaled nitric oxide: Selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1993;78:1028-1035.
 23. Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Stenqvist O et al. Inhaled nitric oxide in the evaluation of Herat transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:366-375.
 24. Lu Q, Mourgeon E, Law Koune JD et al. Dose-response of inhaled NO with and without intravenous almitrine in adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1997;87:823-834.
 25. Mourgeon E, Puybasset L, Law-Koune JD et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome with and without septic shock requiring norepinephrine administration a dose response study. *Crit Care Med* 1997;1:25-29.
 26. Kinsella JP, Neish SR, Shafer E et al. Low dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:818-819.
 27. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide in respiratory failure in the new born infant. *Semin Perinatol* 1997;21:426-440.
 28. Figueras Aley J, Sorni Hubrecht A, Botet Moussons F et al. Respuesta inmediata a la administración de óxido nítrico inhalado en un neonato con hernia diafragmática congénita e hipertensión pulmonar. *An Esp Pediatr* 1996;44:70-72.
 29. Goldman AP, Tasker RC, Hosiasson S et al. Early response to inhaled nitric oxide and its relationship to outcome in children with severe hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1997;112:752-758.
 30. Ninos. The neonatal inhaled NO group: Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N England J Med* 1997;336:597-604.
 31. Goldman AP, Delius RE, Deanfield JE et al. Pharmacologic control of pulmonary blood flow with inhaled nitric oxide after the fenestratedfontan operation. *Circulation* 1996;94 (Suppl II):II-44-II-48.
 32. Journois D, Pouard P, Mauriat P et al. Inhaled nitric oxide as a therapy for pulmonary hypertension after operations for congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1129-1135.
 33. Adatia I, Atz AM, Jonas RA et al. Diagnostic use of inhaled nitric oxide after neonatal cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1403-1405.
 34. Del Barrio E, Varela G, Sastre JA et al. La administración inhalatoria de óxido nítrico durante la ventilación pulmonar selectiva disminuye el shunt. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1999; 46: 247-251.
 35. Wilson WC, Kapelansky DP, Benumof JL et al. Inhaled nitric oxide (40 ppm) during one lung ventilation, in the lateral decubitus position does not decrease pulmonary vascular resistance or improve oxygenation in normal patients. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 1997; 11: 172-176.
 36. Gambone LM, Murria PA, Flavahan NA. Isoflurane anesthesia attenuates endothelium dependent pulmonary vasorelaxation by inhibiting the synergistic interaction between nitric oxide and prostacyclin. *Anesthesiology* 1997;86:936-944.
 37. Rimar S, Gillis CN. Selective pulmonary vasodilatation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. *Circulation* 1993;88:2884-2887.
 38. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory disease syndrome. *N England J Med* 1993;328:399-405.
 39. Zapol WM. Nitric oxide inhalation in acute respiratory distress syndrome: it works, but can we prove? *Crit Care Med* 1998;26:2-3.

Dirección Postal: Dr. Daniel Marcelo Campos. Cerviño 3767, 4º piso. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
E-mail: damar54@yahoo.com