

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

58

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.  
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

OXIDO NITRICO  
CARACTERISTICAS, APLICACIONES  
CLINICAS Y ANESTESIA.

T E S I S  
SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO QUE PARA OBTENER EL TITULO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO DE MEDICO ANESTESIOLOGO



P R E S E N T A :  
DRA. ROSA ELENA GONZALEZ JUAREZ

DIRECCION DE ENSEÑANZA

*[Firma manuscrita]*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FEBRERO 2002

*[Firma manuscrita]*



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*[Handwritten signature]*

**DRA. PATRICIA LÓPEZ HERRANZ**  
**ASESORA DE TESIS.**

*[Handwritten signature]*

**DR. JOSÉ C. ÁLVAREZ VEGA**  
**JEFE DE ENSEÑANZA DEL DEPARTAMENTO DE**  
**ANESTESIOLOGÍA.**

*[Handwritten signature]*

**DR. HEBERTO MUÑOZ CUEVAS**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA.**



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**U. N. A. M.**



*[Handwritten signature]*

**A DIOS,  
POR DARME LA VIDA**

**A MI MADRE,  
POR TODO SU AMOR  
Y APOYO INCONDICIONAL**

**A MIS HERMANAS,  
CON TODO MI CARÍÑO**

**A CARLOS ALBERTO,  
CON TODO MI AMOR**

**AL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO,  
POR TODO LO QUE APRENDÍ EN EL**

**A LA DRA. PATRICIA LÓPEZ HERRANZ  
Y AL DR. JOSÉ C. ÁLVAREZ VEGA  
POR SU APOYO Y ENSEÑANZAS.**

**A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA  
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.**

# ÓXIDO NÍTRICO. CARACTERÍSTICAS, APLICACIONES CLÍNICAS Y ANESTESIA.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>ANTECEDENTE</b> .....	2
<b>BIOSÍNTESIS Y LIBERACIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO</b> .....	4
Inhibición de la síntesis de óxido nítrico.....	7
<b>QUÍMICA, BIOQUÍMICA Y TOXICOLOGÍA DEL ÓXIDO NÍTRICO</b>	
Reacción del NO con el oxígeno.....	8
Relación del NO con el ión superóxido.....	9
Reacción del NO con proteínas del grupo hem, y otros metales.....	9
Reacción del NO con tioles.....	10
Efecto del NO en el DNA.....	10
<b>FISIOLOGÍA</b>	
Relajación del músculo liso por el NO inhalado.....	11
Vasodilatación pulmonar selectiva.....	12
Hipoxia alveolar.....	12
Selectividad pulmonar y vasodilatación.....	12
Vasodilatación selectiva de áreas ventiladas.....	13
Acción broncodilatadora.....	13
Surfactante pulmonar .....	14
Metabolismo del NO.....	14
<b>APLICACIONES TERAPÉUTICAS DEL NO</b>	
Modelos de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido y síndrome de distress respiratorio.....	15
Modelos de hipertensión de la arteria pulmonar aguda y daño pulmonar en animales adultos.....	15
Daño pulmonar producido por oxidantes derivados de neutrófilos y de moléculas con oxígeno.....	15
El NO inhibe la adhesión de neutrófilos.....	16
Edema pulmonar provocado por altitudes elevadas.....	17
Modelos de hipoxia prolongada.....	17
Modelos de trombosis y embolia pulmonar.....	17

Aterosclerosis y NO.....	18
Modelos experimentales de trasplante pulmonar.....	18
<b>EFFECTOS SISTÉMICOS DE LA INHALACIÓN DE NO</b>	
Tiempo de sangrado.....	19
Daño vascular en la circulación sistémica.....	19
Anemia de células falciformes.....	19
<b>ESTUDIOS CLÍNICOS DE INHALACIÓN DE NO</b>	
Falla respiratoria del recién nacido.....	21
Hernia diafragmática congénita y terapia con NO.....	22
Neonatos prematuros con síndrome de distress respiratorio.....	22
Daño pulmonar agudo y síndrome de distress respiratorio agudo.....	22
Hipertensión de la arteria pulmonar crónica.....	24
Enfermedad obstructiva de la vía aérea.....	25
Trasplante pulmonar.....	26
Enfermedades cardíacas congénitas.....	26
Cirugía cardiovascular.....	27
<b>ÓXIDO NÍTRICO Y ANESTESIA.....</b>	29
<b>EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA INHALATORIA CON ÓXIDO NÍTRICO</b>	
Baja respuesta a la inhalación de NO.....	31
<b>ESTRATEGIAS PARA INCREMENTAR LA RESPUESTA</b>	
Inhibición de la fosfodiesterasa.....	32
Inhibición de la producción vascular de superóxido.....	32
Infusión de almitrina.....	32
Ventilación con líquidos.....	33
<b>EFFECTOS CLÍNICOS COLATERALES DE LA INHALACIÓN DE NO</b>	
Función ventricular izquierda.....	34
Interrupción de la administración de NO.....	34
Tiempo de sangrado.....	35
Toxicidad de la inhalación de NO.....	35
<b>ALTERNATIVAS A LA TERAPIA INHALATORIA CON NO</b>	
Prostaciclina inhalada.....	37
Fármacos donadores de óxido nítrico.....	37
Inhalación de inhibidores de la fosfodiesterasa.....	38
<b>ADMINISTRACIÓN Y MONITORIZACIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO.....</b>	39
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	52

## INTRODUCCIÓN.

Hace más de 20 años el óxido nítrico (NO por sus siglas en inglés), era considerada una molécula nociva, producto de la degradación resultante de la combustión a altas temperaturas de los derivados del petróleo y por consiguiente parte de la polución ambiental.<sup>(1)</sup>

Actualmente la opinión sobre el NO es muy distinta, ya que se ha observado su utilidad en diversos campos de la medicina. Hay pocos procesos biológicos que no son regulados por el NO.

El NO se forma a partir de la L-arginina por una de las tres isoformas de NO, también es obtenido de numerosos fármacos como los nitrovasodilatadores(nitroprusiato, nitroglicerina).<sup>(2)</sup>

Entre las funciones importantes del NO se encuentran : modular el tono vascular, la neurotransmisión central y periférica, tiene efecto inmunológico y disminuye la agregación plaquetaria, entre otros efectos.<sup>(3)</sup>

A nivel cardiovascular sus efectos son: mejorar la ventilación perfusión, disminuir los cortocircuitos pulmonares, la presión del ventrículo derecho, los cortocircuitos intracardiacos, la presión de la arteria pulmonar, y la resistencia vascular pulmonar, incrementar el gasto cardiaco, la fracción de eyección del ventrículo derecho, y la tensión arterial de oxígeno.<sup>(3)</sup>

El óxido nítrico regula el flujo sanguíneo en respuesta a cambios locales, (la isquemia produce vasodilatación en el territorio afectado mediante NO). El sistema nervioso autónomo controla también la liberación de NO en los vasos, los nervios parasimpáticos (que terminan en la adventicia de los vasos como las arterias cerebrales y retinianas), contienen óxido nítrico sintetasa, que libera NO, difundiendo en la capa media muscular lo que produce la relajación vascular. La síntesis de NO en el sistema arterial se realiza de forma constante, manteniendo el tono basal. En determinados lechos vasculares (cerebro, corazón, riñón, pulmones, aparato gastrointestinal), el NO regula el flujo y la presión sanguínea.<sup>(3)</sup>

Se han realizado múltiples investigaciones, sobre las aplicaciones terapéuticas del óxido nítrico. El hecho de que la hemoglobina lo inactive, hace imposible cualquier vía que tenga como vehículo el torrente sanguíneo.

En este trabajo se revisarán las características de la molécula de NO, su toxicidad, efectos fisiológicos, aplicaciones terapéuticas, y en anestesia, formas de administración y de monitorización entre otros temas.



## ANTECEDENTES.

El uso de la terapia vasodilatadora no es nuevo, ya que en 1879 William Murrell, reportó el uso terapéutico de la nitroglicerina (donador de NO), para aliviar los síntomas de la angina de pecho.<sup>(4)</sup>

El descubrimiento del óxido nítrico estuvo relacionado con cuatro temas de investigación diferentes como son: 1) Nitratos endógenos y citotoxicidad de los macrófagos; 2) estudios sobre los metabolitos de los nitratos vasodilatadores; 3) El descubrimiento del Factor Relajante Derivado del Endotelio (EDRF); y 4) Las investigaciones de la naturaleza de la transmisión no adrenérgica - no colinérgica (NANC). Los cuales convergieron en 1987-1988 cuando se descubrió que todas ellas estaban relacionadas con la misma molécula, el NO.<sup>(5)</sup>

En 1977 el grupo de Ferid Murad, mostró que el óxido nítrico y otros nitrocompuestos activaban la guanilato ciclasa citosólica y elevaban los niveles de GMPc (3',5' guanosin monofosfato cíclico) en varios tejidos. La nitroglicerina fue uno de los nitrocompuestos que Ferid estudió y especuló que podría liberar NO, el cual activaba a la guanilato ciclasa.<sup>(6)</sup>

En 1979 Louis J. Ignarro publicó la primera prueba de la capacidad del NO para relajar el músculo liso vascular. Compró un pequeño cilindro de NO, hizo una dilución con nitrógeno, e inyectó una pequeña cantidad de burbujas del gas, en arterias coronarias bovinas precontractadas con fenilefrina, provocando ésto, una relajación rápida y profunda de la arteria. El efecto relajante del NO fue bloqueado por la acción de la hemoglobina, la cual promueve la oxidación del NO y por el azul de metileno, el cual inhibe la guanilato ciclasa.<sup>(7)</sup>

Se realizó otro estudio con plasma humano rico en plaquetas, al cual se le agregó NO. Se observó que había una importante agregación plaquetaria, efecto mediado por el GMPc. Quedando claras dos acciones del NO: vasorrelajación y agregación plaquetaria, ambas mediadas por la GMPc.<sup>(7)</sup>

En 1980 Roberta F. Furchgott y Zawadzki demostraron que el endotelio era esencial para la acción vasodilatadora de la acetilcolina en preparaciones de anillos arteriales. Esta estimulación de las células endoteliales causaba la liberación de una sustancia a la que Furchgott llamó EDRF, el cual era altamente inestable, con una vida media de segundos en soluciones amortiguadas.<sup>(8)</sup> Esta acción era inactivada por la oxihemoglobina (Martin et al., en 1985) y preservada por la superóxido dismutasa, mostrando que los aniones superóxido podrían inactivarla.<sup>(7)</sup>

Se encontró que muchas sustancias endógenas vasoactivas, actuaban liberando EDRF como: bradiquinina, histamina, nucleótidos de adenina, trombina, sustancia P, 5-hidroxitriptamina, así como la hipoxia y el estiramiento mecánico del endotelio.

En 1981 se publicó un trabajo en el que se demostraba que la nitroglicerina y los nitrovasodilatadores relacionados, necesitaban compuestos llamados tioles para activar a la GMPc, formando compuestos intermediarios llamados S-nitrosotioles, los cuales son químicamente inestable y al degradarse liberan NO. La depleción tisular de tioles provoca una disminución de la vasorrelajación mediada por nitroglicerina (la cual puede ser la causa de la tolerancia a la nitroglicerina), esta acción puede revertirse añadiendo tioles, lo cual genera más óxido nítrico.<sup>(9)</sup>

En la década de los 70's Patricia Craven y Fred De Rubertis, mostraron que la activación de la guanilato ciclasa por el NO, podría requerir la presencia del grupo hem. Lo cual tenía sentido, por que el hierro del grupo hem tenía una afinidad elevada para unirse al NO.<sup>(7)</sup> En 1981 Mike Wolin e Ignarro encontraron grupo hem en la guanilato ciclasa al purificarla. Experimentos subsecuentes demostraron que la unión enzimática al grupo hem era indispensable para la activación de la guanilato ciclasa por el NO. Ellos creían que la reacción del hierro del hem al reaccionar con el NO alteraba la configuración del sitio de unión que catalizaba la conversión a GMPc (guanosín trifosfato) promoviendo su transformación de GTP a GMPc y pirofosfato. Descubrieron que el NO contenía una sustancia llamada protoporfirina IX, la cual activaba la guanilato ciclasa deficiente de grupo hem por mecanismos cinéticos indistinguibles de los que activaban la guanilato ciclasa que lo contenía.<sup>(7)</sup>

En 1984 se postuló que el NO y el EDRF tenían propiedades farmacológica y químicas similares. Pero fue hasta 1986 y 1987 que Furchgott e Ignarro, de manera independientemente lo revelaron.<sup>(10-11)</sup> Poco después, Moncada usando bioensayos y quimioluminiscencia, demostró la relación de la actividad biológica del NO y del EDRF, siendo la L-arginina su precursor.<sup>(12)</sup>

En 1991 Furchgott y Jothianandan, describieron el efecto de fotorelajación en el músculo liso vascular. El espectro de acción tenía un pico de 310 nm y observaron que la fotorelajación (usando una radiación cerca de la UV) se asociaba con el aumento de GMPc. Hipotetizaron que algunos productos finales provenientes del NO derivado del endotelio, se acumulaban en el músculo liso vascular, liberando NO cuando eran expuestos a una adecuada longitud de onda luminosa.<sup>(7)</sup>

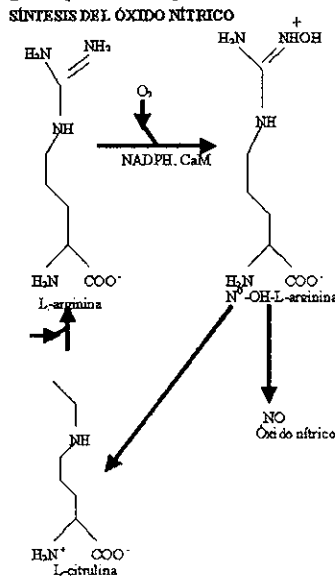
En 1992, el NO fue nombrado como la "Molécula del año" por la revista Science.<sup>(13)</sup>

En 1998 Murad, Furchgott e Ignarro recibieron el Premio Nobel por sus investigaciones acerca del **ÓXIDO NÍTRICO**.<sup>(14)</sup>

## BIOSÍNTESIS Y LIBERACIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO.

El paso inicial en la biosíntesis del NO es la hidroxilación del nitrógeno en el grupo guanidino de la L-arginina; la reacción es catalizada por la NO sintetasa (NOS), la cual es una flavo-proteína homodimérica, el proceso incorpora oxígeno, liberando NO y citrulina. La reacción, es una oxidación y requiere numerosos cofactores como: calmodulina, NADPH (nicotin adenin dinucleotido fosfato unido con hidrógeno), flavinas, tetrahidrobiopterinas, y grupo hem.<sup>(5)</sup> (figura 1).

Normalmente los niveles de L-arginina son suficientes para la biosíntesis y la secreción continua del NO. La citrulina es reciclada y se convierte en L-arginina al incorporar nitrógeno. Este ciclo de la urea modificado tiene dos funciones: generar NO y eliminar el exceso de nitrógeno producido por el metabolismo celular.<sup>(15)</sup>(fig. 1).



Se han identificado tres tipos de NO sintetasa, las cuales se han clasificado de acuerdo al tejido donde fueron aisladas por primera vez.<sup>(16)</sup>

La NOS constitutiva neuronal (NOSn) fue aislada inicialmente en el tejido neuronal. La NOS inducible (NOSi) es una variante expresada en algunas células inflamatorias e induce la respuesta de citoquinas. La NOS constitutiva endotelial (NOSe) fue descubierta en las células vasculares endoteliales. Estas isoformas pueden encontrarse en una gran diversidad de células, no sólo en las que fueron aisladas. La expresión de las formas NOSn y NOSe tiene que ser regulada, en tanto que la forma NOSi puede estar presente sin estimulación previa.<sup>(16)</sup>

Los genes humanos para las isoformas de NOS están nombrados de acuerdo con el orden del descubrimiento: NOSn es NOS1, NOSi es NOS2 y NOSe es NOS3.<sup>(16)</sup>

**NOS neuronal.** En el sistema nervioso periférico el NO actúa como un neurotransmisor que regula la relajación del músculo liso gastrointestinal, urogenital y tracto respiratorio por la vía de estimulación no-adrenérgica, no-colinérgica, también produce vasodilatación en los grandes vasos cerebrales.<sup>(17)</sup>

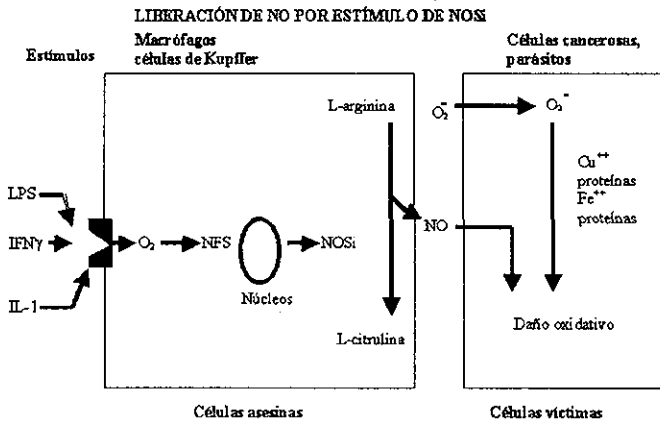
TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

En el SNC es esencial para la plasticidad neuronal (que modula la información almacenada en el cerebro, actúa en el desarrollo de la memoria y la percepción del dolor). En el sistema músculo-esquelético regula la fuerza contráctil, el desarrollo de los miocitos, y la diferenciación de miofibrillas.<sup>(18)</sup>

Otros sitios de expresión de NOSn incluyen; las terminaciones cardíacas nerviosas que regulan la liberación de catecolaminas y la retina donde la NOSn produce NO en células bipolares y fotorreceptores.<sup>(18)</sup>

También es un mediador en la erección peneana, a través la regulación del flujo sanguíneo. La NOSn se encuentra en elevadas concentraciones en las neuronas del plexo sacro y los inhibidores de la NOS, bloquean la erección en modelos animales y en cultivos de tejido cavernoso humano. Los andrógenos son esenciales en el reflejo peneano y en la libido, los niveles de NOSn en el pene, también dependen de la concentración de andrógenos, pues se ha observado que disminuyen hasta un 60%, después de la castración, pero regresan a sus niveles normales con la terapia de reemplazamiento de andrógenos.<sup>(17)</sup>

**NOS inducible.** Las células inflamatorias expresan NOSi en respuesta a una variedad de estímulos infecciosos e inflamatorios(fig. 2). La NOSi produce efectos benéficos e importantes para la supervivencia, durante infecciones parasitarias y bacterianas (por ejemplo: Mycobacterium tuberculosis, Toxoplasma gondii) y en la respuesta inflamatoria (disminuye la adhesión de neutrófilos en la endotoxemia, apresura la cicatrización y favorece la neovascularización de las heridas).<sup>(19)</sup>



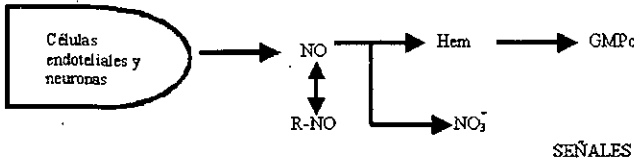
Contrariamente la expresión incrementada de NOSi, favorece el desarrollo de otras enfermedades infecciosas como la neumonitis por influenza. El incremento en la síntesis y liberación, se ha asociado con vasodilatación arterial sistémica y estados de “bajo gasto” en la sepsis.<sup>(20)</sup>

La NOSi es diferente de la NOSe y NOSn, ya que es funcionalmente independiente del calcio y es expresada en una gran variedad de células como macrófagos, neutrófilos, mastocitos, células endoteliales y vasculares lisas.<sup>(5)</sup>

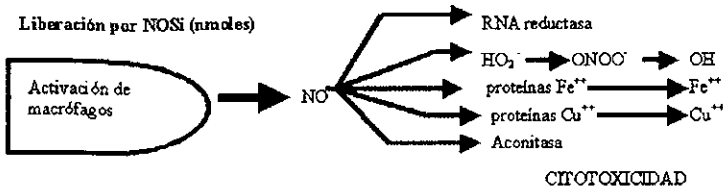
La principal característica de la NOSi es la liberación continua de grandes concentraciones de NO: la cantidad liberada de NO por unidad de tiempo, por un macrófago inducido, es mil veces más alta que la liberada por la NOS en las células endoteliales. El rol del NO en la actividad celular inmune es convertirlas en moléculas asesinas, ya que la secreción masiva de NO provoca daño oxidativo letal.<sup>(5)</sup>(fig. 3)

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Liberación por NOSe y n (pmoles)**

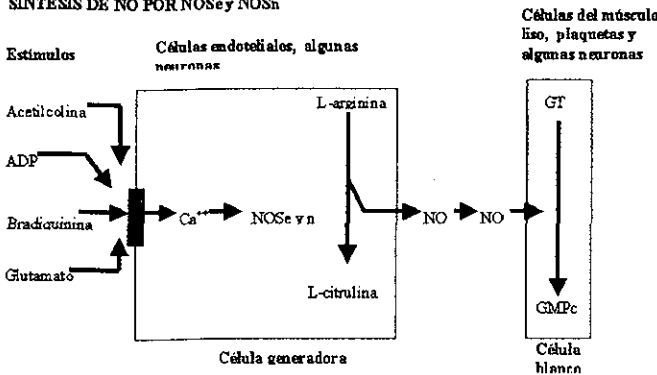


**Liberación por NOSi (nmoles)**



**NOS endotelial.** Su actividad se incrementa por acetilcolina, bradiquinina, y otros mediadores que aumentan la concentración de calcio intracelular (fig. 4) La NOSe tiene una actividad reguladora del tono vascular sistémico y pulmonar y juega un importante rol en el desarrollo de enfermedades pulmonares. (5, 16, 17)

**SÍNTESIS DE NO POR NOSe y NOSn**



Las células endoteliales incrementan la producción de NO y expresión de NOSe si hay un estímulo vascular. Por ejemplo: la expresión vascular de NOSe está reducida en pacientes con hipertensión pulmonar crónica. La ausencia congénita de NOSe en ratones provoca hipertensión pulmonar e hipertrofia ventricular derecha si el ratón es estimulado con un medio hipóxico por largo tiempo. (21)

La NOSe puede ser inhibida reversiblemente por NO y su expresión es regulada por guanosin monofosfato cíclico (GMPC). En las células endoteliales cardíacas la NOSe inhibe el tono contráctil y neovascularización de las células vasculares lisas, disminuye la agregación plaquetaria y la adhesión de monocitos, promueve la relajación diastólica y disminuye la tasa de consumo de oxígeno del músculo cardíaco. La NOSe es expresada en miocitos cardíacos donde su actividad se opone a la acción inotrópica de las catecolaminas después de la estimulación de los receptores colinérgicos muscarínicos o β-adrenérgicos. (17, 22)

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

### **Inhibición de la síntesis de NO.**

La síntesis de NO que proviene de L-arginina, puede ser inhibida por análogos de ésta. Por ejemplo L-NMMA (L-N6-mono metil L-arginina) y L-NAME (N9-nitro-L-arginina metil éster), que actúan compitiendo con L-arginina por los sitios activos de NOS. Esta acción puede antagonizarse aumentando las concentraciones de L-arginina.<sup>(23, 24, 25, 26)</sup>

La infusión de L-NMMA en animales de laboratorio incrementa la resistencia periférica, lo que indica que la presión sanguínea es regulada por la liberación continua de NO.<sup>(27)</sup> El selenio puede inhibir a la NOS<sub>n,e</sub> y a la NOS<sub>i</sub>. El NO puede ser inhibido por oxihemoglobina y su efecto sobre la guanilato ciclasa puede ser bloqueado por el azul de metileno.<sup>(5)</sup>

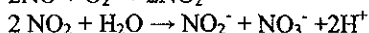
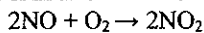
## QUÍMICA, BIOQUÍMICA Y TOXICOLOGÍA DEL ÓXIDO NÍTRICO.

El óxido nítrico (NO) es un gas incoloro, inodoro y soluble en agua (más de 2 mmol/l a 20° y a 1 atmósfera) y en lípidos.<sup>(5)</sup>

Molécula de la familia del monóxido de nitrógeno, con varias formas redox: NO<sup>+</sup>, NO<sup>-</sup>, y NO, las cuales se pueden interconvertir y tienen propiedades biológicas distintas. El catión se caracteriza por reacciones de adición y sustitución con nucleófilos y compuestos aromáticos y esta N-nitrosinación se ha implicado en la patogénesis del cáncer. El anión se convierte rápidamente en NO<sub>2</sub>.<sup>(28)</sup>

Su vida media es de 111 a 130 milisegundos, dependiendo de la concentración de oxígeno ambiental.<sup>(29)</sup>

Actúa mediante reacciones covalentes de tipo redox, su reactividad está relacionada con esta propiedad, el NO y el O<sub>2</sub> reaccionan fuertemente formando otras moléculas oxidativas, dióxido de nitrógeno y peroxinitritos, los cuales son potencialmente más tóxicos que el NO por sí mismo.<sup>(3, 5, 28)</sup> Una de las reacciones es la siguiente:<sup>(12)</sup>



Se encuentra en el ambiente como un producto de la combustión de gasolina, humo del cigarro, etc. el rango de concentración atmosférica se encuentra entre 10 y 500 partes por billón (ppb) pero puede exceder de 1.5 partes por millón (ppm) en ciudades y áreas donde el tráfico es intenso. El cono caliente de una colilla de cigarro puede producir una concentración de NO de 1000 a 40000 ppm.<sup>(1, 30, 31)</sup>

La Administración de Salud y Seguridad Ocupacional Americana ha establecido como límite de exposición 8 hrs., en plazas de trabajo donde la concentración de NO sea de 25 ppm y de 5 ppm para el dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>).<sup>(32)</sup>

Comercialmente el NO se produce de la reacción de dióxido de sulfuro con ácido nítrico, de la reacción de nitrito de sodio y ácido sulfúrico o de la oxidación de amonio catalizada por platino a una temperatura elevada (500° C).<sup>(33)</sup>

El NO puede ser almacenado por varios años en un ambiente anaeróbico.<sup>(3)</sup>

### REACCIÓN DEL NO CON EL OXÍGENO.

En la fase gaseosa el NO reacciona con el oxígeno formando NO<sub>2</sub>. La tasa de conversión de NO a NO<sub>2</sub> puede describirse por la siguiente relación:

$$-d[\text{NO}]/dt = k [\text{NO}]^2 [\text{O}_2]$$

donde k es la constante de conversión de NO a NO<sub>2</sub> que se ha reportado va de 0.79x10<sup>-9</sup> a 2.26x10<sup>-9</sup> ppm<sup>-2</sup> x min<sup>-1</sup> dependiendo de las condiciones experimentales.<sup>(34)</sup>

Aproximadamente la mitad 10000 ppm de NO mezclado en aire se convierte a NO<sub>2</sub> dentro de las 1as. 24 hrs. y el 50% de 10 ppm de NO mezclado con aire se convierte en NO<sub>2</sub> en 7 hrs. a una temperatura de 20°C.<sup>(3)</sup>

En solución acuosa el NO<sub>2</sub> se descompone dando iguales concentraciones de nitritos (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) y nitratos(NO<sub>3</sub><sup>-</sup>). La inhalación de NO a bajas concentraciones, da niveles inspirados de NO<sub>2</sub> que no exceden de 2 ppm.<sup>(35)</sup>

El NO<sub>2</sub> a niveles de más de 10 ppm. induce edema pulmonar, hemorragia alveolar, alteración en la molécula de surfactante pulmonar, hiperplasia de los neumocitos tipo II, acumulación intrapulmonar de fibrina, neutrófilos, macrófagos y muerte.<sup>(35)</sup>

Las concentraciones de NO<sub>2</sub> menores a 2 ppm pueden alterar la función surfactante, produciendo hiperplasia de células alveolares y alteración de los bronquiolos terminales. La inhalación de 2 ppm en humanos incrementa la permeabilidad y reactividad de la vía aérea. La inhalación de 0.5 a 1.5 ppm. de NO<sub>2</sub> por 9 semanas puede causar degeneración de las células intersticiales con cambios enfisematosos en ratas.<sup>(35)</sup>

En 1967, 2 pacientes que recibieron más de 1% de NO y NO<sub>2</sub> murieron. Estos compuestos se encontraban contaminando cilindros de óxido nítrico.<sup>(36)</sup>

## RELACIÓN DEL NO CON EL IÓN SUPERÓXIDO.

El NO y el ión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) reaccionan para formar el peroxinitrito (OONO<sup>-</sup>), una molécula de vida media muy corta a pH fisiológico (cerca de un segundo), y altamente reactiva.<sup>(37)</sup> En condiciones fisiológicas el O<sub>2</sub><sup>-</sup>, es eliminado por barredores de radicales libres como la (superóxido dismutasa) y la formación de OONO<sup>-</sup> es mínima, pero se puede incrementar importantemente en condiciones patológicas.<sup>(38)</sup>

El peroxinitrito causa directamente oxidación, peroxidación y nitración en moléculas biológicamente importantes, deaminación y mutación del DNA, éstos efectos citotóxicos pueden tener funciones protectoras si son dirigidos a células inflamatorias, tumorales o microorganismos.<sup>(39, 40)</sup>

Un ejemplo importante de la reacción causada por ésta molécula es la nitración de la tirosina, ya que la nitrotirosina inhibe la fosforilación de la tirosina, altera el ensamblaje del citoesqueleto de la proteína e inhibe la tirosina hidroxilasa por lo que reduce la producción de dopamina por neuronas.<sup>(41)</sup>

El peroxinitrito puede producir apoptosis por rompimiento de la cadena de DNA, activación de la poli-adenosin-difosfato-ribosiltransferasa y por inhibición de las enzimas respiratorias mitocondriales.<sup>(40, 42)</sup> En modelos animales de isquemia-reperusión ejerce un efecto inhibitorio en la adhesión de neutrófilos y leucocitos en el proceso inflamatorio.<sup>(39,43,44)</sup>

## REACCIÓN DEL NO CON PROTEÍNAS DEL GRUPO HEM Y OTROS METALES.

El NO se une al hierro del grupo hem y a proteínas que lo contienen, por ejemplo: oxihemoglobina, guanilato ciclasa soluble (GCs), ciclooxigenasa, y citocromo P450.<sup>(45)</sup> La GCs es estimulada por el NO, la ciclooxigenasa es estimulada por bajas concentraciones de NO e inhibida por lo contrario<sup>(46)</sup>. El sistema citocromo P450 se inhibe por NO.<sup>(46)</sup> El NO se une a la hemoglobina en estado férrico (FE<sup>3+</sup>) y ferroso (FE<sup>2+</sup>). Los efectos vasodilatadores del NO in vivo son limitados por su rápida reacción con la oxihemoglobina y oximioglobina formando nitrosilhemoglobina y nitrosilmioglobina.<sup>(47, 48)</sup>

La metahemoglobina se produce cuando el hierro del grupo hem es oxidado de FE<sup>2+</sup> a FE<sup>3+</sup> liberando NO<sub>3</sub><sup>-</sup>. La mayor parte de la metahemoglobina es reducida nuevamente a hemoglobina FE<sup>2+</sup>, por la enzima reductasa de la metahemoglobina. Los



neonatos que tienen inmaduro éste sistema son propensos a tener niveles elevados de metahemoglobina.<sup>(49,50)</sup>

### REACCIÓN DEL NO CON TIOLES.

El NO puede nitrosar grupos tioles formando S-nitrosotioles los cuales tienen una actividad vasorrelajante y de inhibición plaquetaria semejante al NO.<sup>(51,52,53)</sup> El NO participa en reacciones de transnitrosación con el grupo sulfidrilo de la hemoglobina formando S-nitrosohemoglobina, esta reacción puede ser un importante paso en la liberación y distribución del NO a la circulación sistémica.<sup>(54,55)</sup>

### EFECTO DEL NO EN EL DNA.

El NO puede alterar el DNA por los siguientes mecanismos: formación de nitrosaminas mutagénicas; modificación directa; ruptura de la cadena de DNA por radicales del tipo del óxido de nitrógeno; y por inhibición de los sistemas enzimáticos necesarios para reparar el DNA.<sup>(56,57)</sup>

El NO derivado de NOSi de macrófagos, células de Kupffer, células asesinas (NK), y endoteliales, produce efectos tumorocidas contra varios tipos de éstos, e inhibe la angiogénesis, el crecimiento tumoral y las metástasis.<sup>(19)</sup>

Los tejidos expuestos durante un tiempo prolongado a altas concentraciones de NO, a inflamación prolongada y a radicales de oxígeno son propensos a desarrollar mutaciones.<sup>(42)</sup>

El NO producido por NOSi puede eliminar células tumorales e inhibir el crecimiento tumoral por actividad citostática y citotóxica, limitar la infiltración leucocitaria y las metástasis induciendo apoptosis de las células tumorales.<sup>(19)</sup>

Por otra parte, muchas enfermedades genéticas y el cáncer, están asociados con la deaminación del DNA, la cual ocurre espontáneamente cada 30000 años. Se ha propuesto que ciertos agentes actúan como catalizadores de esta reacción, siendo el NO un candidato.<sup>(39,40,42)</sup>

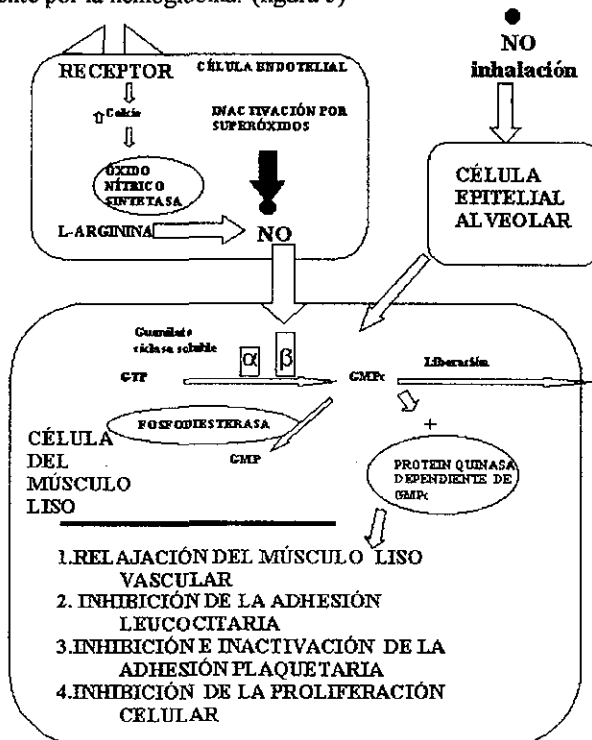
## FISIOLOGÍA.

### RELAJACIÓN DEL MÚSCULO LISO POR EL NO INHALADO.

La guanilato ciclasa soluble(GCs) media muchos de los efectos biológicos del NO y es responsable de la conversión de GTP a GMPc, éste es un segundo mensajero muy importante, y se encuentra en el citosol de la mayor parte de las células de los mamíferos. Los nitrovasodilatadores (nitroglicerina y nitroprusiato de sodio), estimulan la síntesis de GMPc la cual es responsable de la vasodilatación mediada por esas drogas, cuyo mecanismo de acción es la liberación de NO.<sup>(58)</sup>

La GCs es una proteína que contiene un grupo hem, compuesta de una subunidad  $\alpha$  y  $\beta$ . La presencia del grupo hem incrementa 100 veces la actividad de la enzima después de la estimulación con NO y sin él, no cambia su actividad aún con el estímulo del NO.<sup>(59)</sup>

El NO difunde de las células endoteliales a las células musculares lisas vasculares, donde estimula la producción de GMPc por medio de la guanilato ciclasa. El GMPc causa relajación del músculo liso vascular por que disminuye la concentración de calcio libre en el citosol de la célula muscular. La administración sistémica del NO es imposible, ya que es inactivado rápidamente por la hemoglobina. (figura 5)<sup>(58,59)</sup>



La acción fisiológica de la GMPc esta limitada, por su hidrólisis a GMP por la familia de nucleótidos de fosfodiesterasa cíclica. De las 7 isoenzimas de fosfodiesterasa

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

conocidas, la 1 y la 5 la hidrolizan. La fosfodiesterasa 1 cataliza al adenosin monofosfato cíclico y la hidrólisis de GMPc, es encontrado en altas concentraciones en cerebro, corazón, pulmón y testículos. La fosfodiesterasa 5 es específica y tiene una alta afinidad para GMPc y se encuentra en pulmón, plaquetas, músculo liso vascular y riñón. Hay inhibidores selectivos de fosfodiesterasa 5: zaprinast, sildenafil, y dipiridamol. La inhibición de esta, mejora la vasorelajación dependiente del endotelio, reduce el tono muscular pulmonar y promueve el efecto hipotensivo de los nitrovasodilatadores.<sup>(60,61)</sup>

## VASODILATACIÓN PULMONAR SELECTIVA.

**Hipoxia alveolar.** Bajo condiciones normales, en áreas pulmonares hipoventiladas hay una vasoconstricción sanguínea, lo que disminuye la perfusión de regiones pulmonares no ventiladas (cortocircuito intrapulmonar) y mejora la relación ventilación / perfusión (V/Q), fenómeno llamado: vasoconstricción pulmonar hipóxica.<sup>(62)</sup> La liberación de NO en el sistema respiratorio, es distribuida sólo a áreas pulmonares bien ventiladas, lo que provoca vasodilatación en lugares adyacentes a estas unidades alveolares. Por lo que los lugares donde los alveolos se encuentran colapsados, al no recibir NO, permanecen en vasoconstricción y la V/Q se mejora con el NO.<sup>(63)</sup>

En un estudio en corderos se observó que durante la normoxia, la inhalación de 80 ppm no altera la presión pulmonar media (PAPM), ni la resistencia vascular pulmonar (RVP). Con hipoxia alveolar (fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) de 0.1), la vasoconstricción pulmonar incrementa la PAPM de 17 mmHg a 28 mmHg, con la inhalación de NO (40 ppm) la PAPM disminuye a 20 mmHg y a 18 mmHg si se utiliza a 80 ppm durante 3 minutos. El gasto cardiaco y la presión arterial sistémica no fueron afectados por la inhalación del NO.<sup>(62)</sup> Estos resultados fueron confirmados en voluntarios sanos, en un ambiente de baja concentración de oxígeno.<sup>(63)</sup>

**Selectividad pulmonar y vasodilatación.** Se ha confirmado en numerosos estudios, la selectiva vasodilatación pulmonar provocada por la inhalación de NO y su ausencia de efectos sistémicos por la inactivación del NO con la hemoglobina.<sup>(63)</sup>

Concentraciones inhaladas de NO tan bajas como 60 a 250 ppb, mejoran la oxigenación en pacientes con SDRA. Pero con dosis tan bajas la reducción de la presión de la arteria pulmonar es mínima. La reducción dosis dependiente de la PAP con mejoría en la oxigenación, se produce dentro del rango de ppm, de 5 a 20. Lo que sugiere que la curva de dosis respuesta del NO, para cambiar la PaO<sub>2</sub> es diferente de la curva para la PAP, siendo la primera, más sensible al tratamiento con NO.<sup>(64)</sup>

Uno de los primeros estudios se realizó en un modelo pulmonar de conejo. Se perfundió un pulmón y el líquido derivado de éste, fue administrado a un segmento de aorta aislado, con vasoconstricción farmacológica provocada por análogos de tromboxanos. Si la solución perfundida (buffer acuoso), se encontraba libre de hemoglobina, la inhalación de NO primero disminuía la PAPM y posteriormente el tono de perfusión de la aorta. Cuando se le añadía hemoglobina a la solución, el NO causaba vasodilatación pulmonar pero su efecto sobre la vasculatura de la aorta fue abolido.<sup>(48)</sup>

La venoconstricción pulmonar incrementa la presión capilar pulmonar y promueve la formación de edema. Si hay constricción arterial y venosa se aumenta la resistencia venosa pulmonar y un vasodilatador selectivo arterial puede empeorar la formación de edema porque se eleva el área de superficie vascular pulmonar promedio y la presión.<sup>(65,66)</sup>

Lindeborg et al, reportaron que la inhalación de 5, 20 y 80 ppm de NO disminuía la resistencia venosa, microvascular y arterial en un modelo de pulmón de conejo.<sup>(67)</sup>

Shirai et al, usaron un sistema de rayos x para visualizar in vivo los efectos de la inhalación de NO, en el diámetro interno de las arterias y venas pulmonares en gatos. La inhalación de 5-40 ppm, causó un incremento dosis dependiente en el diámetro de pequeñas arterias y venas durante condiciones de normoxemia. Después de inducir vasoconstricción hipóxica por anoxia lobar la inhalación de NO dilató arterias y venas pequeñas y grandes.<sup>(68)</sup> Esto sugiere que la respuesta al NO inhalado es similar en arterias y venas.

En un estudio de 9 voluntarios sanos, los dividieron en 3 grupos: al grupo 1 se le administraba oxígeno al 21%, al 2º. grupo se le administro oxígeno al 12% y al 3er. grupo se administró la mezcla hipóxica y NO a 40 ppm y observaron que la administración de NO provoca una vasodilatación pulmonar selectiva y antagoniza la vasoconstricción pulmonar hipóxica sin causar vasodilatación sistémica.<sup>(63)</sup>

**Vasodilatación selectiva de áreas ventiladas.** La relación ventilación / perfusión (V/Q), es el mayor determinante de la efectividad de la oxigenación transpulmonar, y resulta de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial (PaO<sub>2</sub>). En un pulmón saludable, las áreas ventiladas son bien perfundidas y el cortocircuito de derecha a izquierda, principalmente extrapulmonar (venas bronquiales), es menor del 5-8% del gasto cardíaco.<sup>(69)</sup> La hipoxia alveolar local, constriñe los lechos vasculares adyacentes a la región hipóxica y redistribuye el flujo sanguíneo a regiones pulmonares mejor ventiladas con una elevada presión intraalveolar de O<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub>). Se había propuesto que la inhalación de NO amplifica este mecanismo al incrementar el flujo sanguíneo a través de áreas pulmonares mejor ventiladas. Pison et al,<sup>(62)</sup> estudiaron los efectos de la inhalación del NO en un modelo de hipoxia aguda en ovejas, pero ellos estudiaron la hipoxia alveolar generalizada por lo que no hubo una mejoría de la PaO<sub>2</sub> como se esperaba. Sin embargo, demostraron que durante la inhalación de NO, se incrementaba el flujo a áreas pulmonares mejor ventiladas, manteniéndose estable la PaO<sub>2</sub>.

Los efectos de la inhalación de NO en el intercambio gaseoso, fueron estudiados en modelos pulmonares enfermos con alteración de V/Q. En uno de ellos el daño pulmonar se produjo por ácido oleico en corderos, donde la inhalación de 40 ppm tuvo una mejoría significativa que aumentó con el uso de presión positiva continua para abrir los alvéolos colapsados<sup>(70,71)</sup>. Hopkins et al, estudiaron en perros la inhalación de NO, creando áreas de cortocircuito, el NO a 80 ppm disminuyó el flujo sanguíneo de las regiones con cortocircuito. Cuando la RVP de las regiones parcialmente obstruidas fue disminuida por el NO, la desigualdad se incrementó porque el flujo sanguíneo de las áreas relativamente poco ventiladas fue aumentado por vasodilatación.<sup>(72)</sup>

### ACCIÓN BRONCODILATADORA.

La inhibición de la óxido nítrico sintetasa (NOS) suprime la acción broncodilatadora de los mediadores no-adrenérgicos, no-colinérgicos (NANC), lo que sugiere que la síntesis endógena de NO esta involucrada con el control del tono bronquial.<sup>(73,74)</sup> La expresión de varias formas de NOS en terminaciones nerviosas NANC y en el epitelio bronquial humano<sup>(75,76)</sup> soportan esta teoría. Dupuy et al<sup>(77)</sup>, demostraron que la inhalación de NO o de donadores de NO aerosolizados, en bajas concentraciones, disminuía la resistencia de la vía aérea después de la broncoconstricción con metacolina en cerdos de guinea, lo que se

confirmó posteriormente en varios experimentos con conejos<sup>(78,79)</sup>, perros<sup>(80,81)</sup> y cerdos.<sup>(82,83)</sup> En voluntarios humanos, sin embargo, la inhalación de NO solo reduce mínimamente la resistencia de la vía aérea después del uso de metacolina. Aparentemente el NO dilata preferentemente la vía aérea de mayor calibre.<sup>(84)</sup> Pacientes pediátricos asmáticos, tampoco presentaron broncodilatación con la inhalación de NO.<sup>(85)</sup>

### **SURFACTANTE PULMONAR.**

El surfactante pulmonar es sintetizado por las células epiteliales alveolares (neumocitos) de tipo II, está compuesto por las proteínas A, B, C y SP-A y actúa reduciendo la tensión superficial pulmonar, modificando el intercambio gaseoso y también tiene acción antimicrobiana.<sup>(86)</sup>

Los neumocitos aislados, expuestos al NO (producido por fármacos donadores de NO), en presencia de superóxido dismutasa, reducen en un 60% la síntesis de surfactante.<sup>(87)</sup> La exposición de surfactante al NO in vitro no afectó su actividad. In vivo, en cerdos recién nacidos, una combinación de altas concentraciones inspiradas de oxígeno y NO (100ppm) por 48 hrs. disminuyó significativamente la tensión superficial del factor recuperado por lavado bronquial.<sup>(87)</sup>

En corderos, las altas concentraciones de NO (80-200 ppm), provocaron una actividad anormal e inhibición de la agregación de la proteína A del surfactante. Constatado en otro estudio con epiteliales humanas tratadas con donadores de NO.<sup>(86,88)</sup>

Por el contrario, en un modelo experimental de daño pulmonar agudo provocado por ácido oléico en conejos, se observó que la administración combinada de factor surfactante exógeno y la inhalación NO, mejoraron la relación ventilación / perfusión, y la oxigenación arterial.<sup>(89)</sup>

### **METABOLISMO DEL NO.**

La vida media del NO es sólo de unos cuantos segundos. Su metabolismo se realiza al unirse NO con O<sub>2</sub> y al hierro del grupo hem de la hemoglobina con la subsecuente liberación de NO<sub>3</sub>. Otra vía importante de metabolismo es la unión del NO al grupo tiol. Aproximadamente el 90% del NO se absorbe durante su inhalación y el 70% del gas inhalado se elimina en la orina en las 1as. 48 hrs. en forma de NO<sub>3</sub>.<sup>(90)</sup> El 30% restante es recuperado en forma de NO<sub>2</sub> en la cavidad oral por secreción de las glándulas salivales. El NO<sub>2</sub> en el estómago se convierte en nitrógeno y en el intestino es reducido a amonio, reabsorbido y convertido en urea.<sup>(91)</sup>

Los niveles espirados endógenos en humanos son de aproximadamente 10 ppb.<sup>(90)</sup>

## APLICACIONES TERAPÉUTICAS DEL NO.

### MODELOS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO Y SÍNDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO.

La hipoxia en el recién nacido de término y pretérmino, se caracteriza por hipertensión de la arteria pulmonar (HAP), corto-circuito de derecha a izquierda, hipoxemia y acidosis.

Roberts, et al, estudiaron los efectos de la inhalación del NO, en corderos recién nacidos con hipoxia y acidosis obtenidos por cesárea. La hipoxia asociada con hipercapnia aumentó la RVP al doble. La inhalación de NO a 20ppm durante la hipoxia, abolió la vasoconstricción pulmonar, a pesar de la presencia de una marcada acidosis respiratoria.<sup>(92)</sup> En un modelo de HPPN en corderos recién nacidos, la inhalación de NO disminuyó importantemente la RVP y aumento la tasa de supervivencia sin incrementar la incidencia de daño pulmonar agudo.<sup>(93,94)</sup>

La respuesta del pulmón prematuro al NO, depende de la edad gestacional y de la madurez de la vasculatura pulmonar. En pulmones inmaduros de fetos ovinos de 0.79 de término, la ventilación mecánica, causa la máxima vasodilatación y la administración de NO (20 ppm) o de oxígeno al 100% no la incrementan más, si se administra surfactante y la ventilación con O<sub>2</sub> al 100% por 2 hrs., la RVP se incrementa y el efecto benéfico inicial disminuye, si se administra NO 2 hrs. después de comenzar la ventilación mecánica la RVP disminuye y mejora la oxigenación. En fetos de 0.89 de término la ventilación mecánica, también causa vasodilatación y mejora con la inhalación de NO pero no con O<sub>2</sub> al 100%. En productos de 0.96 de término, la administración de NO y O<sub>2</sub> al 100% aumentaron la vasodilatación provocada por la ventilación mecánica.<sup>(95,96)</sup>

### MODELOS DE HIPERTENSIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR AGUDA Y DAÑO PULMONAR EN ANIMALES ADULTOS.

La vasodilatación pulmonar selectiva causada por la inhalación de NO, se ha demostrado en varios estudios experimentales en animales. En los cuales se causó HAP y daño pulmonar de las siguientes maneras: 1. vasoconstricción farmacológica de la vasculatura pulmonar con un análogo sintético de tromboxano, el U46619 en perros<sup>(97)</sup>; 2. reacción heparina-protamina que induce vasoconstricción pulmonar mediada por tromboxanos<sup>(98)</sup>; 3. instilación en los pulmones de ácido oleico, que provoca edema alveolar y endotelial, necrosis celular e HAP en cerdos<sup>(99,100)</sup>; 4. lavado bronquial con depleción de surfactante<sup>(101)</sup>. El NO también es un vasodilatador en la HAP inducida por endotoxinas<sup>(102,103,104)</sup>, y después del daño provocado por la inhalación de humo.<sup>(105)</sup>

### DAÑO PULMONAR PRODUCIDO POR OXIDANTES DERIVADOS DE NEUTRÓFILOS Y DE MOLÉCULAS CON OXÍGENO.

Se utilizan altas concentraciones de oxígeno durante el tratamiento del daño pulmonar agudo(DPA), pero estas concentraciones pueden causarlo por sí mismas<sup>(106,107)</sup>.

La reacción de NO con  $O_2$  promueve la formación de  $NO_2$  o  $OONO^-$  los cuales pueden provocar daño pulmonar.<sup>(108-110)</sup> Contrastantemente, el NO puede proteger contra la toxicidad celular del  $H_2O_2$ , los peróxidos y el  $O_2^-$ .<sup>(111)</sup>

Se han realizado estudios que revelan el efecto protector del NO. En uno de ellos, se preparó pulmón de conejo en una solución amortiguada, el NO disminuyó el edema pulmonar provocado por  $H_2O_2$ , la permeabilidad vascular y el edema secundario al daño con  $O_2^-$  (que se genera por la reacción de purinas con la xantina-oxidasa).<sup>(112,113)</sup>

Las bajas dosis de NO (10 ppm), previene completamente el edema pulmonar causado por la inhalación de  $O_2$  al 100% por 40 hrs.<sup>(114)</sup>

En un estudio, se expuso a ratas a  $O_2$  al 95%, y el NO (a 20 ppm) disminuyó la permeabilidad endotelial a proteínas y el daño a neumocitos tipo I.<sup>(115)</sup> Sin embargo in vitro la exposición a fármacos donadores de NO e hiperoxia, en neumocitos tipo I y células endoteliales, provocan muerte celular temprana, hallazgos relacionados con el aumento en la producción de  $OONO^-$ .<sup>(116)</sup>

### EL NO INHIBE LA ADHESIÓN DE NEUTRÓFILOS.

Se cree que los eventos clave en el daño pulmonar por oxidantes son; la migración y adherencia de los neutrófilos a la vasculatura pulmonar y la liberación de sus oxidantes.<sup>(117)</sup> Una de las teorías más importante para explicar el daño por neutrófilos es la "hipótesis del complemento". La cual explica que el secuestro pulmonar de neutrófilos y su degranulación, es seguida por la quimiotaxis de los mismos, mediada por el complemento hacia esa zona, ocasionando daño pulmonar por la degranulación y liberación de radicales libres. Cuando hay neutropenia, el daño pulmonar es producido por macrófagos. Se ha propuesto que los neutrófilos inician el daño pulmonar y los macrófagos lo propagan.<sup>(118)</sup>

La inhalación de NO disminuye la acumulación de neutrófilos, después del daño por isquemia – reperfusión intestinal en ratas, y después de diálisis en cerdos.<sup>(119,120)</sup> En otro estudio se perfundió un pulmón de rata con una mezcla de neutrófilos humanos y N-formil-L-metionil-L-leucil-L-fenilalanina o interleucina-1, la inhalación de NO a 50 ppm disminuyó importantemente la formación de edema pulmonar, la acumulación de neutrófilos y la migración de los mismos del espacio vascular al espacio alveolar. Además el NO redujo el secuestro leucocitario pulmonar en corderos prematuros con distress respiratorio severo.<sup>(121,122)</sup>

En otro estudio realizado en cerdos, provocándoles sepsis con *Pseudomona aeruginosa*, la inhalación de NO a 20 ppm por 5 hrs., después de la infusión de bacterias, tuvo efectos benéficos sobre el secuestro pulmonar de neutrófilos y su actividad oxidante (estimulada por la actividad de  $O_2^-$ ), al disminuirlos.<sup>(123)</sup>

También se han observado efectos contrarios, pues se ha reportado un aumento de la actividad oxidante de los neutrófilos intraalveolares (por producción de  $O_2^-$  y de  $OONO^-$ ) y del secuestro de proteínas en el espacio intraalveolar, después de la inhalación de NO.<sup>(124)</sup> Se administró intratraquealmente endotoxinas a ratas, se observó que la administración de NO a 15 ppm no pudo evitar el secuestro de neutrófilos, sí se inhalaba 8 hrs. después de comenzar los cambios endotóxicos.<sup>(125)</sup>

Es importante notar que estos estudios difirieron en el inicio de la terapia con NO. La inhalación temprana se asocia con una inhibición efectiva de la activación de los neutrófilos y el secuestro de los mismos, en cambio el inicio tardío no tuvo ese efecto.

Se han realizado estudios que reportan que la expresión de moléculas relacionadas con la adhesión al endotelio de los neutrófilos, en respuesta a estímulos inflamatorios o de daño tipo isquemia – reperusión, es modificada por el NO, drogas donadoras de NO o por la inhibición de la síntesis endógena de NO.<sup>(126,127)</sup> Además el NO libera barredores de radicales libres, lo que reduce la actividad oxidativa de los neutrófilos después de la adherencia.<sup>(128,129)</sup> También se ha observado que el NO tiene un efecto dosis – dependiente sobre los neutrófilos. La exposición in vitro de neutrófilos humanos a un ambiente con oxígeno al 80% y NO a 20 ppm aumenta la muerte celular por inhibición del DNA, y a 5 ppm no tiene un efecto significativo sobre el mismo. Aún no se sabe si este efecto de apoptosis es significativo in vivo.<sup>(130)</sup>

### **EDEMA PULMONAR PROVOCADO POR ALTITUDES ELEVADAS.**

El edema pulmonar de elevadas altitudes (EPEA), se caracteriza por hipertensión y vasoconstricción pulmonar hipóxica severa. Scherrer et al, utilizaron la inhalación de NO a 40 ppm a una altitud de 4559m y observaron que la PAPM disminuía tanto en sujetos propensos a EPEA como en los sujetos que lo presentaban, pero no el grupo control. Se observó la perfusión por centelleografía en sujetos con EPEA, lo que demostró que el NO redistribuye el flujo sanguíneo pulmonar de las regiones edematosas a las no edematosas, lo que se asoció a una mejoría en la PaO<sub>2</sub>.<sup>(3)</sup>

### **MODELOS DE HIPOXIA PROLONGADA.**

La exposición prolongada a la hipoxia, induce HAP, hipertrofia de la vasculatura pulmonar con neomuscularización e hipertrofia del ventrículo derecho.<sup>(131)</sup> La inhalación de NO de 10 a 20 ppm con una FiO<sub>2</sub> de 0.1 por 2 o 3 semanas, previene estos cambios en ratas adultas,<sup>(132)</sup> recién nacidas<sup>(133)</sup> o con deficiencia de NOSe<sup>(21)</sup>, no se desarrolló tolerancia al efecto vasodilatador del NO administrado de manera prolongada, la interrupción abrupta de NO, después de su administración por 2 semanas produjo un aumento en la PAP. Lo que demuestra que la inhalación prolongada a bajas dosis produce una vasodilatación sostenida y disminuye la remodelación vascular en respuesta a la hipoxia crónica. Estos efectos pueden ser mediados por mecanismos vasodilatadores en los vasos pulmonares y antiproliferativos en las células musculares lisas.<sup>(134)</sup>

### **MODELOS DE TROMBOSIS Y EMBOLIA PULMONAR.**

El embolismo pulmonar agudo incrementa la presión media de la arteria pulmonar y puede provocar descompensación del ventrículo derecho. La obstrucción mecánica de la arteria pulmonar es agravada por la activación de las plaquetas circulantes, ya que ésta, se acompaña de liberación de sustancias vasoactivas como serotonina y tromboxano A<sub>2</sub>, que provocan vasoconstricción de la vasculatura pulmonar que incrementa la hipoxemia y la hipertensión, que finalmente desencadena una falla circulatoria sistémica. Por lo que la inhibición de la agregación plaquetaria puede ser usada como tratamiento de esta patología, y se ha observado que el NO tiene este efecto.<sup>(135)</sup>

En un experimento con ratas, se provocó trombosis pulmonar con colágena y se administró NO a 80 ppm lo cual disminuyó la PAPM e inhibió in vitro la agregación plaquetaria provocada por la colágena, además se observó que había pocos trombos



plaquetarios en pequeños vasos pulmonares y una elevada cantidad de residuos plaquetarios circulantes en las ratas tratadas con NO.<sup>(136)</sup> En otro estudio con cerdos, se provocó embolia pulmonar con microesferas, se administró NO de 5 a 80 ppm, lo que disminuyó la PAPM e incrementó la concentración de dióxido de carbono al final de la espiración, en los animales control, se aumentó la agregación plaquetaria con la embolia pulmonar. El NO disminuyó la agregación plaquetaria inicial y máxima.<sup>(135)</sup>

### **ATEROESCLEROSIS Y NO.**

El NO inhibe la adhesión de leucocitos al endotelio, previene la quimiotaxis de monocitos, la administración crónica de L-arginina en la dieta de conejos hipercolesterolémicos mejora la vasodilatación y reduce la extensión de las lesiones ateroscleróticas. El reclutamiento leucocitario en la pared de los vasos es un paso temprano en la aterogénesis, por lo que se ha propuesto, que el NO puede contribuir al tratamiento antiateroesclerótico.<sup>(127)</sup>

### **MODELOS EXPERIMENTALES DE TRANSPLANTE PULMONAR.**

Se ha reportado que la inhalación de NO, en estudios experimentales de trasplante pulmonar, tiene un efecto benéfico ya que mejora el daño provocado por isquemia – reperfusión,<sup>(137)</sup> la aceptación del injerto, la HAP, y la oxigenación.<sup>(138)</sup> Bacha et al, realizaron un estudio en ratas y cerdos, para saber si la inhalación de NO mejoraba la función pulmonar en donadores que habían sufrido un paro cardíaco. Ellos trataron al donador después del paro, y al receptor con NO a 30 ppm y observaron una mejoría en la oxigenación, la HAP, la supervivencia post-trasplante y una disminución en la acumulación pulmonar de neutrófilos.<sup>(139,140)</sup>

## EFFECTOS SISTÉMICOS DE LA INHALACIÓN DE NO.

### TIEMPO DE SANGRADO.

El NO estimula la formación de GMPc en las plaquetas, por lo que puede inhibir la función de éstas, aumentando el tiempo de sangrado en algunas especies. Högman et al, reportó que el tiempo de sangrado, aumentaba en conejos que habían inhalado NO. Observaron que al respirar NO durante 15 min. 30 ppm, éste se alargaba de  $51 \pm 5$  a  $71 \pm 7$  seg., y al respirar 300 ppm, el tiempo aumentaba de  $48 \pm 12$  a  $78 \pm 17$  seg.<sup>(141)</sup> Sin embargo en ratas, el tiempo de sangrado no se alteró al respirar NO 80 ppm por una hora, ni en perros que lo respiraron en concentraciones que variaron de 20 a 200 ppm por 45 min. La razón de la diferencia entre especies, es desconocida.<sup>(142)</sup>

En humanos, se administró NO en concentraciones de 1, 3, 10, 30 y 100 ppm a pacientes con SDRA y se midieron los tiempos de sangrado, los autores concluyeron que en pacientes, sin coagulopatías preexistentes hay una inhibición significativa de la agregación plaquetaria, pero este efecto, no se asocia con una prolongación significativa del tiempo de sangrado.<sup>(143)</sup>

### DAÑO VASCULAR EN LA CIRCULACIÓN SISTÉMICA.

La inhalación de NO, puede afectar la vasculatura sistémica y las células circulantes dentro de ella. Probablemente por su unión reversible con la hemoglobina u otras proteínas, que lo transportan y liberan en sitios a distancia, o por la modificación de leucocitos y plaquetas durante su paso a través del pulmón.<sup>(48,55)</sup> En un experimento con ratas que presentaban daño carotídeo, que se asociaba a migración y proliferación de células de músculo liso en la íntima arterial, la inhalación de NO a 80 ppm, 2 semanas, disminuyó el grado de neoformación de la íntima.<sup>(142)</sup> En otro estudio con perros que presentaban trombosis la arteria coronaria y lisis, la inhalación de NO disminuyó la frecuencia de las variaciones de flujo y aumentó la duración de la apertura coronaria. La apertura coronaria después de la trombolisis se incrementó con la inhalación de NO, independientemente de su actividad vasodilatadora o del aumento en el tiempo de sangrado.<sup>(3)</sup>

En un modelo de isquemia y reperfusión intestinal en gatos, la inhalación de NO a 80 ppm atenuó la reducción de la perfusión, incrementó el rolling, adhesión y migración leucocitaria y la disfunción endotelial. los cambios en la actividad de los leucocitos y en el tamaño de los vasos, se observaron en un microscopio in vivo, y se produjeron con la inhalación de NO a 80 ppm pero no a 20 ppm. Estos efectos fueron independientes de la modificación intrapulmonar de las moléculas leucocitarias de adhesión, sugiriendo que el NO inhalado se unía a moléculas que lo transportaban y liberaban en la circulación periférica.<sup>(144)</sup>

### ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES.

La anemia de células falciformes, es una enfermedad genética que se caracteriza por anemia hemolítica severa y frecuentes eventos vasooclusivos, lo que reduce la expectativa de vida. La sustitución de un aminoácido de la valina por ácido glutámico en la cadena  $\beta$  de la hemoglobina forma la llamada hemoglobina S (HbS), la cual al desoxigenarse

cambia la forma del eritrocito formando la célula falciforme, ésta hemoglobina tiene una afinidad por el oxígeno muy disminuida por lo que se incrementa la  $P_{50}$ .<sup>(145)</sup>

En estudios con NO en pacientes con ésta enfermedad, al inhalarlo a 80 ppm durante 45 min. la  $P_{50}$  disminuyó notablemente y la concentración de metahemoglobina no se incremento notablemente. En 5 de 7 voluntarios con la enfermedad los efectos continuaron por más de 60 min. después de suspender el NO. En voluntarios sanos la  $P_{50}$  no se modifico con la administración de NO. Se piensa que el residuo de la HbS, el cys  $\beta$  93, es alterado por el NO, aumentando la solubilidad de la HbS y disminuyendo la tendencia a polimerizarse durante la desoxigenación.<sup>(146,147)</sup>

## ESTUDIOS CLÍNICOS DE INHALACIÓN DE NO.

Los síndromes tratados con inhalación de NO más estudiados son: el síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) y el de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN). También se ha reportado su uso en: HAP, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trasplante pulmonar y cirugía de corazón.

### FALLA RESPIRATORIA DEL RECIÉN NACIDO.

**HPPN y falla respiratoria hipóxica.** La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido fue descrita por primera vez en 1969 por Gersony et al.<sup>(148)</sup> Se caracteriza por hipertensión pulmonar sostenida, hipoxemia severa, lo que provoca cianosis resistente a la terapia con oxígeno. Este síndrome, puede ser causado por una gran variedad de etiologías (como: aspiración de meconio, deficiencia de surfactante, sepsis por estreptococo de tipo B, hernia diafragmática congénita, policitemia, hipoglucemia, ingestión materna de inhibidores de prostaglandinas, fenitoina y litio, idiopática, etc.).<sup>(149)</sup>

Se han identificado 3 tipos de anomalías anatómicas: 1. en neonatos que murieron inmediatamente se observó que tenían una muscularización excesiva con hipertrofia de la media en arterias acinares y extensión muscular a arterias intraacinares (normalmente no musculares); 2. mala adaptación con falla de la vasodilatación pulmonar con lechos estructuralmente normales; 3. un retraso en el desarrollo con reducción de tamaño y/o número de arterias pulmonares.<sup>(149)</sup> El diagnóstico se realiza con ecocardiografía donde se observa un cortocircuito de derecha a izquierda a través del conducto arterioso o del foramen oval, causado por el incremento de las RVP, sin una anomalía cardíaca congénita.<sup>(150)</sup> El tratamiento convencional comprende: altas concentraciones de oxígeno inspirado, hiperventilación e infusión de bicarbonato para producir alcalosis, tratamientos inhalatorios de surfactante pulmonar bovino y terapia con vasodilatadores intravenosos. En muchos centros de tercer nivel, para tratar la hipoxemia se ha utilizado la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), pero se requiere anticoagulación y canulación de grandes vasos por lo que se asocia a complicaciones hemorrágicas.<sup>(150)</sup> Se ha reportado que la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VOAF), también es efectiva en los pacientes con esta patología, ya que permite el intercambio gaseoso al disminuir la presión inspiratoria pico, observando sus resultados en el 46% de los pacientes, que mejoraron sin necesidad de ECMO.<sup>(151,152)</sup>

En 1992, se realizaron estudios, donde el tratamiento con NO de 6 a 20 y 80 ppm lo que mejoraba la oxigenación de pacientes con HPPN. Roberts et al., reportó que la inhalación de NO a 80 ppm, incrementaba la oxigenación en infantes con HPPN, sin datos de hipotensión sistémica o elevación de los niveles de metahemoglobina.<sup>(153)</sup>

También se han reportado estudios de pacientes con HPPN y falla respiratoria hipóxica, en los que se comparan grupos tratados con ECMO y grupos tratados con NO, éste último mejora la oxigenación por lo que disminuye la necesidad de ECMO, disminuyendo costos de hospital<sup>(154)</sup>. En otros estudios se ha observado que aunque disminuya la necesidad de ECMO, la tasa de mortalidad no es modificada. Kinsella et al.,<sup>(155)</sup> reportaron que la combinación de terapia inhalatoria con NO y ventilación oscilatoria de alta frecuencia era efectiva, ya que ésta última podía incrementar la tasa de

respuesta al NO porque al mejorar la insuflación pulmonar, disminuyen los cortocircuitos intrapulmonares y mejora la liberación de NO a la circulación pulmonar.

Se les dio seguimiento a los niños tratados con NO durante 1 a 2 años, tomando en cuenta: desarrollo neurológico; tablas de crecimiento (peso, talla y perímetro cefálico); de 87 pacientes tratados con NO, 62 sobrevivieron y se les dio seguimiento a 51 niños. El desarrollo neurológico de los niños fue bueno. Se realizaron estudios ecocardiográficos que mostraban evidencia de hipertensión pulmonar sólo en niños (con el diagnóstico de hernia diafragmática congénita). La readmisión hospitalaria fue por: enfermedades de vías respiratorias, retraso en el crecimiento y dificultades en la alimentación. Se observó que los resultados eran similares a los de los pacientes tratados con ECMO.<sup>(156)</sup>

Se ha reportado que el NO sirve como terapia de sostén en pacientes con hipoxemia severa, al transportarlos a un centro de tercer nivel con disponibilidad de ECMO.<sup>(157)</sup>

Se podría resumir que el NO mejora la oxigenación en muchos recién nacidos y aunque no cambia la supervivencia, sí disminuye la necesidad de ECMO.

Sin embargo hay una serie de patologías en las que se observa una baja respuesta o son completamente resistentes al tratamiento con NO.

### **HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA Y TERAPIA CON NO.**

La hernia diafragmática congénita, generalmente se asocia con vasoconstricción pulmonar e HPPN, que contribuyen a la alta tasa de mortalidad postoperatoria. El tratamiento convencional consiste en vasodilatadores intravenosos, hiperventilación y sedación profunda, lo cual es poco efectivo, y en cambio puede provocar vasodilatación sistémica, lo que aumenta los corto-circuitos de derecha a izquierda.<sup>(158)</sup>

En los casos severos, es recomendable estabilizar al paciente antes de la intervención quirúrgica, con el tratamiento antes mencionado, además de ECMO y ventilación oscilatoria de alta frecuencia. Se ha propuesto que el tratamiento con NO inhalado puede ser una alternativa pero los resultados obtenidos son contradictorios, ya que algunos autores reportan buenos resultados y otros no.<sup>(159,160)</sup>

### **NEONATOS PREMATUROS CON SÍNDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO.**

También llamada enfermedad de la membrana hialina, se caracteriza por deficiencia o disfunción del factor surfactante y se asocia con HAP aguda.<sup>(161,95)</sup> Skimming et al, estudiaron el efecto de la inhalación de 5 a 20 ppm en neonatos prematuros (sin hipotensión sistémica, ni malformaciones congénitas, con ventilación mecánica y una FiO<sub>2</sub> mayor del 50%), demostraron que se mejoraba la oxigenación arterial sin modificar la presión sanguínea, durante 15 min. de NO inhalado. Pero este estudio tiene la limitante de que la PAPM no se midió y sólo un 7% de los pacientes iniciales fue incluido en el estudio.<sup>(162)</sup>

### **DAÑO PULMONAR AGUDO Y SÍNDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO AGUDO.**

La respuesta a la inhalación de NO en los pacientes con SDRA varía y no es completamente claro que paciente responderá favorablemente y si la respuesta inicial persiste con el tiempo. Se ha observado que los pacientes que tienen una respuesta



favorable, mantienen la mejoría por 48 hrs. Sin embargo, pacientes con choque séptico o falla orgánica múltiple respondieron menos al tratamiento con NO.<sup>(163)</sup> También hay estudios en los que la terapia con NO mejoraba la PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>, durante las primeras 24 hrs. pero posteriormente no observaron ninguna ventaja con la terapia convencional.<sup>(164)</sup>

**Vasodilatación pulmonar selectiva.** En el SDRA, la HAP aumenta el edema pulmonar y puede obstruir la función ventricular derecha y disminuir el gasto cardiaco. Rossaint et al.<sup>(165)</sup> demostraron que el NO en pacientes con SDRA puede producir vasodilatación pulmonar selectiva, lo que fue confirmado por otros estudios posteriormente y que dosis de 18 a 36 ppm, una mejoría significativa de la oxigenación arterial y en la presión arterial pulmonar.<sup>(166)</sup> Ocasionalmente la vasodilatación pulmonar selectiva por el NO, se asocia con mejoría del rendimiento del ventrículo derecho, como lo indica la mejoría de la fracción de eyección ventricular derecha y la disminución de los volúmenes telesistólicos y telediastólicos.<sup>(167)</sup> En niños con SDRA la inhalación de NO a 20 ppm, disminuye la PAPM un 25% e incrementa el índice cardiaco un 14%.<sup>(168)</sup> El NO también es efectivo para disminuir la PAPM asociada con el uso de hipercapnia en pacientes con SDRA.<sup>(169)</sup>

**Presión capilar pulmonar.** En pacientes con daño pulmonar, la alteración en la permeabilidad de la microvasculatura pulmonar, facilita el flujo de un filtrado transvascular, dependiente de la presión capilar pulmonar.

Se ha reportado que el NO a 40 ppm disminuye la presión capilar pulmonar y la extravasación pulmonar de albúmina, por su efecto en la RVP venosa en pacientes con daño pulmonar agudo. Lo que promueve la resolución del edema pulmonar que es un importante componente del SDRA.<sup>(170)</sup>

**Oxigenación arterial.** La hipoxemia severa causada por los grandes cortocircuitos de derecha a izquierda, es una característica del SDRA. El manejo se enfoca al reclutamiento pulmonar con altos niveles de presión positiva al final de la espiración, posición prona y FiO<sub>2</sub> elevadas. Las terapias que permiten presiones de vía aérea bajas y de oxígeno, disminuyen el riesgo de barotrauma y de lesión pulmonar por oxidantes, pero provocan una hipercapnia permisiva, la cual puede causar incremento de la resistencia pulmonar, pero la administración de NO revierte completamente este efecto. La inhalación de 18 ppm de NO por 40 min. disminuyen la fracción de cortocircuitos 5% e incrementan la relación PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> 30% en pacientes con SDRA.<sup>(165)</sup>

Gerlach et al.<sup>(171)</sup>, publicaron en un estudio, el rango de dosis de NO en pacientes con SDRA, la ED<sub>50</sub> para incrementar la PaO<sub>2</sub> fue de 100 ppb, marcadamente menor que la ED<sub>50</sub> para producir vasodilatación que fue de 1-10 ppm. Observaron que los pacientes con SDRA a los que se les administró NO, mejoraron su oxigenación en los primeros 2 minutos de inicio del tratamiento, y a los 5 a 8 minutos, los pacientes llegaron a condiciones basales. Las bajas dosis de NO, de 60, 100 y 230 ppb mejoraban la oxigenación en pacientes con SDRA, en algunos de estos pacientes, no se requiere una reducción de la RVP, por lo que se pueden usar bajas dosis de NO, disminuyendo así, el riesgo de toxicidad. Pero hay que tener cuidado con la interrupción abrupta de la inhalación de NO ya que puede provocar una elevación de RVP por rebote, y deteriorar la PaO<sub>2</sub>. Probablemente por un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la NOS, ya

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

que la producción endógena de NO es inhibida y dependiente de la administración exógena del mismo.<sup>(171)</sup>

En otro estudio: Puybasset et al., observo que la dosis de NO en pacientes con HAP y falla respiratoria aguda iba de 100 a 2000 ppb, con una disminución de la resistencia pulmonar dosis dependiente hasta de un 25%.<sup>(172)</sup>

En un estudio multicéntrico de fase 2, se estudiaron los efectos de la inhalación del NO con oxigenación en 177 pacientes con el dx de SDRA ( $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$  mmHg en las últimas 72 hrs., infiltrados pulmonares bilaterales, presión capilar pulmonar en cuña (PCWP)  $< 18$  mmHg, requerimiento de presión positiva al final de la espiración de  $> 8$  cm H<sub>2</sub>O y requerimientos de  $\text{FiO}_2 > 0.5$ ), 65% de los pacientes que recibieron NO (1.25, 5, 20, 40, u 80 ppm de NO), tuvieron una mejoría significativa ( $P = 0.0002$  vs. placebo) en la  $\text{PaO}_2$  (definida como un incremento del 20%, después de 4 hrs. de terapia). Sólo el 24% de los pacientes que recibió placebo (nitrógeno), respondieron de manera similar. La mejoría de la oxigenación a disminuir la  $\text{FiO}_2$  y la presión positiva al final de la espiración, con lo que se redujo el índice de oxigenación ( $\text{FiO}_2 \times$  promedio de presión en la vía aérea  $\times 100$ )/ $\text{PaO}_2$  en los primeros 4 días de terapia. La PAPM disminuyó levemente durante 2 días, comparada con el grupo placebo.<sup>(173)</sup> Estos resultados se han demostrado en otros estudios prospectivos.<sup>(174,175)</sup> El estudio multicéntrico<sup>(173)</sup>, reportó una tasa de mortalidad del 30% en pacientes tratados con NO y placebo. Los pacientes se dividieron en grupos y fueron asignados al azar para recibir 1.25, 5, 20, 40 o 80 ppm o nitrógeno como placebo. Los subgrupos fueron de 8 a 34 pacientes. La tasa de mortalidad en los subgrupos fue de: 32% (7 de 22 pacientes) en el grupo de 1.25 ppm, 24% en el de 5 ppm (8 de 24 pacientes), 31% en el de 20 ppm (9 de 29 pacientes), 30% en el de 40 ppm (8 de 27 pacientes) y 38% en el de 80 ppm (3 de 8).

Se han realizado algunas hipótesis sobre estos resultados:

1. Los efectos benéficos de la inhalación del NO en pacientes con SDRA, pueden no alterar los resultados de supervivencia porque probablemente, éstos, no son dependientes primarios del intercambio gaseoso, pues la mayoría de ellos mueren de sepsis o de falla orgánica múltiple. La incidencia primaria de muerte por falla respiratoria, en estos pacientes varía dependiendo de los estudios, pero se ha reportado de 16% a 40%.<sup>(3)</sup>
2. Los beneficios de la inhalación de NO, son limitados también por sus efectos tóxicos
3. El rango terapéutico del NO es limitado. Pequeña dosis podrían ser efectivas y mejorar la supervivencia o no tener efecto y grandes dosis son tóxicas. Las dosis varían dependiendo de los pacientes y los estados mórbidos. Por lo que aún se debe estandarizar el criterio de administración del NO.<sup>(173)</sup>

El realizar éste tipo de estudios es difícil y caro ya que la incidencia del SDRA es relativamente baja y su etiología es multifactorial, por lo que participan un número importante de hospitales para reclutar suficientes pacientes, lo que puede provocar diferentes resultados entre ellos.

## HIPERTENSIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR CRÓNICA.

En la HAP se observa un incremento reversible de la PAPM en etapas tempranas y en etapas tardías se observa una remodelación de la vasculatura pulmonar no reversible y

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

no reactiva. Esta remodelación se caracteriza por la muscularización de arterias de pequeña resistencia, hipertrofia medial de la arteria pulmonar y una disminución de arterias dentro del pulmón. El diagnóstico y tratamiento se enfoca a la terapia vasodilatadora. Cuando el tratamiento médico no es efectivo, la opción para prolongar la vida es el trasplante pulmonar.<sup>(176)</sup>

**Evaluación.** La determinación de la respuesta de la vasculatura pulmonar es esencial para el pronóstico y tratamiento antes de un trasplante pulmonar.<sup>(177)</sup> Las drogas usadas para producir vasodilatación son: prostaciclina intravenosa (PGI<sub>2</sub>), adenosina y bloqueadores de los canales de calcio.<sup>(178)</sup> Sitbon et al, estudio pacientes comparando NO y prostaciclina en infusión para provocar vasoreactividad pulmonar y sugirió que el NO era el estándar de oro, por su selectividad para reducir la PAPM, además los vasodilatadores intravenosos pueden producir hipotensión sistémica y el NO no, lo que permite una evaluación rápida y segura.<sup>(179)</sup>

**Tratamiento.** Usualmente incluye un largo tratamiento con vasodilatadores como: acetilcolina, agonistas  $\alpha$  adrenérgicos, vasodilatadores de acción directa, inhibidores de la ECA, bloqueadores de los canales de calcio y prostaglandinas, además de anticoagulación permanente. La efectividad de los vasodilatadores, está limitada por la hipotensión sistémica.<sup>(177)</sup>

Se ha reportado en pacientes embarazadas con hipertensión pulmonar primaria el tratamiento con vasodilatadores inhalados prostaciclina y prostaglandinas, lo que mejora la función de las células endoteliales pulmonares y la expectativa de vida en las pacientes. El tratamiento con prostaciclina se recomienda iniciarlo 12 a 15 meses antes de la concepción.<sup>(180)</sup>

Chanick et al, examinó un sistema ambulatorio de liberación de NO, que consistía en un tanque que liberaba pulsos de NO de 80 ppm, una cánula nasal y 8 pacientes con un catéter en la arteria pulmonar. Reportó que esta técnica producía una efectiva vasodilatación sin evidencia de formación significativa de dióxido de nitrógeno. Uno de los 8 pacientes fue tratado por 9 meses en su domicilio sin aparentes efectos adversos.<sup>(181)</sup>

## ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA DE LA VÍA AÉREA.

El NO se ha usado como vasodilatador y broncodilatador en el EPOC y el asma. El EPOC se caracteriza por una obstrucción irreversible de la vía aérea, asociada con alargamiento y destrucción alveolar, después de una inflamación crónica. La hipoxia produce vasoconstricción pulmonar, que provoca HAP crónica e hipertrofia ventricular derecha. El asma incluye inflamación e hiperreactividad de la vía aérea con broncoconstricción reversible.<sup>(182)</sup>

**Acción broncodilatadora.** Högman et al, evaluaron el efecto de la inhalación de NO a 80 ppm en voluntarios sanos, pacientes con hiperreactividad de la vía aérea, asma bronquial y EPOC. Observaron que el NO causaba broncodilatación en pacientes con asma, pero no en pacientes con EPOC.<sup>(183)</sup> Sin embargo, otros estudios demuestran que la acción broncodilatadora del NO, es más débil que la de los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos. En pacientes asmáticos pediátricos, la inhalación de NO, no presentó un efecto broncodilatador.<sup>(184)</sup>

**Vasodilatación pulmonar.** La vasoconstricción hipóxica, aumenta el flujo sanguíneo de regiones bien ventiladas con lo que mejora la oxigenación.<sup>(72)</sup> La inhalación

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



de NO tiene un efecto opuesto, ya que, al vasodilatar áreas pobremente ventiladas, en el pulmón obstruido, incrementa el flujo en ellas empeorando el intercambio gaseoso, como lo reportó Hopkins et al.<sup>(72)</sup> En otro estudio, midieron la oxigenación arterial transcútanea<sup>(185)</sup>, la PaO<sub>2</sub>, y la distribución de V/Q, en pacientes con EPOC a los que administraron NO, y observaron mejoría en esos parámetros, pero si además se añadía terapia con oxígeno suplementario, la PaO<sub>2</sub> mejoró mucho más que con el NO solo.<sup>(186)</sup> Además, ésta combinación disminuye de una manera más efectiva la PAPM. Sin embargo en otro estudio se demostró que el NO fallaba para mejorar la oxigenación en pacientes con EPOC, por que tenía efectos en la vasoconstricción hipóxica.<sup>(182)</sup>

### TRANSPLANTE PULMONAR.

El primer trasplante pulmonar se realizó en 1963. Actualmente la supervivencia a un año es del 90%.<sup>(187)</sup> Al realizarlo, frecuentemente se presenta HAP en el periodo postoperatorio inmediato, la cual se ha tratado efectivamente con la inhalación de NO.<sup>(188)</sup>

Una de las características primarias por el daño de isquemia/reperfusión (I/R).<sup>(189)</sup> Es la disminución de la producción de autocoides protectores, como el NO, por el daño endotelial y secuestro de neutrófilos. El tratamiento con NO administrado durante las primeras cuatro horas de reperfusión después del trasplante, disminuye el daño por I/R y mejora la función del injerto hasta 24 horas después de la operación, efecto mediado posiblemente por una disminución en el secuestro de los neutrófilos. Se ha observado un efecto protector en el pulmón contralateral.<sup>(190,191)</sup>

Se ha reportado que el NO atenúa la filtración microvascular pulmonar inducida por la I/R, lo cual requiere la activación de GCs y puede involucrar un mecanismo independiente de la inhibición resultante de la interacción de células endoteliales y leucocitos. Pero el NO es poco eficaz para revertir la filtración microvascular provocada por I/R.<sup>(192)</sup>

La disfunción temprana del injerto se manifiesta por hipoxia e hipertensión pulmonar en 10 a 20% de los receptores que recibieron un trasplante pulmonar. Date et al, realizo un estudio retrospectivo en el que analizó a 243 pacientes a los que se les realizó un trasplante pulmonar durante un periodo de 6 años. 32 pacientes, tuvieron una disfunción inmediata del injerto (indicado por una PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> <150). Los pacientes que no fueron tratados con NO, en comparación con los que se les inició el tratamiento después de que se les diagnóstico disfunción del injerto, éstos presentaron una disminución de la PAPM y un incremento de la PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> en las primeras horas de tratamiento. Ambos grupos requirieron ECMO. La tasa de complicaciones de vía aérea y mortalidad se redujo importantemente en el grupo que recibió NO (7% en el grupo de NO y 24% en el grupo control).<sup>(193)</sup>

### ENFERMEDADES CARDIACAS CONGÉNITAS.

Se estudiaron las estructuras vasculares pulmonares en niños que murieron por diferentes enfermedades congénitas, que provocaban HAP. Los casos de defectos del septum ventricular mostraron un incremento en la musculatura de las arterias acinares y preacinares, siendo poco frecuente la proliferación de la íntima. En los casos de transposición de grandes vasos con defectos del septum atrioventricular o sólo ventricular, se observó un incremento en la musculatura preacinar, un corto, pero pesado segmento

arterial muscularizado que contenía proliferación de la íntima, a la entrada del acino, mientras que las arterias intra-acinares sólo mostraron un moderado incremento de su musculatura. En estos niños, el aumento en la RVP se debió al estratégico lugar de proliferación de la íntima y no a la enfermedad pulmonar obliterativa.<sup>(194)</sup>

El grado y reversibilidad de la RVP aumentada, determina el tratamiento y los resultados en niños con enfermedades cardíacas congénitas e HAP. En niños con esta patología, es importante evaluar la capacidad de vasodilatación pulmonar, ya que ésta, es un importante factor predictivo preoperatorio.<sup>(194)</sup>

Roberts et al,<sup>(195)</sup> demostraron que el NO inhalado a 80 ppm, disminuye la PAMP sin causar vasodilatación sistémica en niños de 3 meses a 7 años de edad, con lesiones cardíacas congénitas. Además bajos niveles de NO, pueden ser seguros para evaluar la capacidad de vasodilatación pulmonar sin producir efectos sistémicos.<sup>(196)</sup>

En el periodo preoperatorio la inhalación del NO en los pacientes con cortocircuitos de derecha a izquierda, incrementa el flujo sanguíneo pulmonar, disminuye el flujo del cortocircuito extrapulmonar y mejora la oxigenación.<sup>(197,198)</sup>

## CIRUGÍA CARDIOVASCULAR.

La HAP en paciente con enfermedades cardíacas congénitas es el resultado del incremento del flujo sanguíneo pulmonar o por obstrucción de la vena pulmonar. La respuesta a estos cambios es la hipertrofia e hiperplasia del músculo liso arterial, que favorece la vasoconstricción. Después de la corrección quirúrgica, la HAP puede persistir y provocar crisis hipertensivas pulmonares. El tratamiento convencional para esta patología es: sedación, hiperventilación, oxígeno suplementario, soporte inotrópico e inhibidores de la fosfodiesterasa como amrinona. Hay estudios que demuestran que la inhalación de NO, es efectiva para el tratamiento de la HAP en pacientes refractarios a tratamiento convencional.<sup>(199)</sup>

La HAP transitoria es común después de la reparación de lesiones cardíacas congénitas y se ha relacionado con el daño del endotelio vascular pulmonar, provocado probablemente por el uso del bypass cardiopulmonar.<sup>(200)</sup> Se ha reportado que el NO disminuye la HAP postoperatoria<sup>(199,201,202)</sup> y también la necesidad de ECMO.<sup>(203)</sup>

Miller y cols.<sup>(202)</sup>, reportaron que el NO a bajas dosis (2, 10, 20 ppm), con altas concentraciones de oxígeno inspirado (0.80), disminuyeron el riesgo de HAP postoperatoriamente, en niños con malformaciones cardíacas congénitas. Dosis de 2 ppm provocaron una vasodilatación pulmonar selectiva. Journois et al.<sup>(201)</sup>, reportaron resultados similares.

Los pacientes con enfermedad valvular del ventrículo derecho, pueden tener HAP preoperatoriamente, por el incremento de la presión de la aurícula izquierda que ocasiona transmisión retrograda de la presión a la circulación arterial pulmonar. La remodelación de la vasculatura pulmonar, ocurre como resultado de hipertensión venosa pulmonar crónica y HAP. Esta remodelación y la vasoconstricción pueden persistir o disminuir lentamente después del reemplazamiento valvular. El tratamiento con el NO después de la reparación valvular puede mejorar el componente vasoconstrictor de la HAP.<sup>(204)</sup> Aunque también se ha reportado que puede ser refractaria a éste tratamiento, en cuyo caso la administración combinada de NO y dipiradamol puede ser una opción efectiva.<sup>(205)</sup>

La inhalación de NO es ideal en pacientes que van a ser sometidos a trasplante cardíaco, por que el corazón del donador no se ha expuesto previamente a la elevada RVP,

lo que puede favorecer en el receptor una falla del VD, y la inhalación del NO mejora la función del VD y vasodilata al pulmón incrementando el gasto cardiaco. Además puede ser usado preoperatoriamente para evaluar las resistencias pulmonares, ya que si éstas, se mantienen elevadas a pesar del tratamiento con NO, se excluyen como receptores de transplante, ya que tiene una tasa muy elevada de mortalidad en el postoperatorio inmediato.<sup>(206)</sup>

Contrariamente a lo antes mencionado, el NO puede incrementar la PCWP y provocar edema pulmonar (porque favorece la transferencia de coloides y líquidos, de los capilares al intersticio, lo que excede la capacidad de bomba de los linfáticos), en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo (VI). Pues la inhalación de NO incrementa el flujo sanguíneo al VI por disminución de la RVP y si el VI esta sobre la parte plana o descendente de la curva de Starling, puede favorecer la presencia de edema agudo pulmonar como resultado del aumento de la precarga.<sup>(207)</sup>

Fullerton et al, reportaron que la inhalación de 20 a 40 ppm de NO, produce vasodilatación pulmonar en pacientes después de un bypass aortocoronario. Después del transplante de corazón, la inhalación de 20 ppm, provocó una vasodilatación pulmonar significativa, pero también disminuyó las resistencias vasculares sistémicas (RVS). La disminución de las RVS, fue secundaria a la mejoría del gasto cardiaco, porque la presión arterial sistémica y la PCWP, no presentaron cambios.<sup>(208)</sup> La administración intravenosa del inhibidor fosfodiesterasa, dipiridamol, aumentó la respuesta vasodilatadora del NO en algunos pacientes después del reemplazamiento valvular aórtico o mitral.<sup>(205,209)</sup>

## ÓXIDO NÍTRICO Y ANESTESIA.

El NO juega un papel importante en la transmisión sináptica excitatoria mediada por N-metil-D-aspartato (NMDA), glutamato y kainato. La supresión de esta transmisión aumenta la transmisión inhibitoria, dando como resultado, un efecto sedante.<sup>(210)</sup>

En 1992 Johns et al., observo que la concentración anestésica alveolar mínima (MAC) del halotano, disminuía con el pretratamiento de inhibidores de la NOS, como la L-NMMA, en ratas. Lo que planteaba la siguiente hipótesis: la supresión del sistema NO-GMPc provocaba una acción anestésica o hipnótica, aditiva a la del halotano.<sup>(211)</sup>

Muldoon et al., demostró que el halotano, suprime la relajación inducida por relajantes dependientes del endotelio como acetilcolina y bradiquinina, pero no por relajantes independientes del endotelio como la nitroglicerina.<sup>(212)</sup> Posteriormente, varios grupos observaron que los anestésicos halogenados como: halotano, enflurano, isoflurano y sevoflurano, atenúan in vitro la relajación dependiente del endotelio.<sup>(213-215)</sup>

Yoshida y Okabe reportaron la formación de radicales superóxido por el sevoflurano (2.3 - 4.6%), por lo que sugirieron que la supresión de la relajación dependiente del endotelio por él, era por la inactivación del NO por los radicales libres.<sup>(215)</sup>

Blaise<sup>(216)</sup> demostró que el halotano (2.5%), suprimía leve, pero significativamente la relajación inducida por NO exógeno. Poco después, en un reporte preliminar<sup>(216)</sup>, observó que la relajación de una aorta desnuda de endotelio, inducida por un perfusión de células endoteliales estimuladas por bradiquinina, fue atenuada por la exposición de la aorta, pero no de las células endoteliales al halotano. Lo que sugiere que el efecto del halotano en la relajación dependiente del endotelio, fue mediado, a través de la acción sobre la liberación de NO y/o el músculo liso vascular.

La relajación inducida por nitrovasodilatadores, no es influenciada por los anestésicos.<sup>(202-205)</sup> Estas observaciones indican que, aunque la acción del halotano y otros anestésicos volátiles es potente para suprimir la relajación dependiente del endotelio, su poder para inactivar o suprimir la activación de la guanilato ciclasa en el músculo liso, no es importante, por que el músculo liso puede no ser el único sitio de acción de los anestésicos.

Es importante hacer notar, que aunque los anestésicos, pueden reducir los niveles basales de GMPc en arterias con el endotelio intacto, no actúan como vasoconstrictores.<sup>(210)</sup>

Los inhibidores de la NOS como: L-NNA y L-NMMA, se utilizaron para inducir una respuesta hipertensiva en ratas, con un incremento en la resistencia vascular periférica y una leve disminución del gasto cardiaco. La presión arterial antes de la administración de L-NNA, fue más baja, en las ratas anestesiadas que en las que no lo estaban. Pero la respuesta presora al inhibidor, estuvo retrasada o ausente en las ratas anestesiadas con halotano (1.5%) o isoflurano (1.5%). Lo que sugiere que éstos anestésicos, suprimen la síntesis de NOlo que provoca resistencia vascular in vivo. Otros investigadores demostraron que el halotano (1.2%), inhibe fuertemente los cambios hemodinámicos inducidos por L-NMMA, siendo el isoflurano menos potente (1.4%).<sup>(210)</sup>

Wei et al.<sup>(217)</sup>, mostraron que las alteraciones de la presión arterial y la resistencia vascular cerebral inducidas por inhibidores de la NOS (L-NNA metil ester), son preservadas, durante la anestesia con isoflurano (2%) en ratas. Lo que sugiere que el efecto del isoflurano sobre el sistema NOS no es potente.

McPherson, et al.<sup>(218)</sup>, sugirieron que: el óxido nitroso(70%), el halotano (0.8%) y el isofluorano (1.4%) disminuían la resistencia vascular cerebral, al incrementar el NO. Al demostrar que el incremento del flujo sanguíneo cerebral por esos fármacos, fue prevenido por bloqueadores de la NOS (L-NNA metil ester) en perros. Las diferencias encontradas en los resultados de los estudios in situ y los realizados in vitro, pueden relacionarse con la contribución del NO derivado de neuronas o astrocitos, para la regulación del tono vascular cerebral. Por los hallazgos in vitro, se puede especular que los efectos del halotano sobre los niveles de GMPc probablemente difieran entre las arterias cerebrales y extracerebrales, cuando el endotelio esta intacto.

El halotano potencialmente dilata las arteriolas intracerebrales, esta dilatación es mediada en parte por el NO producido en las neuronas. La NOSE no juega un rol mayor en la dilatación producida por el halotano en la microvasculatura hipocampal.<sup>(219)</sup>

El NO obtenido por el estímulo de GMPc, está presente en los cordones de la medula espinal y contribuye al desarrollo de la hiperalgesia espinal, en modelos de dolor crónico y agudo,<sup>(220)</sup> los estímulos nociceptivos elevan la expresión de la NOS y la cantidad de GMPc contenido en la medula espinal.<sup>(221)</sup> La administración de inhibidores de la NOS y de la GCs, tiene efectos analgésicos<sup>(222)</sup> y media el efecto antinociceptivo de los receptores opioides.<sup>(223)</sup> La aplicación intratecal de donadores de NO y análogos de GMPc disminuyen el reflejo de retirada al estímulo nociceptivo.<sup>(224-226)</sup> La inhibición de la GCs y la NOS, disminuyen significativamente la MAC del halotano y del isofluorano.<sup>(211,226)</sup>

La morfina en neutrófilos y monocitos, atenúa la activación del factor NF-κB, por un mecanismo relacionado con el NO. El factor NF-κB juega un papel importante en la expresión genética de mediadores inflamatorios como citoquinas o moléculas de adhesión. La morfina actúa como mediador de la liberación de NO en monocitos y neutrófilos, acción antagonizada por naloxona.<sup>(227)</sup>

# EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA INHALATORIA CON ÓXIDO NÍTRICO.

## BAJA RESPUESTA A LA INHALACIÓN DEL NO.

Un considerable número de pacientes que recibieron terapia con NO, no respondió con vasodilatación pulmonar o mejoría de la oxigenación sistémica. La frecuencia de baja respuesta se ha reportado del 30 al 45%, dependiendo de la definición de ésta.<sup>(163,165)</sup>

Manktelow et al.<sup>(163)</sup> y Krafft et al.<sup>(228)</sup>, reportaron que los pacientes con SDRA con sepsis asociada, respondieron menos a la inhalación del NO (del 60 al 70% de los pacientes sépticos). La probable razón de este comportamiento tal vez sea, la elevada producción endógena de NO y la vasoconstricción pulmonar, provocada por las catecolaminas usadas en el tratamiento de la vasodilatación por sepsis. Holzmann et al.<sup>(229)</sup>, estudió el efecto de la sepsis en pulmones de rata con baja respuesta al NO y reportó que la hiporespuesta se asociaba con una disminución de la liberación pulmonar de GMPc, probablemente por un aumento de la actividad de la fosfodiesterasa, que incrementa la degradación de GMPc.

Munzel et al.<sup>(230)</sup>, reportó que el tratamiento en conejos con nitratos durante largo tiempo, provocaba un incremento en la producción de O<sub>2</sub> por la aorta e hiporespuesta (tolerancia) a la administración aguda de nitroglicerina, relacionada con la actividad de una oxidasa asociada a la membrana. El incremento en la producción de la vasculatura pulmonar de O<sub>2</sub> tiene efectos similares.

Weimann et al.<sup>(231)</sup>, reportaron una relación entre la distribución de grupos sanguíneos ABO y la baja respuesta a la inhalación del NO. En pacientes con SDRA, de los grupos sanguíneos A o O, observó un mayor incremento de la PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> en respuesta a la inhalación del NO, que los de los grupos B o AB. Esto indica, que la respuesta de la vasculatura pulmonar al NO, puede ser determinada genéticamente, aunque el mecanismo es desconocido. Se ha reportado que los anticuerpos contra el grupo sanguíneo B poseen propiedades antibacterianas, por lo que proponen que esto puede estar relacionado con SDRA y sepsis.

Se han descrito condiciones clínicas en las que la terapia óxido nítrico, presenta una baja efectividad. se describen en la siguiente tabla.<sup>(163)</sup>

CONDICIONES CLÍNICAS	MECANISMOS DE BAJA RESPUESTA DEL NO.
Pobre insuflación pulmonar.	Liberación inadecuada del NO en los espacios aéreos y en la vasculatura pulmonar.
Sepsis, colapso hemodinámico sistémico.	Las citoquinas inducen la producción sistémica de NO, lo que ↓ las RVS, lo que agrava el cortocircuito de izquierda a derecha. Hay sustancias vasoconstrictoras circulantes.
Disfunción del VI, regurgitación mitral.	↑ la presión de AI por hipertensión pulmonar venosa.
Hipoplasia pulmonar severa.	Disminución del área funcional de la vasculatura pulmonar, establecida por la hipertensión pulmonar.
Anomalías congénitas cardiovasculares.	Enfermedades cardíacas congénitas con HPPN con características ecográficas sutiles.
Altas dosis de NO.	↓ de la relación V/Q a altas dosis, toxicidad por óxidos de nitrógeno.
Cambios en la estructura vascular pulmonar.	Limitación de la dilatación vascular pulmonar por hipertrofia muscular y adelgazamiento de la adventicia.
Alteración en la respuesta de las células musculares lisas.	↓ de la GCs o ↑ de la actividad de la fosfodiesterasa.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## ESTRATEGIAS PARA INCREMENTAR LA RESPUESTA.

### *Inhibición de la fosfodiesterasa.*

Como el GMPc es hidrolizado por la fosfodiesterasa, la inhibición de la misma puede incrementar la efectividad y duración de acción del NO.

En corderos se indujo HAP, con O46619; se aplicó una infusión de zaprinast, (que es un inhibidor específico de la fosfodiesterasa 5), lo cual aumentó la duración de la acción del NO y acentuó la reducción de la RVP inducida por éste. Con la administración de zaprinast después de administrar NO 4min. a 40 ppm., se incrementó el tiempo de vasodilatación pulmonar de 1 a 2 min. a 10 a 12 min.<sup>(232)</sup> También se ha aplicado en forma de aerosol a dosis de  $0.23 \pm 0.06 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , la cual potencia y prolonga la vasodilatación causada por NO a 5 y 20 ppm.<sup>(233)</sup>

En otro estudio en corderos, el dipiridamol (inhibidor de la fosfodiesterasa 5), administrado en conjunto con la inhalación de NO, provocó un mayor grado de vasodilatación pulmonar. La vasodilatación pulmonar mediada por dipiridamol es dependiente de la producción endógena de NO.<sup>(234,235)</sup>

### *Inhibición de la producción vascular de superóxido.*

La inhibición de  $\text{O}_2$  provocada por una oxidasa asociada a la membrana en la aorta del conejo por la hidralazina, normaliza la producción vascular de  $\text{O}_2$  y restaura la actividad vasodilatadora de la nitroglicerina.<sup>(230)</sup>

### *Infusión de almitrina.*

El bimesilato de almitrina, actúa como un agonista en los quimiorreceptores arteriales periféricos e incrementa la descarga del seno carotídeo.<sup>(3)</sup> Se ha reportada que la administración intravenosa de bajas concentraciones de almitrina, restaura o mejora la vasoconstricción hipóxica en el daño agudo pulmonar. Ya que el efecto vasoconstrictor de la almitrina predomina en las regiones pulmonares no ventiladas.<sup>(236)</sup>

Wysocki y cols., observaron que la terapia combinada con NO y bimesilato de almitrina, tiene efectos aditivos al incrementar un 41% hasta 81% la proporción  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  y disminuir la mezcla venosa de un 10 a un 23%. También observaron que el efecto del NO sobre el intercambio gaseoso, es variable dependiendo del paciente. La administración de ambos fármacos puede favorecer la disminución de la hipertensión pulmonar.<sup>(237)</sup>

En otro estudio se reportó que la posición prona, la administración de almitrina y la inhalación de NO combinadas, se han usado para mejorar la hipoxemia en el SDRA, teniendo un efecto superior, que la aplicación por separado de cada una de ellas.<sup>(236)</sup>

La administración de almitrina, mejora los efectos benéficos del NO sobre la oxigenación y permite una reducción más rápida de la  $\text{FiO}_2$ , en pacientes con SDRA. La vida media relativamente larga (12hrs.) y los efectos tóxicos de la almitrina (neuropatía sensorial periférica reversible), requieren de una investigación cuidadosa, antes de ser recomendada para su uso clínico.

### *Ventilación con líquidos.*

Los perfluorocarbonos son líquidos una superficie tensional tan baja como el surfactante pulmonar y puede disolver grandes concentraciones de gases respiratorios (perflubron; 55 ml/100ml a 37° C a una atmósfera de presión), reclutan regiones pulmonares atelectásicas, y protegen al pulmón de la inflamación aguda al modular la función de macrófagos alveolares y neutrófilos.<sup>(238)</sup> La aplicación de éstos líquidos es por vía endotraqueal y las dosis reportadas son de 15 y 5 ml/kg.<sup>(239,240)</sup>

Zobel et al.<sup>(239)</sup>, demostró que la inhalación del NO mejora los efectos de los perfluorocarbonos sobre el intercambio pulmonar, en cerdos a los que se les provocó daño pulmonar agudo por lavados pulmonares bilaterales repetidos. Houmes et al.<sup>(240)</sup>, en un modelo similar observaron que esta combinación tiene un efecto acumulativo en la oxigenación arterial y en la disminución de la PAP, sin efectos deletéreos en otros parámetros hemodinámicos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## EFFECTOS CLÍNICOS COLATERALES DE LA INHALACIÓN DE NO.

### FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA.

Los riesgos de la inhalación de NO deben ser considerados cuidadosamente en pacientes con un función ventricular izquierda comprometida, (en pacientes candidatos a trasplante cardíaco). La inhalación de NO al vasodilatar la circulación pulmonar, incrementa el flujo sanguíneo en el ventrículo izquierdo y ésto provocar un aumento agudo de la presión de la aurícula izquierda, la PCWP<sup>(206,241)</sup> y promover la formación de edema pulmonar.<sup>(207)</sup> Por lo que en los pacientes con disfunción de la aurícula izquierda, a los que se les administra NO, deben tener monitorizado: el gasto cardíaco, y la PCWP

### INTERRUPCIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE NO.

Se ha descrito que la interrupción aguda de la aplicación de NO puede provocar: HAP de rebote, un aumento de los cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda y una disminución de la PaO<sub>2</sub>. Probablemente provocado por la supresión de la producción endógena de NO, al administrarlo de manera inhalatoria, aunque, no esta comprobado.

Kiff, Moss y Moncada<sup>(242)</sup>, realizaron un estudio con anillos aórticos de rata, para saber si el NO exógeno afectaba la actividad o expresión de la NOSi (independiente de Ca<sup>2+</sup>). Incubaron los anillos con lipopolisacáridos (LPS, *S typhosa*) por 6 horas, lo que provocó una disminución gradual del tono, una reducción tiempo-dependiente en la respuesta constrictora a la fenilefrina y en la actividad y expresión significativas de la NOSi. En los anillos tratados con NO, se observó la expresión de RNAm de la NOSi, aunque la actividad de la enzima se redujo significativamente, no hubo reducción en la respuesta a la fenilefrina. Por lo que se concluyó: que el NO puede inhibir la actividad pero no la expresión de la NOS, lo que puede explicar el fenómeno de rebote.

La exposición a NO, produce una rápida pérdida del tono vascular, de manera constante durante 6 horas, y se observó que se produce taquifilaxia, cuando se inhala NO durante más de 53 días.<sup>(243)</sup>

Lavoie et al.<sup>(243)</sup>, reportó 4 pacientes con falla respiratoria severa, en los cuales hubo una abrupta interrupción de la terapia con NO. Después de discontinuar el NO, se observó una disminución sostenida de la saturación arterial de oxígeno, al reiniciar nuevamente la terapia con NO, éste efecto fue revertido. Los 4 pacientes murieron 24 hrs. después de haber suspendido la administración de NO.

Se ha sugerido que la autorregulación de la síntesis endógena de NO, por la inhalación de NO es la responsable del efecto de rebote de la HAP. Sin embargo, se han obtenido datos recientes en estudios en ratas con hipertensión pulmonar hipóxica, que sugieren que la inhibición de la síntesis endógena de NO, juega solo un pequeño rol en el efecto de rebote de la HAP.<sup>(3)</sup> La inhibición de la liberación basal continua de NO, provoca una hipersensibilidad selectiva a la acción vasodilatadora de fármacos donadores de NO, efecto atribuido a la sobreregulación de la GCs. La disminución en la liberación basal de NO, también provoca una respuesta aumentada a los vasoconstrictores<sup>(244)</sup>

Después de 3 semanas de inhalación de NO a 20 ppm se reportó: que no hubo cambios en los niveles de la proteína NOSe pulmonar, en la actividad de la NOS y en la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio. La actividad de la GC pulmonar

disminuyó transitoriamente después de una semana de inhalación de NO, pero volvió a la normalidad después de 3 semanas.<sup>(3)</sup>

Para evitar el efecto de rebote sobre la HAP, se debe reducir lentamente la concentración inhalada de NO, controlando inmediatamente los efectos adversos (como la disminución de la saturación de oxígeno e incremento de la PAPM).<sup>(165)</sup> Además, la administración de inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (dipiridamol), se ha reportado que previene el efecto de rebote, en niños postoperados de cirugía cardíaca.<sup>(209)</sup>

### TIEMPO DE SANGRADO.

La inhalación de NO, puede inhibir la función plaquetaria y aumentar el tiempo de sangrado en conejos. En pacientes con SDRA que recibieron NO inhalado de 3 a 100 ppm, in vitro hay una agregación y aglutinación plaquetaria. Pero no fue alterada in vivo.<sup>(143)</sup>

En neonatos, un estudio reciente reportó que el tiempo de sangrado se aumentaba al doble, después de 30 min. de inhalación de NO a 40 ppm.<sup>(245)</sup> Sin embargo en estudios multicéntricos en recién nacidos, no hubo diferencia en la frecuencia de eventos de sangrado observados en los tratados con NO y en los tratados con placebo.<sup>(246,247)</sup>

### TOXICIDAD DE LA INHALACIÓN DE NO.

La terapia con NO se debe instituir, después de una cuidadosa consideración sobre sus efectos tóxicos, los principales son:

1. Metahemoglobinemia
2. Formación de NO<sub>2</sub>.
3. Toxicidad celular.

La inhalación de sobredosis de NO (>500-1000 ppm), provoca una formación rápida de NO<sub>2</sub>, metahemoglobinemia severa, hemorragia y edema alveolar pulmonar, hipoxemia y muerte, en minutos u horas.<sup>(248)</sup>

Las concentraciones sanguíneas de metahemoglobina y de NO<sub>2</sub> inspirado, se han monitorizado en los ensayos clínicos en adultos y recién nacidos.<sup>(173,246,247)</sup> En un gran número de pacientes estudiados en esos estudios, (n = 471), recibieron NO en dosis que iban de 1.25 a 80 ppm, y fue poco común la metahemoglobinemia y la formación de NO<sub>2</sub> significativa. Si los niveles de éstos se incrementaban, cerca de límites predeterminados, la concentración del NO inhalado se disminuía. La interrupción de NO, por formación de metahemoglobina o NO<sub>2</sub> fue necesaria en 3 de los 471 pacientes (0.6%).

Los requerimientos más importantes para la administración de terapia con NO inhalado de forma segura son:<sup>(249,250)</sup>

1. Análisis continuo de las concentraciones de NO y NO<sub>2</sub> (usando analizadores de quimioluminiscencia o electroquímicos).
2. Calibración frecuente del equipo de monitoreo.
3. Análisis frecuente de niveles sanguíneos de metahemoglobina.
4. Uso de tanques certificados.
5. Administración de las dosis más bajas requeridas de NO.

Se sabe poco de las secuelas de la inhalación de NO por largo tiempo en humanos. En recién nacidos que recibieron terapia con NO a <20 ppm por más de 4 días, no hubo señales de aumento de productos de la peroxidación de lípidos, deterioro de la actividad

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

surfactante o cambios en las citoquinas. Sin embargo, en 2 niños que requirieron una ventilación prolongada con NO, se detectaron residuos de nitrotirosina en muestras de la vía aérea.<sup>(251)</sup> La contribución relativa de la inhalación y síntesis endógena de NO para la formación pulmonar de nitrotirosina, no está clara, por que la formación de nitrotirosina ha sido demostrada en el daño pulmonar agudo sin administración exógena de NO.

En estudios en los que se realizó seguimiento por 8 meses a pacientes adultos con SDRA, no se observaron diferencias en la función pulmonar entre los que se les administró NO, y los que no fueron tratados con él.<sup>(252)</sup>

Son necesarios, estudios apropiados para detectar efectos patológicos irreversibles por la inhalación de NO, y para establecer límites de tiempo y dosis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ALTERNATIVAS A LA TERAPIA INHALATORIA CON NO.

### PROSTACICLINAS INHALADAS.

La prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ) es un producto de la vía de la ciclooxigenasa, potente como vasodilatador. Es sintetizada en las células endoteliales del ácido araquidónico, provoca relajación del músculo liso por incremento del GMPc intracelular. Su vida media es de 2-3 min., su toxicidad es muy baja, sus efectos colaterales son: tos, cefalea, eritema facial, incremento en la resistencia de la vía aérea, no hay toxicidad en la vía aérea con la inhalación prolongada.<sup>(253)</sup>

Se han hecho estudios en pacientes con SDRA, comparando la inhalación de NO con la administración intravenosa de  $\text{PGI}_2$ . Su infusión disminuye la PAPM de igual manera que el NO, pero ésta disminuye la  $\text{PaO}_2$ , probablemente por que reduce la vasoconstricción pulmonar hipóxica y causa hipotensión sistémica.<sup>(165)</sup> Estos efectos adversos, se observan con el uso de infusiones intravenosas de fármacos vasodilatadores. En otro estudio, se compararon los mismos fármacos, pero para observar su efecto de manera sinérgica, en la función del ventrículo derecho en pacientes con SDRA y se observó que el NO incrementa la fracción de eyección del VD, pero no necesariamente el índice cardíaco, el cual se incrementó durante la infusión de prostaciclina, probablemente por el efecto sistémico de ésta sustancia.<sup>(254)</sup>

Se hipotetizó que la administración de  $\text{PGI}_2$  en forma de aerosol, podría limitar sus efectos hemodinámicos al pulmón. En un estudio con pacientes con SDRA, se comparó la administración de prostaciclina inhalada y con NO, se observaron efectos similares en la disminución de la PAPM, de los cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda y un incremento en la  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ , no se reportó vasodilatación sistémica con ninguna droga a dosis de 10 ng/kg/min, pero a dosis de 25 ng/kg/min si se reportó.<sup>(253)</sup> Esos resultados se han confirmado en otros estudios.<sup>(255,256)</sup> También se han reportado estudios en pacientes embarazadas con hipertensión pulmonar primaria, tratadas con  $\text{PGI}_2$ .<sup>(180)</sup> Una desventaja de la prostaciclina en aerosol, es que puede ocurrir absorción sistémica, lo cual hace difícil mantener la vasodilatación pulmonar sin producirla sistémicamente por periodos de unas cuantas horas.

La  $\text{PGI}_2$  y el tromboxano  $\text{A}_2$  pueden provocar edema pulmonar ya que incrementan la permeabilidad de la microvasculatura pulmonar a las proteínas.<sup>(257)</sup>

### FÁRMACOS DONADORES DE ÓXIDO NÍTRICO.

El uso de éstos fármacos, se ha propuesto como una alternativa a la inhalación de NO. La administración de tales drogas, provoca la liberación de una cantidad definida de NO en un periodo de tiempo prolongado, lo que permite una dosis intermitente de NO.

Adrie et al.<sup>(258)</sup>, comparó los efectos de sodio 1-(N,N-dietilamino)(DEA / NO) inhalado, el cual genera espontáneamente NO, con la inhalación de nitroprusiato de sodio, en ovejas con hipertensión pulmonar inducida farmacológicamente. El DEA / NO provocó una vasodilatación no selectiva y el nitroprusiato fue selectivo solo para la circulación pulmonar a concentraciones bajas.

En un modelo porcino con HAP, Brill et al.<sup>(259)</sup>, compararon los efectos de los siguientes donadores de NO aerosolizados: etilputreanina NONOato (EP / NO) y 2-

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

(dimetilamino) etilputreanina NONOato (DMAEP / NO). Reportaron que 3 minutos de aerosolización con DMAEP / NO provocaba una vasodilatación pulmonar selectiva, la cual duraba de 30 a 50 min. sin efectos sobre la presión arterial sistémica o el gasto cardíaco.

La instilación traqueal de DMAEP / NO provoca una vasodilatación pulmonar selectiva prolongada. La EP / NO en aerosol o instilada en la tráquea fue menos efectiva y sus efectos fueron inconsistentes.

La administración intravenosa de agentes donadores de NO de acción ultra-corta, también podrían ser una alternativa del NO. En ovejas con HAP, la infusión intravenosa de PROLI / NO ( $C_5H_7N_3O_4Na_2 \cdot CH_3OH$ ), un donador de NO de acción ultra-corta, produjo vasodilatación pulmonar selectiva sin afectar la circulación sistémica a dosis de  $6 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ , la cual disminuía la RVP un 63%. El efecto selectivo de este fármaco, fue causado por su vida media corta in vivo, lo cual provoca una completa liberación de NO durante su paso por la circulación pulmonar, antes de llegar a la circulación sistémica.<sup>(260)</sup> Como estos fármacos son administrados intravenosamente, la oxigenación puede verse afectada en pulmones enfermos por una liberación indiscriminada en vasoconstricción pulmonar hipóxica.

### INHALACIÓN DE INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA.

El Zaprinst es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (selectiva de GMPc), aumenta la relajación del músculo liso inducida por vasodilatadores dependientes del endotelio. Se ha reportado que la infusión intravenosa empeora el intercambio gaseoso y elimina el efecto benéfico del NO.<sup>(233)</sup> La inhalación de Zaprinst nebulizado induce vasodilatación pulmonar selectiva y mejora los efectos del NO inhalado en corderos a dosis de  $0.23 \pm 0.06 mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ . Sin embargo, concentraciones de 50 mg/ml, produjeron un efecto similar en la PAPM que el NO a 20 ppm, pero con una vasodilatación sistémica significativa.<sup>(261)</sup>

El Sildenafil es también un inhibidor de la fosfodiesterasa 5, utilizado en el tratamiento de la disfunción eréctil. Actúa incrementando la disponibilidad de NO endógeno. Se ha demostrado que tiene actividad como vasodilatador pulmonar, en modelos animales de hipertensión pulmonar<sup>(262)</sup>, por mecanismos dependientes de NO. Contrariamente al zaprinast el sildenafil no prolonga la acción vasodilatadora del NO. A dosis de 50 mg por vía enteral, disminuye la PAP a los 15 minutos, permaneciendo estable por 1.5h.<sup>(263)</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ADMINISTRACIÓN Y MONITORIZACIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO.

### APLICACIÓN DEL NO INHALADO.

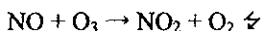
El NO es almacenado en cilindros de aluminio que contienen de 800 a 2200 ppm de una mezcla de NO con nitrógeno, para volverlo más estable. El NO se añade a la mezcla de gas inspirada usando flujómetros o mezcladores. La manipulación precisa de concentraciones de NO, es posible, al administrarlo de manera independiente a la concentración inspirada de oxígeno. Comercialmente hay sistemas disponibles, que liberan concentraciones de 1 a 80 ppm, es administrado en el brazo inspiratorio del circuito ventilatorio y se libera en pulsos o continuamente, es usado generalmente, durante la ventilación mecánica, pero puede ser también administrado a pacientes con respiración espontánea con mascarillas a prueba de fugas.<sup>(264,265,266)</sup>

Minimizar el tiempo de exposición del NO con oxígeno, es importante para disminuir la formación de compuestos tóxicos como NO<sub>2</sub>, por lo que se utiliza la concentración de oxígeno más baja, adecuada para la una adecuada oxigenación. Una concentración de NO de 20 ppm al ser mezclada con O<sub>2</sub> a una concentración del 98 al 100% se puede administrar de 5 a 12 minutos, antes de que una cantidad potencialmente tóxica de NO<sub>2</sub> sea formada. Es importante contar con un equipo limpiador, que elimine el exceso de gas del sistema respiratorio.<sup>(267)</sup>

En 1997 Mourgeon y cols., realizaron un estudio para saber si la administración de NO en una unidad de terapia intensiva, durante un año, modificaba las concentraciones ambientales de NO y NO<sub>2</sub> en la misma, ya que si se encuentran en el medio ambiente se consideran moléculas contaminantes. Observaron que las concentraciones dentro de la UTI, eran dependientes de la administración de NO, y las concentraciones de NO fuera de la UTI, principalmente dependían de las condiciones climáticas (presión atmosférica, nubosidad, y velocidad del viento). La administración de NO a concentraciones  $\leq 5$  ppm, no afectó la concentración ambiental en la UTI.<sup>(33)</sup>

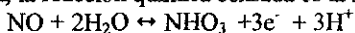
### MONITORIZACIÓN DEL NO.

Esta disponible un analizador de quimioluminiscencia, que toma muestras del circuito respiratorio y determina las concentraciones de NO y NO<sub>2</sub>. Este monitor combina ozono (O<sub>3</sub>) con NO, lo que produce una forma excitada de NO<sub>2</sub>, la cual emite luz espontáneamente (fotón) y la cual es detectada por un tubo fotomultiplicador. La concentración de NO es proporcional a la cantidad de luz emitida. la reacción entre los 2 gases es la siguientes:



La desventaja de éste método es su costo aproximadamente 6000 a 10000 libras esterlinas.<sup>(268)</sup>

Otro método de medición de la concentración de NO es por medio de detección electroquímica, la reacción química censada es la siguiente.<sup>(269)</sup>



Se ha descrito un sensor Stik, modelo 4586, que utiliza esta reacción. La precisión depende de la calibración del gas, (en el rango de 5-10%), la respuesta del sensor cuando esta expuesto a una concentración 49 ppm de NO, es de 10s a 25° C, y no se afecta

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

significativamente por los cambios de temperatura. Su rango de humedad relativa es de 5 al 95%. Su costo es aproximadamente, la décima parte que el del anterior.

Además de la monitorización antes mencionada, es importante determinar las concentraciones de metahemoglobina periódicamente, durante la terapia con NO.

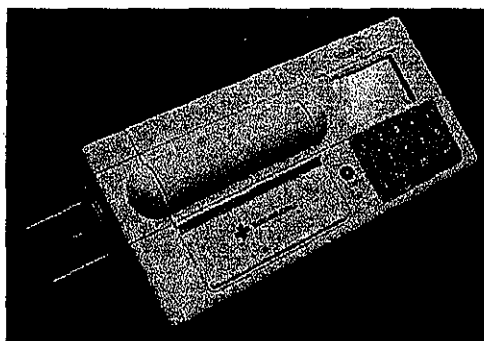
A continuación se muestran algunos implementos utilizados en la administración y monitorización del óxido nítrico.<sup>(264)</sup>

### **SensorNOx**

#### **Propiedades**

Analizador de Óxido Nítrico y Dióxido de Nitrógeno

La administración segura y efectiva de Óxido Nítrico requiere monitoreo de la concentración inhalada así como de monitoreo del Dióxido de Nitrógeno, un producto tóxico resultado de la mezcla de óxido nítrico y oxígeno. El SensorNOx es el analizador de óxido nítrico más avanzado disponible actualmente, permitiendo monitoreo continuo, almacenado e impresión del mismo, un sistema incorporado de muestreo de corriente de gas lateral y mecanismo inteligente de sensor de gas, asegurando que la simplicidad de su uso se combina con su precisión y confiabilidad sin rival.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### **Calibración del SensorNOx**

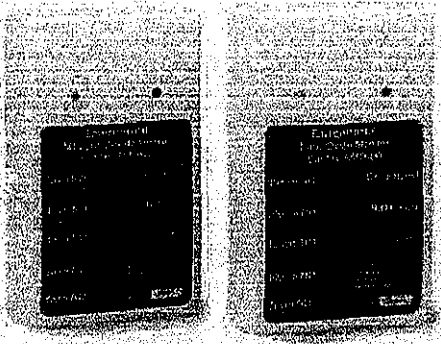
El SensorNOx necesita calibrarse cuando menos una vez al mes usando gases de precisión. Se requiere un regulador para usar estos tanques. Dependiendo de la fuente de los gases de calibración es posible que el regulador de liberación de NO pueda usarse.

## Monitores ambientales (NO y NO2)

Cuando el óxido nítrico se usa como terapia, los trabajadores de la salud deben protegerse contra la exposición a altas concentraciones de NO y NO2 en el ambiente laboral. Los monitores ambientales de NO y NO2 están diseñados para detectar altas concentraciones de NO y NO2, particularmente cuando se usa Óxido Nítrico en áreas cerradas.

Los Monitores ambientales lo alertarán cuando las concentraciones en el aire se eleven por arriba de 5 ppm para el NO y 1 ppm para el NO2. Estos pequeños aparatos pueden colocarse en cualquier sitio de la habitación, de preferencia en la proximidad de los cilindros que contienen el NO. El uso de Monitores ambientales protege contra errores humanos y de equipo.

Nota De acuerdo a los estándares oficiales de seguridad, El MAK (Maximate Arbeitsplatz Konzentration) and OSHA, máximo, el límite de exposición ocupacional por un periodo de 8 hrs es: NO: 25PPM y NO2: 3 PPM.



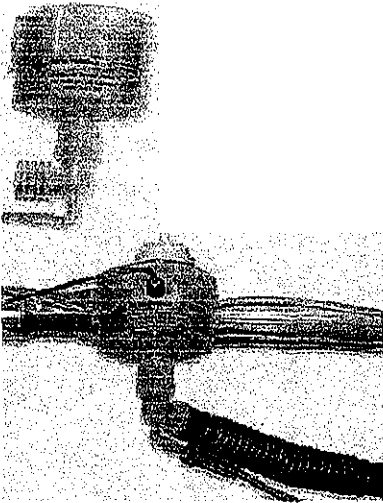
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **Eliminador de NO.**

El sistema barredor está diseñado para coleccionar y remover el gas que sale de la rama espiratoria circuito del paciente del Ventilador Oscilatorio de Alta Frecuencia 3100A. El uso del barredor disminuye los riesgos de exposición del profesional de la salud a niveles altos de NO y NO<sub>2</sub>.

El barredor también es efectivo en reducir el sonido del aire pulsando al salir por la válvula espiratoria y reduce la dispersión de agua de condensación afuera de la válvula espiratoria..

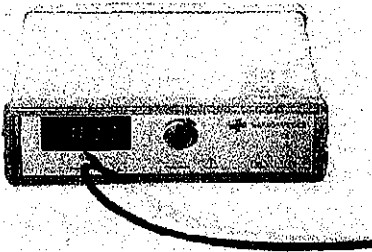


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **DelNO** **Controlador de flujo electrónico de Óxido Nítrico**

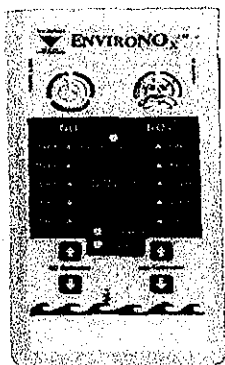
El controlador de flujo electrónico DelNO SensorMedics brinda una simple y altamente precisa forma para liberar óxido nítrico al circuito del paciente. El DelNO se conecta entre el regulador en el cilindro de NO y el circuito del paciente. Los ajustes de flujo se realizan con un dial rotatorio de 10 vueltas.

La liberación de gas de NO durante la ventilación de flujo continuo es simple gracias a su flujo continuo a través del circuito del paciente. Dado que el aporte inspiratorio de flujo del gas es constante, la graduación de un flujo constante de NO llevará a un nivel estable de NO si los gases se mezclan correctamente. La precisión de las concentraciones de gas al paciente depende tanto de la precisión del flujo de NO como del flujo continuo del ventilador.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Sistema Portátil EnviroNOx



- Monitoriza continuamente NO y/o NO2
- Contenido compacto de sensor dual
- Gases para control de calidad
- Formas de monitorización de certificación de calidad
- Alarma Sonora/visual
- Funciona con baterías
- No es caro

**E**l EnviroNOx es un monitor ambiental dual de NO/NO2 diseñado para ayudarle a asegurar un ambiente de trabajo seguro para el profesional de la salud. El EnviroNOx monitoriza continuamente los niveles de NO y NO2 en el aire e indicará los niveles peligrosos por medio de una alarma sonora y/o visual. El EnviroNOx puede comprarse solo o con un sostenedor especialmente diseñado que se fija en su tanque de NO. El sostenedor sujetará el EnviroNOx, sus tanques de calibración y un paquete de hojas de minotización para registrar los niveles ambientales de NO o NO2 si es que hay alguno. Teniendo el EnviroNOx visible and al lado de la cama ayudará a aliviar cualquier temor que cualquier clínico puede tener acerca de inhalar gases NO o NO2 como resultado de la terapia del paciente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

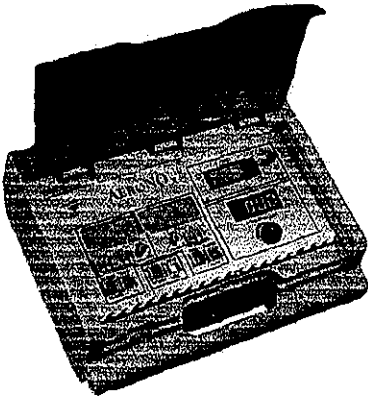
## Sistema Portátil AeroNOx

Pulmonox Medical Inc. ha diseñado un sistema portátil completo para la terapia con óxido nítrico inhalado. El AeroNOx ofrece administración y análisis continuo del óxido nítrico inhalado, tanto junto a la cama, como para transporte y apoyo. Este sistema compacto viene con regulador, sistema de liberación de óxido nítrico y monitorización continua de NO/NO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> en su propio estuche.

El AeroNOx funciona con la mayoría de los ventiladores de flujo continuo y bolsas manuales de resucitación. Están disponibles un soporte de nuevo diseño, estuche para cilindro de gas portátil y una completa línea de accesorios. Este sistema compacto utiliza la plataforma de diseño probada PulmoNOx IIRT para monitorización lateral de flujo de NO, NO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub>. La liberación se ha desarrollado alrededor de un flujómetro de masas con un display digital fácil de leer y se controla con una válvula medidora graduada de gran precisión. Estas cualidades hace el sistema portátil AeroNOx system una herramienta indispensable para la terapia con óxido nítrico inhalado.

### Calibración

Botón a cero; declive incorporado con 2% de degradación por mes y calibración manual de gran declive



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Sistema IIRT

Analizador electroquímico de corriente lateral de NO/NO<sub>2</sub> PulmoNO<sub>x</sub> IIRT. El PulmoNO<sub>x</sub> IIRT presenta una bomba y un sistema de control de flujo de muestra incorporados para asegurar la estabilidad a largo plazo de los sensores electroquímicos. Una línea de muestra de corriente lateral especialmente diseñada incluye tubería de Nafion(R) para drenar el gas y conectores luer lock para asegurar una conexión rápida, fácil y a prueba de fugas al circuito del paciente. El PulmoNO<sub>x</sub> IIRT está diseñado para usarse junto con los reguladores PulmoNO<sub>x</sub>, medidores de flujo y nuestro nuevo carro diseñado para ofrecerle portatilidad y versatilidad.

Rango de medición

0 a 99 ppm óxido nítrico,

0 a 20 ppm dióxido de nitrógeno

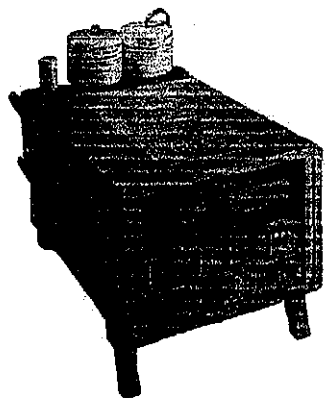
Resolución de medida

1 ppm óxido nítrico

0.1 ppm dióxido de nitrógeno

Tiempo de respuesta del sensor

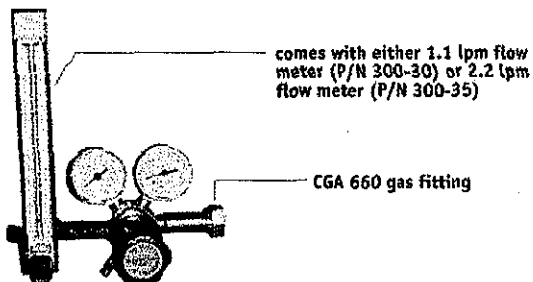
Normalmente, una respuesta del 90% a un cambio de un paso en concentraciones de óxido nítrico ocurre en menos de 20 seg. Normalmente, una respuesta del 90% a un cambio de paso en la concentración de dióxido de nitrógeno ocurre en menos de 30 seg.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Reguladores y Fluómetros

### P/N 300-30 & 300-35



P/N 500-10 (1.1 lpm) or  
500-15 (2.2 lpm)

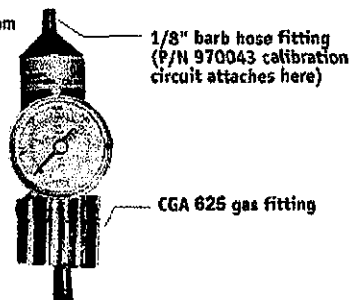


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### P/N 950009

calibration regulator

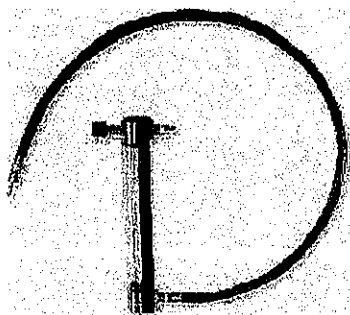
preset to deliver 0.5 lpm  
calibration gas flow



## Rotámetro (Flujómetro Manual)

El rotámetro se usa para la administración de Óxido Nítrico (NO) durante la ventilación de flujo continuo. Durante la ventilación de flujo continuo, el flujo de gas al paciente es constante. Por lo tanto, la graduación de un flujo constante de NO resultará en una concentración constante de NO si los gases son mezclados correctamente. La precisión de las concentraciones de gas al paciente depende de la precisión tanto del flujo de NO como de la ventilación de flujo continuo.

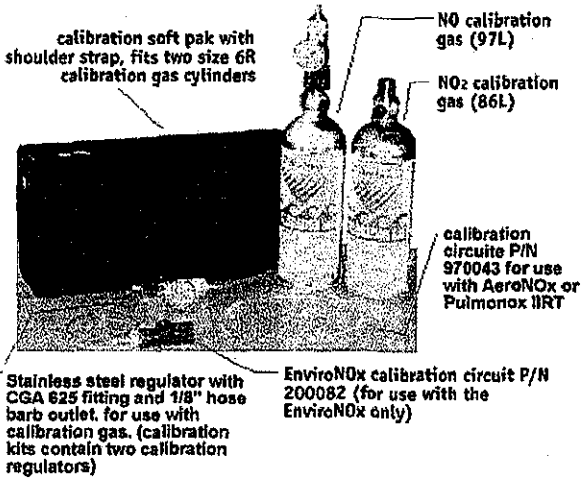
El Rotámetro SensorMedics libera un flujo constante de NO, compensándose la contrapresión. La escala de 150 mm está calibrada y puede verse con un lente de aumento incorporado para una resolución visual máxima.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Gases de Calibración y Accesorios

**Calibration Kit P/N 200041** (does not include P/N 970043)  
**EnviroNOx QC System P/N 200085** (does not include P/N 970043)



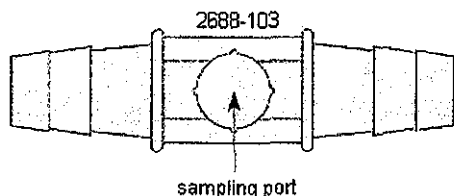
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## Puerto de muestreo de circuito en Línea

Cuando se monitoriza las concentraciones inhaladas de NO (iNO) y NO<sub>2</sub> el gas debe muestrearse tan cerca de la conexión a la vía aérea del paciente como sea posible. El Puerto de muestreo de circuito en línea está diseñado para incorporarse a la rama inspiratoria del circuito del paciente del Ventilador Oscilatorio de Alta Frecuencia 3100A proximal a la conexión al paciente. Esto permite la monitorización de concentraciones del iNO y NO<sub>2</sub> durante el uso de la ventilación oscilatoria de alta frecuencia con el equipo SensorMedics 3100A.

El muestreo de los niveles inspirados puede también efectuarse en las partes de la sonda secundaria de temperatura en el circuito flexible del paciente.

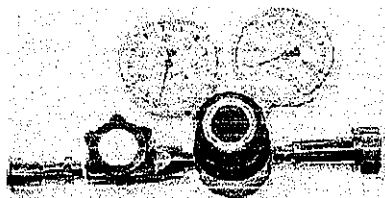


## Regulador de Cilindro de Óxido Nítrico

El óxido nítrico se provee en cilindros presurizados de distintos tamaños. Las concentraciones de óxido nítrico en el cilindro pueden variar desde 50 a 1000 ppm, balanceado en nitrógeno. El cilindro contiene gas a una presión de aproximadamente 150 Bar (2200 PSIG). El regulador de Cilindro de Óxido Nítrico reduce la presión del tanque a una presión de trabajo, típicamente entre 3 y 5 Bar (40 - 60 PSIG).

Debido a la naturaleza corrosiva del Óxido Nítrico, se requieren reguladores especiales de acero inoxidable.

Para auxiliar al usuario con una rápida y fácil manera de cambiar los cilindros vacíos, este regulador tiene un "conector rápido" hembra. El conector correspondiente es una parte estándar de los componentes del flujómetro de balón y del DelNO (controlador de flujómetro electrónico).

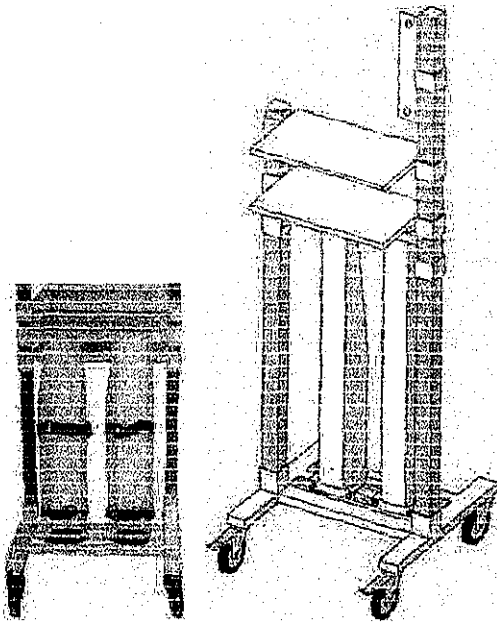


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Carro del Sistema de Terapia de Óxido Nítrico

El uso seguro de óxido nítrico en la unidad de cuidados intensivos depende de la disponibilidad de todos los componentes del sistema. El carro del Sistema de Terapia de Óxido Nítrico está diseñado para llevar los componentes del Sistema de Administración de NO, así como dos cilindros de gas presurizado.

Dos anaqueles ajustables permiten colocar los componentes del SensorNOx y del Del NO. Dos postes de acero inoxidable se utilizan para montar un flujómetro manual de balón así como monitores ambientales de NO y NO<sub>2</sub>. Dos contenedores incorporados de cilindros-tanque montados en la base del carro brindan un almacenamiento seguro y facilidad de movimiento para los cilindros de gas comprimido. Este carro fuerte, seguro y a prueba de volcaduras también permite la facilidad de colocar el Sistema de Terapia de óxido Nítrico al lado de la cama del paciente. Adicionalmente, el Carro del Sistema de Terapia de Óxido Nítrico tiene una ruedas antiestáticas grandes, para facilidad de transporte.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Alberts WM: Indoor air pollution: NO, NO<sub>2</sub>, CO, y CO<sub>2</sub>. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 524-8.
2. Wang Y, Marsden PA: Nitric oxide synthases: Biochemical and molecular regulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995;4:12-22.
3. Steudel W, Hurford WE, Zapol WM: Inhaled nitric oxide. Basic biology and Clinical Applications. *Anesthesiology* 1999; 91(4): 1090-10121.
4. Murrell W. Nitro-Glycerine as a Remedy for Angina Pectoris. *Lancet* 1879; i: 80-81, 113-115, 151-152, 225-227.
5. Ånggård Erik. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343:1199-206.
6. <http://girch2.med.uth.tmc.edu/faculty/finurad/index.cfm>
7. <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1998/ignarro-autobio.html>
8. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-76.
9. Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC, Baricos WH, et al. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: Evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *Pharmacol Exp Ther* 1981; 218:739-49.
10. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:9265-9.
11. <http://www.hscbklyn.edu/pharmacology/futch.htm>
12. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6
13. Culotta E, Koshland DE, Molecule of the year, NO news is good news. *Science* 1992; 258:1862-5.
14. Altman LK. Three americans awarded nobel for dicoveries of how a gas affects the body. *New York Times* October 13, 1998; CXLVIII, No. 51309: A14.
15. Hecker M, Sessa WC, et al. The metabolism of l-arginine and its significance for the biosynthesis of endothelium derived relaxing factors: cultured endothelial cells recycle l-citrulline to l-arginine. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87:8612-16.
16. Thomas M, Olivier Feron. Perspectives series: Nitric Oxide and Nitric oxide Synthases. Nitric Oxide Synthases: Which, Where, How and Why? *J Clin Invest* 1997; 100(9): 2146-2152.
17. Christopherson KS, Bredt D. Perspectives series: Nitric Oxide and Nitric oxide Synthases. Nitric Oxide in Excitable Tissucs: Physiological Roles and Disease. *J Clin Invest* 1997; 100(9): 2424-2429.
18. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 1990; 347: 768-770.
19. Nathan C. : Nitric Oxide and Nitric oxide Synthases. Inducible Nitric oxide Synthase: What Difference Does it Make? *J Clin Invest* 1997; 100(9): 2417-2423.
20. Vallance P, Moncada S. Role of endogenous nitric oxide in septic shock. *New Horiz* 1993; 1: 77-86.
21. Steudel W, Ichinose F, et al. Pulmonary Vasoconstriction and Hypertension in Mice with Targeted Disruption of the Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS 3) Gene. *Circ Res* 1997; 81: 34-41.
22. Nishida K, Harrison DG, et al. Molecular Cloning an Characterization of the Constitutive Bovine Aortic Endothelial Cell Nitric Oxide Synthase. *J Clin. Invest.* 1992; 90: 2092-2096.
23. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium derived relaxing and contractor factors. *FASEB J* 1989; 3: 2007-18.
24. Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J* 1989; 3: 31-36.
25. Moncada S. Higgs A. The l-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012.
26. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; 6:3051-64.
27. Calver H, Collier J, Vallance P. Nitric oxide and cardiovascular control. *Exp Physiol* 1993; 78:303-26.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

28. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of Nitric Oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992; 258: 1898-1902.
29. Kelm M Schrader J. Control of coronary vascular tone by nitric oxide. *Circ Res* 1990; 66: 1561-1575.
30. Mourgeon E, Levesque E, et al. Factors influencing indoor concentrations of nitric oxide in a Parisian intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1692-5.
31. Norman V, Keith CH. Nitrogen oxides in tobacco smoke. *Nature* 1965; 205: 915-7.
32. NIOSH recommendations for occupational safety and health standards. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988; 37:1.
33. Body SC, Hartigan PM. *Manufacture and measurement of nitrogen oxides. Inhaled Nitric Oxide: 1.* Editado por Hess D, Hurford WE. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pág. 411-34.
34. Nishimura M, Hess D, et al. Nitrogen dioxide production during mechanical ventilation with nitric oxide in adults. *Anesthesiology* 1995; 82(5): 1246-1254.
35. Lunn RJ. Subspecialty clinics: *Anesthesiology. Inhaled Nitric Oxide Therapy.* *Mayo Clin Proc* 1995; 70:247-255.
36. Clutton-Brock J. Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides of nitrogen during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1967; 39:388-392.
37. Fukuto JM. *Chemistry of nitric oxide: biologically relevant aspects, nitric oxide, biochemistry, molecular biology and therapeutic implications.* Editado por Ignarro L, Murad F. San Diego, Academic Press 1995, pág. 1-13.
38. Darley-Usmar V, Halliwell B. Blood radicals: reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system. *Pharm Res* 1996; 13: 649-62.
39. Szabo C. The pathophysiological role of peroxynitrite in shock, inflammation, and ischemia - reperfusion injury. *Shock* 1996; 6:79-88.
40. Szabo C. DNA strand breakage and activation of poly-ADP ribosyltransferase: A cytotoxic pathway triggered by peroxynitrite. *Free Radic Biol Med* 1996; 21:855-69.
41. Ischiropoulos H, Zhu J, et al. peroxynitrite-mediated tyrosine nitration catalyzed by superoxide dismutase. *Arch Biochem biophys* 1992; 298: 431-7.
42. Wink DA, Kazimierz S, et al. DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science* 1991; 254:1001-3.
43. Ischiropoulos H, Al-mehdi AB, et al. Reactive species in ischemic rat lung injury: contribution of peroxynitrite. *Am J Physiol* 1995; 269:L158-L164.
44. Lefer DJ, Scalia R, et al. Peroxynitrite inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against ischemia-reperfusion injury in rats. *J Clin Invest* 1997; 99: 684-691.
45. Stadler J, Trockfeld J, et al. Inhibition of cytochromes P4501A by oxide nitric. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3559-63.
46. Wink DA, Osawa Y, et al. Inhibitions of cytochromes P450 by nitric oxide and a nitric oxide-releasing agent. *Arch Biochem Biophys* 1993; 300: 115-23.
47. Doyle MP, Hockstra JW. Oxidation of nitrogen oxides by bound dioxygen in hemoproteins. *J Inorg Biochem* 1981; 14: 351-8.
48. Rimar S, Gillis N. Selective pulmonary vasodilatation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. *Circulation* 1993; 88: 2884-2887.
49. Curry S. Methemoglobinemia. *Ann Emerg Med* 1982; 11:214-21.
50. Mansouri A, Lurie AA. Concise review: Methemoglobinemia. *Am J Hematol* 1993; 42: 7-12.
51. Upchurch GR, Welch GN, Loscalzo J. The vascular biology of S-nitrosothiols, nitrated derivatives of thiols. *Vasc Med* 1996; 1: 25-33.
52. Ignarro LJ, Lipton H. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: Evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *Pharmacol Exp Ther* 1981; 218:739-49.
53. Stamler JS, Slivka A. Biological chemistry of thiols in the vasculature and in vascular-related disease. *Nutr Rev* 1996; 54:1-30.
54. Jia L, Bonaventura J, Stamler JS. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature* 1996;380:221-6.
55. Stamer JS, Jia L, et al. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science* 1997;276: 2034-7.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

56. Tamir S, Burney S, Tannenbaum SR. DNA damage by nitric oxide. *Chem Res Toxicol* 1996; 9: 821-7.
57. Tamir S, DeRojas WT, et al. DNA damage and genotoxicity by nitric oxide *Methods Enzymol* 1996;269: 230-243.
58. DeRubertis FR, Craven PA: Calcium-independent modulation of cyclic GMP and activation of guanylate cyclase by nitrosamines. *Science* 1976: 193:897-9.
59. Ignarro LJ, Degnan JN, et al. Activation of purified guanylate cyclase by nitric oxide requires heme. Comparison of heme-deficient, heme-reconstituted and heme-contains forms of soluble enzyme from bovine lung. *Biochim Biophys Acta* 1982; 718: 49-59.
60. McMahon TJ, Hood JS, et al. N omega-nitro-L-arginine methyl ester selectively inhibits pulmonary vasodilator responses to acetylcholine and bradykinin. *J Appl Physiol* 1991; 71: 2026-31.
61. McMahon TJ, Ignarro LJ, Kadowitz PJ. Influence of Zaprinast on vascular tone and vasodilator responses in the cat pulmonary vascular bed. *J Appl Physiol* 1993;74: 1704-11.
62. Pison U, Lopez FA, et al. Inhaled nitric oxide reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction without impairing gas exchange. *J Appl Physiol* 1993; 74:1287-63. Frostell CG, Blomqvist H, et al. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993; 78:427-35.
64. Zapol WM. Minidose inhaled nitric oxide:less is better. *Intensive Care Med* 1993; 19: 433-434.
65. Yoshimura K, Tod ML, et al. Role of venoconstriction in thromboxane-induced pulmonary hypertension and edema in lambs. *J Appl Physiol* 1989; 66: 929-35.
66. Yoshimura K, Tod ML, et al. Effects of a thromboxane A<sub>2</sub> analogue and prostacyclin on lung fluid balance in newborn lambs. *Circ Res* 1989; 65: 1409-16.
67. Linderborg DM, Kavanagh BP, Van MK, Pearl RG. Inhaled nitric oxide does not alter the longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol* 1995; 78: 341-8.
68. Shirai M, Shimouchi A, et al. Inhaled nitric oxide: Diameter response patterns in feline small pulmonary arteries and veins. *Am J Physiol* 1996;270:H974-80.
69. Nunn JF. Distribution of pulmonary ventilation and perfusion. Nunn's Applied Respiratory Physiology. Edited by Nunn JF. Oxford, Butterworth-Heinemann, 1993. pág. 156-97.
70. Putensen C, Rasanen J, Downs JB. Effect of endogenous and inhaled nitric oxide on the ventilation-perfusion relationships in oleic-acid lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 330-6.
71. Putensen C, Rasanen J, et al. Continuous positive airway pressure modulates effect of inhaled nitric oxide on the ventilation-perfusion distributions in canine lung injury. *Chest* 1994; 106: 1563-9.
72. Hopkins SR, Johnson EC, et al. Effects of inhaled nitric oxide on gas exchange in lungs with shunt or poorly ventilated areas. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 484-91.
73. Belvisi MG, Stretton CD, et al. Inhibitory NANC nerves in human tracheal smooth muscle. A quest for the neurotransmitter. *J Appl Physiol* 1992;73: 2505-10.
74. Belvisi MG, Ward JK, et al. Nitric oxide as a neurotransmitter in human airways. *Arch int Pharmacodyn Ther* 1995; 329: 97-110.
75. Dey RD, mayer B, Said SI. Colocalization of vasoactive intestinal peptide and nitric oxide synthase in neurons of the ferret trachea. *Neuroscience* 1993; 54: 839-43.
76. Watkins DN, Peroni DJ, et al. Expression and activity of nitric oxide synthases in human airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 629-639.
77. Dupuy PM, Shore SA, et al. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest* 1992; 90:421-8.
78. Högman M, Wei SZ, et al. Effects of inhaled nitric oxide on methacholine induce bronchoconstriction. A concentration response study in rabbits. *Eur Respir J* 1994; 7:698- 702.
79. Högman M, Frostell C, et al. Inhalation of nitric oxide modulates methacholine-induced bronchoconstriction in the rabbit. *Eur Respir J* 1993; 6: 177-80.
80. Brown RH, Zerhouni EA, Hirshman CA. Reversal of bronchoconstriction by inhaled nitric oxide. Histamine versus methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:233-7.
81. Linderman KS, Aryana A, Hirshman CA. Direct effects of inhaled nitric oxide on canine peripheral airways. *J Appl Physiol* 1995;78: 1898-903.

82. Gwyn DR, Lindeman KS, Hirshman CA. Inhaled nitric oxide attenuates bronchoconstriction in canine peripheral airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:604-9.
83. Putensen C, Rasanen J, Lopez FA. Improvement in  $V_A/Q$  distributions during inhalation of nitric oxide in pigs with methacholine induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:116-22.
84. Kacmarek RM, Ripple R, et al. Inhaled nitric oxide. A bronchodilator in mild asthmatics with methacholine-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 156:128-35.
85. Högman M, Frostell CG, et al. Inhalation of nitric oxide modulates adult human bronchial tone. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1474-8.
86. Ayad O, Wong H. Nitric oxide decreases surfactant protein A gene expression in H441 cells. *Crit Care Med* 1998; 26:1277-1282.
87. Haddad IY, Zhu S, et al. Inhibition of alveolar type II cell ATP and surfactant synthesis by nitric oxide. *Am J Physiol* 1996;270: L898-906.
88. Robbins CG, Davis JM, et al. Combined effects of nitric oxide and hyperoxia on surfactant function and pulmonary inflammation. *Am J Physiol* 1995;269: L545-50.
89. Zhu GF, Sun B, et al. Combined surfactant therapy and inhaled nitric oxide in rabbits with oleic acid-induced acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:437-43.
90. Young JD, Sear JW, Valvini EM. Kinetics of methaemoglobin and serum nitrogen oxide production during inhalation of nitric oxide in volunteers. *Br J Anaesth* 1996;76:652-6.
91. Yoshida K, Kasama K. Biotransformation of nitric oxide. *Environ Health Perspect* 1987; 73:201-5.
92. Roberts JD, et al. Inhaled nitric oxide reverses pulmonary vasoconstriction in the hypoxic and acidotic newborn lamb. *Circ Res* 1993;72: 246-54.
93. Kinsella JP, McQuestion JA, et al. Hemodynamic effects of exogenous nitric oxide in ovine transitional pulmonary circulation. *Am J Physiol* 1992; 263:H875-80.
94. Zayek M, Cleveland D, Morin FC. Treatment of persistent pulmonary hypertension in the newborn lamb by inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 1993; 122: 743-50.
95. Kinsella JP, Ivy DD, Abman SH. Inhaled nitric oxide improves gas exchange and lowers pulmonary vascular resistance in severe experimental hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 1994; 36:402-8.
96. Kinsella JP, Ivy DD, Abman SH. Ontogeny of NO activity and response to inhaled NO in the developing ovine pulmonary circulation. *Am J Physiol* 1994; 267:H1955-61.
97. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, et al. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991; 83:2028-47.
98. Fratacci MD, Frostell CG, et al. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator or heparin-protamine vasoconstriction in sheep. *Anesthesiology* 1991; 75:990-9.
99. Shan NS, Nakayama DK, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in a porcine model of adult respiratory distress syndrome. *Arch Surg* 1994; 129:158-64.
100. Shan NS, Nakayama DK, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in oleic acid-induced acute lung injury. *Crit Care Med* 1997; 25:153-8.
101. Rovira I, Chen TY, et al. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary hemodynamics and gas exchange in an ovine model of ARDS. *J Appl Physiol* 1994; 76: 345-55.
102. Weitzberg E, Rudehill A, Lundberg JM. Nitric oxide inhalation attenuates pulmonary hypertension and improves gas exchange in endotoxin shock. *Eur J Pharmacol* 1993;233:85-94.
103. Ogura H, Cioffi WG, et al. Effect of inhaled nitric oxide on pulmonary function after sepsis in a swine model. *Surgery* 1994; 116:313-21.
104. Dahm P, Blomquist S, Martensson L, Thorne J, Zoucas E. Circulatory and ventilatory effects of intermittent nitric oxide inhalation during porcine endotoxemia. *J Trauma* 1994; 37:769-77.
105. Ogura H, Cioffi WG, et al. The effect of inhaled nitric oxide on smoke inhalation injury in an ovine model. *J Trauma* 1994; 37:294-301.
106. Jones R, Zapol WM, Reid L. Oxygen toxicity and restructuring of pulmonary arteries-A morphometric study. The response to 4 weeks' exposure to hyperoxia and return to breathing air. *Am J Pathol* 1985;121:212-23.
107. Jones R, Adler C, Faber F. Lung vascular cell proliferation in hyperoxic pulmonary hypertension and on return to air. [ $^3$ H]thymidine pulse-labeling of intimal, medial and adventitial cells in microvessels and at the hilum. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1471-7.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

108. 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; 151:1250-4.
109. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite. The good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996; 271: 1424-37.
110. Xia Y, Zweier JL. Superoxide and peroxynitrite generation from inducible nitric oxide synthase in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:6954-8.
111. Wink DA, Cook JA. Nitric oxide (NO) protects against cellular damage by reactive oxygen species. *Toxicol Lett* 1995; 82-83: 221-6.
112. Poss WB, Timmons OD, et al. Inhaled nitric oxide prevents the increase in pulmonary vascular permeability caused by hydrogen peroxide. *J Appl Physiol* 1995; 79: 886-91.
113. Kavangh VP, Mouchwar A, Goldsmith J, Pearl RG. Effects of inhaled NO and inhibition of endogenous NO synthesis in oxidant induced acute lung injury. *J Appl Physiol* 1994; 76:1324-9.
114. Garat C, Jayr C, Eddahibi S et al. Effects of inhaled nitric oxide or inhibition of endogenous nitric oxide formation on hyperoxic lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1957-64.
115. McElroy MC, Wiener-Kronish HP, et al. Nitric oxide attenuates lung endothelial injury caused by sublethal hyperoxia in rats. *Am J Physiol* 1997;272: L631-8.
116. Narula P, Xu J, et al. Synergistic cytotoxicity from nitric oxide and hyperoxia in cultures lung cell. *Am J Physiol* 1998; 274:L411-6.
117. Gadek JE. Adverse effects of neutrophils on the lung. *Am J Med* 1992; 92: 27S-31S.
118. Strieter RM, Kunkel SL. Acute lung injury: The role of cytokines in the elicitation of neutrophils. *J Investig Med* 1994; 42:640-51.
119. Fullerton DA, Eisenach JH, et al. Inhaled nitric oxide prevents pulmonary endothelial dysfunction after mesenteric ischemia reperfusion. *Am J Physiol* 1996; 271:L326-31.
120. Malmros C, Blomquist S, et al. Nitric oxide inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig. *Crit Care Med*. 1996; 24:845-9.
121. Guidot DM, Repine MJ, et al. Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs. *Am J Physiol* 1995; 269:L2-5.
122. Guidot DM, Hybertson BM, Kitlowski RP, Repine JE. Inhaled NO prevents IL-1-induced neutrophil accumulation and associated acute edema in isolated rat lungs. *Am J Physiol* 1996; 271: 1.225-9.
123. Bloomfield GL, Holloway S, et al. Pretreatment with inhaled nitric oxide inhibits neutrophil migration and oxidative activity resulting in attenuated sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med* 1997; 25:581-93.
124. Weinberger B, Fakhrazadeh I, et al. Inhaled nitric oxide primes lung macrophages to produce reactive oxygen and nitrogen intermediates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:931-8.
125. Kermarrec N, Chollet-Martin S, et al. Alveolar neutrophil oxidative burst and  $\beta_2$  integrin expression in experimental acute pulmonary inflammation are not modified by inhaled nitric oxide. *Shock* 1998; 10:129-34.
126. Biffl WL, Moore EE, Moore FA, Barnett. Nitric oxide reduces endothelial expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1. *J Surg Res* 1996; 63: 328-32.
127. DeCaterina R, Libby P, et al. Nitric oxide decreases cytokine induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995; 96:60-8.
128. Clancy RM, Leszczynska-Piziak J, Abramson SB. Nitric oxide, an endothelial cell relaxation factor, inhibits neutrophil superoxide anion production via a direct action on the NADPH oxidase. *J Clin Invest* 1992; 90:1116-21.
129. Gaboury J, Woodman RC, et al. Nitric oxide prevents leukocyte adherence: Role of superoxide. *Am J Physiol* 1993; 265:H862-7.
130. Fortenberry JD, Owens ML, et al. Exogenous nitric oxide enhances neutrophil cell death and DNA fragmentation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18:421-8.
131. Rabinovitch M, Fisher K, Gamble W, et al. Thallium-201: quantitation of right ventricular hypertrophy in chronically hypoxic rats *Radiology* 1979; 130:223-5.
132. Kouyoumdjian C, Adnot S, et al. Continuous inhalation of nitric oxide protects against development of pulmonary hypertension in chronically hypoxic rats. *J Clin Invest* 1994; 94:578-84.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

133. Roberts JD, Roberts CT, et al. Continuous nitric oxide inhalation reduces pulmonary arterial structural changes, right ventricular hypertrophy and growth retardation in the hypoxic newborn rat. *Circ Res* 1995; 76: 215-22.
134. Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ, Lincoln TM. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of cAMP dependent protein kinase by cGMP. *Annu Rev Immunol* 1994; 267: C1405-13.
135. Gries A, Böttiger BW, et al. inhaled nitric oxide inhibits platelet aggregation after pulmonary embolism in pigs. *Anesthesiology* 1997; 86(2): 387-93.
136. Nong Z, Hoyaerst M, et al. Nitric oxide inhalation inhibits platelet aggregation and platelet-mediated pulmonary thrombosis in rats. *Circ Res* 1997; 81: 865-9.
137. Barbofin Larrieu F, Mazmanian M, et al. Prevention of ischemia-reperfusion lung injury by inhaled nitric oxide in neonatal piglets. *J Appl Physiol* 1996; 80: 782-8.
138. Bhabra MS, Hopkinson DN, Shaw TE, Hooper TI. Attenuation of lung graft reperfusion injury by a nitric oxide donor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 327-33.
139. Bacha EA, Herve P, et al. Lasting beneficial effect of short-term inhaled nitric oxide on graft function after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:590-8.
140. Chetham PM, Serton WD, et al. Inhaled nitric oxide pretreatment but not posttreatment attenuates ischemia-reperfusion induced pulmonary microvascular leak. *Anesthesiology* 1997; 86: 895-902.
141. Högman M, Frostell C, et al. Prolonged bleeding time during nitric oxide inhalation in the rabbit. *Acta Physiol Scand* 1994; 151: 125-9.
142. Lee JS, Adrie C, et al. Chronic inhalation of nitric oxide inhibits neointimal formation after balloon-induced arterial injury. *Circ Res* 1996; 78: 337-42.
143. Samama CM, Diaby M, et al. Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995; 83:56-65.
144. Fox-Robichaud A, Payne D, et al. Inhaled NO as a viable antiadhesive therapy for ischemia-reperfusion injury of distal microvascular beds. *J Clin Invest* 1998; 101: 2497-505.
145. Steinberg MH. Review: Sickle cell disease: Present and future treatment. *Am J Med Sci* 1996; 312: 166-74.
146. Charache S. Mechanism of action of hydroxyurea in the management of sickle cell anemia in adults. *Semin Hematol* 1997; 34: 15-21
147. Head CA, Brugnara C, et al. Low concentrations of nitric oxide increases oxygen affinity of sickle erythrocytes in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1997; 100: 1193-8.
148. Gersony WM, Duc GV, Sinclair JC. "PFC" syndrome (presistence of the fetal circulation). *Circulation* 1969; 40:III-87.
149. Geggel RL, Reid LM. The structural basis of PPHN. *Clin perinatol* 1984;11:525-59.
150. Geggel RL. Inhalational nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator for treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1993;123:76-9.
151. Bancalari E, Goldberg RN. High-frequency ventilation in the neonate. *Clin Perinatol* 1987; 14: 581-97.
152. Kohelet D, Perlman M Kirpalani H, Hanna G, Koren G. High-frequency oscillation in the rescue of infants with persistent pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 1988;16:510-6.
153. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340:81-9.
154. Hoffman GM, Ross GA, Day SE, Rice TB, Nelin LD. Inhaled nitric oxide reduces the utilization of extracorporeal membrane oxygenation in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Crit Care Med* 1997; 25:352-9.
155. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340:819-20.
156. Rosenberg AA, Kennaugh JM, Moreland SG, et al. Longitudinal follow-up of a cohort of newborn infants treated with inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1997; 131:70-5.
157. Kinsella JP, Schmidt JM, Abman SH. Inhaled nitric oxide treatment for stabilization and emergency medical transport of critically ill newborns and infants. *Pediatrics* 1995; 772-6.
158. Lévêque C, Hamza J, et al. Successful repair of a severe left congenital diaphragmatic hernia during continuous inhalation of nitric oxide. *Anesthesiology* 1994; 80:1171-5.

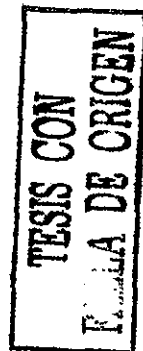
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



159. Shah N, Jacob T, et al. Inhaled nitric oxide in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1994; 29:1010-5.
160. Henneberg SW, Jepsen S, et al. Inhalation of nitric oxide as a treatment of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1995;30:853-5.
161. Peliowski A, Finer NN, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants after prolonged rupture of the membranes. *J Pediatr* 1995; 126: 450-3.
162. Skinning JW, Bender KA, et al. Nitric oxide inhalation in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1997; 130:225-30.
163. Maktelow C, Bigatello LM, et al. Physiologic determinants of the response to inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1997; 87:297-307.
164. Michel JR, Barton RG, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy. Effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1372-80.
165. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328:399-405.
166. Rossaint R, Gerlach H, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest* 1995; 107:1107-15.
167. Rossaint R, Slama K, et al. Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1995;21: 197-203.
168. Abman SH, Griebel JL, et al. Acute effects of inhaled nitric oxide in children with severe hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1994;124:881-8.
169. Puybasset L, Stewart T 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; 80:1254-67.
170. Benzing A, Bräutigam P, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary transvascular albumin flux in patients with acute lung injury. *Anesthesiology* 1995;83: 1153-61.
171. 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.
172. Puybasset L, Rouby JJ, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose-response curves. *Intensive Care Med* 1994; 20:319-27.
173. Dellinger RP, Zimmerman JL, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med* 1998; 26: 15-23.
174. Michael JR, Barton RG, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy. Effects on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1372-80.
175. Troncy E, Collet JP, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1483-8.
176. Meyrick B, Reid L. Pulmonary hypertension. Anatomic and physiologic correlates. *Clin Chest Med* 1983; 4:199-217.
177. Adatia I, Perry S, et al. Inhaled nitric oxide and hemodynamic evaluation of patients with pulmonary hypertension before transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995;25: 1656-64.
178. Robbins IM, Cristman BW, et al. A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 1269-75.
179. Sitbon O, Brenot F, et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: 384-9.
180. Weiss BM, Maggiorini M, et al. Pregnant patient with primary pulmonary hypertension: inhaled pulmonary vasodilators and epidural anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2000; 92: 1191-4.
181. Channick RN, Newhart JW, et al. Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension: An ambulatory delivery system and initial clinical tests. *Chest* 1996;109:1545-9.
182. Barberà JA, Roger N, et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347:436-440.
183. Högman M, Frostell CG, Hedenstrom H, Hedenstein G. Inhalation of nitric oxide modulates adult human bronchial tone. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1474-8.

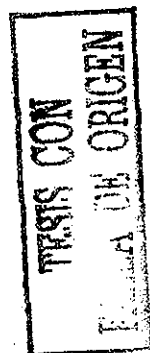
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

184. Kacmarek RM, Ripple R, et al. Inhaled nitric oxide. A bronchodilator in mild asthmatics with methacholine-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:128-35.
185. Katayama Y, Higenbottam TW, et al. Inhaled nitric oxide and arterial oxygen tension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe pulmonary hypertension. *Thorax* 1997; 52: 120-4.
186. Yoshida M, Taguchi O, et al. Combined inhalation of nitric oxide and oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:526-9.
187. Grover FL, Fullerton DA, et al. The past, present, and future of lung transplantation. *Am J Surg* 1997; 173:523-33.
188. Lindberg L, Sjöberg T, et al. Inhalation of nitric oxide after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:956-62.
189. Davis RD, Pasque M. Pulmonary transplantation. *Ann Surg* 1995;221:14-28.
190. Bhabra M, Hopkinson DN, Shaw TE, Hooper TL. Cardiac and pulmonary replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:327-34.
191. Bacha EA, Hervé P. Lasting beneficial effect of short-term inhaled nitric oxide on graft function after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:590-8.
192. Chetham PM, Sefton WD, et al. Inhaled nitric oxide pretreatment but not post-treatment attenuates ischemia-reperfusion induced pulmonary microvascular leak. *Anesthesiology* 1997; 86: 895-902.
193. Date H, Triantafyllou AN, et al. Cardiac and pulmonary replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:913-9.
194. Haworth S. Pulmonary vascular disease in different types of congenital heart disease. Implications for interpretation of lung biopsy findings in early childhood. *Br Heart J* 1984;52:557-71.
195. Roberts JD, Lang P, et al. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993; 87: 447-453.
196. Allman KG, young JD, et al. Effects of oxygen and nitric oxide in oxygen on pulmonary arterial pressures of children with congenital cardiac defects. *Pediatr Cardiol* 1996; 17:246-50.
197. Berner M, Beghett M, spahr-Schopfer L, Oberhansli I, Friedli B. Inhaled nitric oxide to test the vasodilator capacity of the pulmonary vascular bed in children with long-standing pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1996;77: 532-5.
198. Roze JC, Storme L, et al. Echocardiographic investigation of inhaled nitric oxide in newborn babies with severe hypoxaemia. *Lancet* 1994; 344: 303-5.
199. Curran RD, Mavroudis C, Backer CL, et al. Inhaled nitric oxide for children with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1765-71.
200. Wessel CL, Adatia, I, et al. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993;88:2128-38.
201. Journois D, Pouard P, et al. Inhaled nitric oxide as a therapy for pulmonary hypertension after operations for congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1129-35.
202. Miller OI, Celermajer DS, Deanfield JE, Macrae DJ. Very-low dose inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator after operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:487-94.
203. Goldman AP, Delius RE, et al. Nitric oxide might reduce the need for extracorporeal support in children with critical postoperative pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996;62:750-5.
204. Atz AM, Adatia, et al. Inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension and congenital mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1996; 77: 316-9.
205. Fullerton DA, Jaggars J, et al. Effective control of refractory pulmonary hypertension after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 363-70.
206. Semigran MJ, Cockrill BA, et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 982-8.
207. Bocchi EA, Bacal F, et al. Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure. *Am J Cardiol* 1994;74:70-2.
208. Fullerton DA, Jones SD, et al. Effective control of pulmonary vascular resistnace with inhaled nitric oxide after cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:753-63.

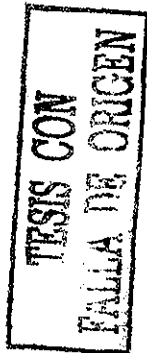


ESTA TESIS NO SALE<sup>59</sup>  
DE LA BIBLIOTECA

209. Ivy DD, Kinsella JP, Ziegler JW, Abman SH. Dipyridamole attenuates rebound pulmonary hypertension after inhaled nitric oxide withdrawal in postoperative congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:875-82.
210. Nakamura K, Mori K. Nitric oxide and anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 877-9.
211. Johns RA, Moscicki JC, diFazio CA. Nitric oxide synthase inhibitor dose-dependently and reversibly reduces the threshold for halothane anesthesia. A role for nitric oxide in mediating consciousness? *Anesthesiology* 1992; 77:779-84.
212. Muldoon SM, Hart JL, Bowen KA, freas W. Attenuation of endothelium-mediated vasodilation by halothane. *Anesthesiology* 1988;68: 31-7.
213. Uggeri MJ, Proctor GJ, Johns RA. Halothan, enflurane, and isoflurane attenuate both receptor and non-receptor-mediated EDRF production in rat thoracic aorta. *Anesthesiology* 1992; 76: 1012-7.
214. Toda H, Nakamura K, Hatano Y, et al. Halothane and isoflurane inhibit endothelium-dependent relaxation elicited by acetylcholine. *Anesth Analg* 1992; 75: 198-203.
215. Yoshida K, Okabe E. Selective impairment of endothelium-dependent relaxation by sevoflurane: oxygen free radicals participation. *Anesthesiology* 1992; 76:440-7.
216. Blaise G. Does halothane inhibit the release or the action of EDRF? *Anesthesiology* 1992; 77: A692.
217. Wei HM, Weiss HR, Sinha AK, Chi OZ. Effects of nitric oxide synthase inhibition on regional cerebral blood flow and vascular resistance in conscious and isoflurane-anesthetized rats. *Anesth Analg* 1993; 77: 880-5.
218. McPherson RW, Kirsch JR, Moore LE, Traystman RJ. N<sup>o</sup>-nitro-L-arginine methyl ester prevents cerebral hyperemia by inhaled anesthetics in dogs. *Anesth Analg* 1993; 77:891-7.
219. Staunton M, Drexler C. Neuronal nitric oxide synthase mediates halothane-induced cerebral microvascular dilation. *Anesthesiology* 2000;92: 125-32.
220. Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993; 52: 127-36.
221. Wu J, Lin Q, et al. Changes in nitric oxide synthase isoforms in the spinal cord of rat following induction of chronic arthritis. *Exp brain Res* 1998; 118:457-65.
222. Meller ST, Pechman PS, Gebhart GF, Maves TJ. nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia and produced in a model of neuropathic pain in the rat. *Neuroscience* 1992;50:7-10.
223. Malberg AB, Yaksh TL. Spinal nitric oxide synthesis inhibition blocks NMDA-induced thermal hyperalgesia and produced antinociception in the formalin test in rat. *pain* 1993;54: 291-300.
224. Niedbala B, Sanchez A, Feria M. nitric oxide mediates neuropathic pain behavior in peripherally denervated rats. *Neurosci* 1995; 188:57-60.
225. Inoue T, Mashimo T. Rapid development of nitric oxide- induced hyperalgesia depends on an alternate to the cGMP-mediated pathway in the neuropathic pain model. *Brain Res* 1998; 792:263-70.
226. Tao YX, Hassan A, Johns RA. Intrathecally administered cGMP-dependent protein kinase I  $\alpha$  inhibitor significantly reduced the threshold for isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2000;92: 493-9.
227. Welters ID, Menzebach A, et al. Morphine inhibits NF- $\kappa$ B nuclear binding in human neutrophils and monocytes by nitric oxide-dependent mechanism. *Anesthesiology* 2000; 92: 1677-84.
228. Krafft P, Fridrich P, et al. Effectiveness of nitric oxide inhalation in septic ARDS. *Chest* 1996;109:486-93.
229. Holzmann A, Block KD, et al. Hyporesponsiveness to inhaled nitric oxide in isolated, perfused lungs from endotoxin-challenged rats. *Am J Physiol* 1996; 271:L981-6.
230. Munzel T, Kurtz S, et al. Hydralazine prevents nitroglycerin tolerance by inhibiting activation of a membrane-bound NADH oxidase. A new action for an old drug. *J Clin Invest* 1996; 98:1465-70.
231. Weimann J, Bauer H, et al. ABO blood group and inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 1998; 351: 1786-7.
232. Ichinose F, Adrie C, Hurford WE, Zapol WM. Prolonged pulmonary vasodilator action of inhaled nitric oxide by Zaprinast in awake lambs. *J Appl Physiol* 1995;78: 1288-95.



233. Ichinose F, Adrie C, et al. Selective pulmonary vasodilation induced by aerosolized zaprinast. *Anesthesiology* 1998; 88: 410-6.
234. Ziegler JW, Ivy DD, et al. Dipyridamole a cGMP phosphodiesterase inhibitor, causes pulmonary vasodilation in the ovine fetus. *Am J Physiol* 1995; 269: H473-9.
235. Ziegler JW, Ivy DD, et al. Dipyridamole potentializes pulmonary vasodilation induced by acetylcholine and nitric oxide in the ovine fetus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1104-10.
236. Gillart T, Bazin JE, et al. Combined nitric oxide inhalation, prone positioning and almitrine infusion improve oxygenation in severe ARDS. *Can J Anaesth* 1998; 45: 402-9.
237. Wysocki M, Kelclaux C, et al. Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine bimesylate in the adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1994; 20: 254-9.
238. Uchida T, Nakazawa K, et al. The combination of partial liquid ventilation and inhaled nitric oxide in the severe oleic acid lung injury model. *Chest* 1998; 113:1658-66.
239. Zobel G, Urleserger B, et al. Partial liquid ventilation combined with inhaled nitric oxide in acute respiratory failure with pulmonary hypertension in piglets. *Pediatr Res* 1997; 41: 172-7.
240. Houmes RJ, Hartog A, et al. Combining partial liquid ventilation with nitric oxide to improve gas exchange in acute lung injury. *Intensive Care Med* 1997; 23:163-9.
241. Loh E, Stamler JS et al. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994;90: 2780-5.
242. Kiff RJ, Moss DW, Moncada S. Effect of nitric oxide gas on the generation of nitric oxide by isolated blood vessels: implications for inhalation therapy. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 496-498.
243. Lavoie A, Hall JB, Olson DM, Wylam ME. Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in severe respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1895-7.
244. Ravichandran LV, Johns RA, Rengasamy A. direct and reversible inhibition of endothelial nitric oxide synthase by nitric oxide. *Am J Physiol* 1995; 268: H2216-23.
245. George TN, Johnson KJ, Bates JN, Segar JL. The effect of inhaled nitric oxide therapy on bleeding time and platelet aggregation in neonates. *J Pediatr* 1998; 132:731-4.
246. Roberts JD, Fineman JR, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The inhaled nitric oxide study group. *N Engl J Med* 1997; 336: 605-10
247. Kinsella JP, Truog WE, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997; 131: 55-62.
248. Greenbaum R, Bay J, et al. Effects of higher oxides of nitrogen on the anaesthetized dog. *Br J Anaesth* 1967; 39: 393-404.
249. Wessel DL, Adatia I, Thompson JE, Hickey PR. Delivery and monitoring of inhaled nitric oxide in patients with pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 1994; 22: 930-8.
250. Imanka H, Hess, et al. Inaccuracies of nitric oxide delivery systems during adult mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1997; 86: 676-88.
251. Hallman M Bry K, et al. Pulmonary toxicity associated with nitric oxide in term infants with severe respiratory failure. *J Pediatr* 1998; 132: 827-9.
252. Luhr O, Aardal S, et al. Pulmonary function in adults survivors of severe acute lung injury treated with inhaled nitric oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 391-8.
253. Zwissler B, Kemming G, et al. Inhaled prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154: 1671-7.
254. Radermacher PB, Santak HJ, et al. Prostacyclin and right ventricular functions in patients with pulmonary hypertension associated with ARDS. *Intensive Care Med* 1990;16:227-232.
255. Walmrath D, Schneider T, et al. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 991-6.
256. Pappert D, Busch T, et al. Aerosolized prostacyclin versus inhaled nitric oxide in children with severe acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995; 82: 1507-11.
257. Yoshimura K, Tod ML, et al. Effects of a thromboxane A<sub>2</sub> analogue and prostacyclin on lung fluid balance in newborn lambs. *Circulation Research* 1989; 65: 1409-16.
258. Adrie C, Ichinose F, et al. Pulmonary vasodilation by nitric oxide gas and prodrug aerosols in acute pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* 1998;84:435-41
259. Brillli RJ, Krafte-Jacobs B, et al. aerosolization of novel nitric oxide donors selectively reduce pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 1998; 26:1390-6.



260. Adrie C, Hirani WM, et al. Selective pulmonary vasodilation by intravenous infusion of an ultrashort half-life nucleophile/nitric oxide adduct. *Anesthesiology* 1998; 88:190-5.
261. Adrie C, Holzmann, et al. Effects of intravenous zaprinast and inhaled nitric oxide on pulmonary hemodynamics and gas exchange in an ovine model of acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2000; 93: 422-30.
262. Weimman J, Ullrich R, et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 2000; 62: 1702-12.
263. Bigatello LM, Hess D, et al. Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide. *Anesthesiology* 2000; 92: 1827-9.
264. <http://www.pulmonox.com/index.html>
265. Young JD. A universal nitric oxide delivery system. *Br J Anaesth* 1994;73: 700-2.
266. Benzing A, Loop T, Mols G, Geiger K. Unintended inhalation of nitric oxide by contamination of compressed air. Physiologic effects and interference with intended nitric oxide inhalation in acute lung injury. *Anesthesiology* 1999; 91:945-50.
267. Tibballs J, Hochmann M, Carter B, Osborne A. An appraisal of techniques for administration of gaseous nitric oxide. *Anaesth Intens Care* 1993; 21: 844-7.
268. Petros J, Cox P, Bohn D. A simple method for monitoring the concentration of inhaled nitric oxide. *Anaesthesia* 1994;49:317-9.
269. Strauss JM, Krohn S, et al. Evaluation of two electrochemical monitors for measurement of inhaled nitric oxide. *Anaesthesia* 1995; 51:151-154.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN