

112377



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN

**"OXIDO NITRICO VS MILRINONA EN LA  
DISMINUCIÓN DE LAS CRISIS DE  
HIPERTENSIÓN PULMONAR POSTERIOR A  
LA CIRUGÍA DE CIV Y CANAL A-V"**

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**"CIRUGÍA CARDIOTORACICA"**

PRESENTA:

**DR. JUAN CARLOS VAZQUEZ MINERO**

ASESORES:

**DR. ABEL ARCHUNDIA GARCIA  
DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL**



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN**

**"OXIDO NITRICO VS MILRINONA EN LA DISMINUCIÓN DE LAS  
CRISIS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR POSTERIOR A LA  
CIRUGÍA DE CIV Y CANAL A-V"**

**TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
"CIRUGÍA CARDIOTORACICA"**

**PRESENTA**

**DR. JUAN CARLOS VAZQUEZ MINERO**

**ASESORES**

**DR. ABEL ARCHUNDIA GARCIA  
DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL**

**FEBRERO 2005**

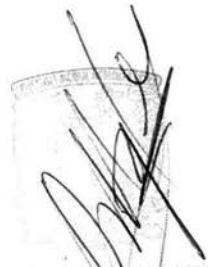




DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ

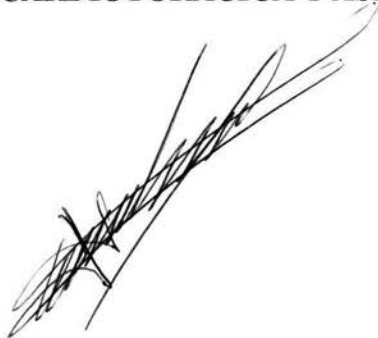
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION





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

**DR. ABEL ARCHUNDIA GARCIA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**  
**DE CIRUGÍA CARDIOTORACICA Y ASESOR DE TESIS**



**DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL**  
**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR**  
**ASESOR DE TESIS**



**DR. JUAN CARLOS VAZQUEZ MINERO**  
**AUTOR**

## **DEDICATORIA**

**DOY GRACIAS A DIOS Y A LA VIDA POR TANTOS REGALOS  
QUE QUIZA SIN MERECEERLOS ME LOS HA DADO, ME DIO  
LA OPORTUNIDAD DE SER ALGUIEN EN LA VIDA Y ME DIO  
EL REGALO MAS GRANDE TENER A UNA GRAN FAMILIA  
QUE ME A APOYADO EN TODO Y POR QUIEN ES MI DESEO  
SEGUIR ADELANTE:**

**GRACIAS CHUY EL AMOR DE MI VIDA**

**GRACIAS SARAH KARYME CON TU SONRISA ALEGRAS MI  
VIDA Y ME DAS ESPERANZA**

**Y A TI PABLO..... QUE AUNQUE TODAVÍA NO ESTAS  
CON NOSOTROS ERES UN ALICIENTE MAS EN MI CAMINO.**

# **AGRADECIMIENTOS**

**DOY GRACIAS A TODOS MIS MAESTROS Y AMIGOS**

**EN ESPECIAL AL DR. ABEL ARCHUNDIA GARCIA QUIEN DESDE EL  
PRINCIPIO CONFIO EN MI.**

**AL DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL QUIEN DEDICO MUCHO DE SU  
TIEMPO EN PODER CULMINAR ESTE TRABAJO**

**AL DR. GUILLERMO DIAZ QUIROZ POR SU AMISTAD, APOYO Y  
CONFIANZA**

**EN ESPECIAL AGRADEZCO:**

**A LOS PACIENTES DEL CMN “20 DE  
NOVIEMBRE” QUE HAN SIDO LA MEJOR  
ESCUELA Y LA MAS EXIGENTE, Y POR QUIEN  
FINALMENTE SOY LO QUE SOY.**

**LA CIRUGÍA DE CORAZON ES PARTE DE LA CIRUGÍA DEL  
TORAX Y ESTA ES TAN ANTIGUA COMO LA HUMANIDAD.  
ASI SE ENCUENTRA RELATADO EN LA BIBLIA EN EL LIBRO  
DE GENESIS:**

**“EL SEÑOR DIOS SUMIO A ADAN EN UN PROFUNDO SUEÑO,  
LE QUITO UNA DE SUS COSTILLAS Y DE LA COSTILLA QUE  
HABIA SACADO A ADAN, FORMO A LA MUJER Y SE LA DIO  
A ADAN”**

**ASI PUES, LA CIRUGÍA DEL TORAX, LA PRIMERA DE LAS  
CIRUGÍAS, ES DE ORIGEN DIVINO Y TUVO LA MAS  
SUBLIME, BELLA Y HERMOSA FINALIDAD: CREAR A LA  
MUJER”**

**DR. FERNANDO QUIJANO PITMAN 1996.**

**“EL CORAZON DE LOS ANIMALES ES LA BASE DE LA VIDA:  
EL SOL DE SU MICROCOSMOS Y LA FUENTE DE LA CUAL  
DEPENDEN TODO SU CRECIMIENTO Y EMANAN TODA SU  
FUERZA Y TODO SU PODER”**

**WILLIAM HARVEY 1628**





**Ilustración 1. CIRUGIA CARDIACA**

## INDICE

<b>RESUMEN EN ESPAÑOL.....</b>	<b>1</b>
<b>RESUMEN EN INGLES .....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
<b>OBJETIVO .....</b>	<b>5</b>
<b>MATERIAL Y METODOS .....</b>	<b>5</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>7</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>CUADRO 1 .....</b>	<b>10</b>
<b>CUADRO 2 .....</b>	<b>11</b>
<b>GRAFICAS .....</b>	<b>12</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>15</b>

**RESUMEN**

Las crisis de hipertensión pulmonar son una de las principales complicaciones en el posoperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca por cardiopatía congénita con hipertensión pulmonar. Este es un estudio comparativo, observacional y retrospectivo de la experiencia en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE con el uso del óxido nítrico y la milrinona para la disminución de las crisis de hipertensión pulmonar en pacientes sometidos a corrección de comunicación interventricular y canal aurículo-ventricular con hipertensión pulmonar entre mayo de 2000 a octubre de 2002. Se Incluyeron a 30 pacientes, 15 de ellos manejados con óxido nítrico y 15 con milrinona. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, diagnóstico, grado de hipertensión pulmonar preoperatoria y posoperatoria, días de intubación, hospitalización y en terapia intensiva, número de crisis de hipertensión pulmonar, tratamiento con óxido nítrico y milrinona así como mortalidad.

Los dos grupos fueron similares en las variables analizadas excepto que en el grupo manejado con óxido nítrico se presentó menor número de crisis de hipertensión pulmonar en comparación del grupo de la milrinona. ( $p < 0.001$ )

En nuestra experiencia el óxido nítrico fue más efectivo para disminuir las crisis de hipertensión pulmonar posoperatorias.

Palabras clave: Oxido nítrico, milrinona, hipertensión pulmonar, cirugía cardíaca.

**ABSTRACT**

The pulmonary hypertension crisis is the principal complication in the patients with cardiac heart surgery for congenital cardiopathy. This is a comparative, observational and retrospective study of the experience in "Centro Medico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE", nitric oxide and milrinone for the decrease pulmonary hypertension crisis in patient with surgery of ventricular septal and atrioventricular septal defects with pulmonary hypertension between May 2000 to October 2002; we included 30 patients, 15 with nitric oxide and 15 with milrinone. We analyzed age, sex, diagnosis, preoperatory and postoperatory pulmonary hypertension, intubation days, lenght of hospitalary stay and pediatric therapy days, number of pulmonary hypertension crisis and mortality.

Both groups were similar except that the nitric oxide group had less pulmonary hypertension crisis, when compared with the milrinone group. ( $p < 0.001$ ) In our experience the nitric oxide was more effective for decrease pulmonary hypertension postoperatory crisis in when compared with milrinone.

**KEY WORDS:** Oxide nitric, milrinone, pulmonary hypertensive, heart surgery.

## INTRODUCCION

Los pacientes con comunicación interventricular (CIV) y canal aurículo-ventricular (CAV) cursan con hipertensión pulmonar con cifras mínimas de entre 40 y 50 mmHg. (1) Las crisis de hipertensión pulmonar son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el posoperatorio de pacientes sometidos a corrección de cardiopatías de flujo pulmonar aumentado con cortocircuito de izquierda a derecha, debido a que provocan sobrecarga ventricular derecha. Las crisis de hipertensión pulmonar son secundarias a aumento sostenido de las resistencias pulmonares de manera aguda, las cuales se incrementan como consecuencia del hiperflujo pulmonar. Debido a esta mortalidad incrementada es importante dar un manejo agresivo de manera inicial en estos pacientes que al ser operados e interrumpido el flujo aumentado al lecho pulmonar presentan incremento de la reactividad de los precapilares pulmonares y con ello tendencia a presentar crisis de hipertensión pulmonar. (2-4)

Dentro de las alternativas terapéuticas para el manejo de pacientes con hipertensión pulmonar se cuenta con la milrinona, que es un agente inotrópico positivo que bloquea la fosfodiesterasa, aumentando la concentración de AMP cíclico intracelular, con lo que aumenta la contractilidad miocárdica, y como efecto acompañante produce decremento de las resistencias pulmonares al tener efecto vasodilatador sobre el lecho pulmonar, con la desventaja de también presentar este efecto a nivel sistémico con lo cual puede existir hipotensión arterial, para lo que se puede combinar con algún otro inotrópico como la dopamina. (5-7)

Se ha publicado la utilidad del óxido nítrico en el manejo postoperatorio de pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa que en el posoperatorio presentan crisis hipertensivas pulmonares. Este agente inhalado produce relajación de la musculatura lisa, en forma selectiva sobre el lecho capilar pulmonar; el mecanismo es a partir de la formación de monofosfato de

guanosina y su producción natural es a partir de la L-arginina, conocido también como factor relajante derivado del endotelio, que al dilatar el lecho pulmonar abate las resistencias pulmonares y produce disminución de la tendencia a presentar crisis de hipertensión pulmonar.

(8-10)

## **OBJETIVO**

Comparar la eficacia del uso de óxido nítrico contra la milrinona en la disminución de las crisis de hipertensión pulmonar en pacientes posoperados de comunicación interventricular y canal aurículo-ventricular con hipertensión pulmonar .

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio comparativo, observacional y retrospectivo, incluyendo a pacientes operados de cierre de comunicación interventricular y canal aurículo-ventricular con hipertensión pulmonar moderada a severa entre mayo del 2000 a Octubre del 2002, en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", obteniendo los datos de los expedientes clínicos.

Se registró la edad, sexo, hipertensión pulmonar preoperatoria y posoperatoria, días de intubación, de estancia en unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP) y de hospitalización, además de mortalidad, tras la administración de óxido nítrico o milrinona.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) preoperatoria se definió como un incremento en la presión de la arteria pulmonar mayor de 30 mmHg.

Las crisis de hipertensión pulmonar se valoraron de forma indirecta a partir de saturación arterial menor de 90% por oxímetro de pulso e hipoxemia menor de 90 mmHg por gasometría con una fracción inspirada de oxígeno del 60%, acompañándose de presión arterial media menor a 60 mmHg valorada por catéter colocado en la arteria radial, determinándose el número de ellas desde el posoperatorio inmediato hasta la extubación del paciente.

El manejo con óxido nítrico consistió en la administración a 10 partes por millón por vía inhalada a través de la cánula de intubación y del sistema de ventilación mecánica al salir de la

circulación extracorpórea. La milrinona se aplicó por vía endovenosa a una dosis de 50 mcg/kg en bolo antes de salir de la circulación extracorpórea y posteriormente en infusión a una dosis de 0.3 a 0.5 según respuesta.

Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión para la descripción de los datos obtenidos. Para medir el grado de correlación entre las variables de interés se calculó el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ). La comparación de promedios se llevó a cabo con Análisis de varianza de un Factor (ANOVA) y  $t$  de student. La comparación entre grupos del número de crisis de hipertensión pulmonar se llevó a cabo con la prueba U de Mann – Whitney.



## RESULTADOS

La media de edad para el grupo del óxido nítrico fue de  $4.1 \pm 4.7$  años (18 días a 14 años) , para el grupo de la milrinona fue de  $4.1 \pm 3.1$  años (6 meses a 12 años), en cuanto al sexo fueron 10 hombres y 5 mujeres para el óxido nítrico y 9 hombres y 5 mujeres para la milrinona. (GRAFICA 1). Los diagnósticos fueron similares 11 CIV y 4 CAV para ambos grupos, (GRAFICA 2).

La HAP preoperatoria en el grupo del óxido nítrico tuvo una media de  $73.5 \pm 15$  mmHg (48-105) y en el de la milrinona de  $79.8 \pm 8.3$  mmHg (65-90) (GRAFICA 3) , el tiempo de extubación tuvo una media de  $3.2 \pm 2.4$  ( 6 horas a 9 días) en el grupo del óxido nítrico para la milrinona fue de  $3.2 \pm 2.1$  (2 horas a 5 días) , los días de estancia en la terapia pediátrica para el grupo de óxido nítrico tuvieron una media de  $6.4 \pm 3.9$  días (2 a 10) y para la milrinona fue de  $5.6 \pm 3.7$  (3 a 12) , los días de hospitalización para el grupo de óxido nítrico tuvieron una media de  $10.6 \pm 6.8$  días (3 a 28) y para la milrinona fue de  $9.1 \pm 4.8$  (5 a 20 días). (GRAFICA 4) No se observaron diferencias significativas entre las características de los pacientes incluidos en ambos grupos. (Cuadro 1)

En cuanto a las crisis de hipertensión pulmonar en el grupo del óxido nítrico todos los pacientes presentaron  $\leq 2$  crisis de HAP; en el grupo de milrinona el 60.1% presentaron  $\leq 2$  crisis de HAP y el 39.9% presentaron  $\geq 3$  crisis de HAP, en el cuadro 2 se pueden observar las distribuciones porcentuales del número de crisis de HAP. (GRAFICA 5)

Observamos una correlación moderada (  $r = 0.60$ ) y una diferencia significativa entre el tratamiento con óxido nítrico vs milrinona en la disminución del número de crisis de hipertensión pulmonar (  $p < 0.001$ ). La mortalidad fue de dos casos por grupo, en el caso del óxido nítrico un caso por falla orgánica múltiple y otro por sepsis. En el caso de la milrinona fueron ambos por falla orgánica múltiple.

## DISCUSION

En el presente estudio se incluyeron a aquellos pacientes de flujo pulmonar aumentado con cortocircuito de izquierda a derecha en que se presenta hipertensión arterial pulmonar severa y que en el posoperatorio tienen mayor tendencia a presentar crisis, esto similar a lo observado por Knott-Craig. (1)

Las edades se presentaron en un rango de 18 días a 14 años, con medias similares para ambos grupos, predominó el sexo masculino sobre el femenino similar a lo mencionado en los trabajos de Lindenberg y de Hopkins. (11, 12)

Miller y cols. mencionan que las dos patologías que más presentan crisis de hipertensión pulmonar en el postquirúrgico fueron las CIV con un 46% y CAV 18%; en el presente trabajo se observó una frecuencia similar (la CIV fue de 73% y CAV 27%). (13)

Para Hopkins y cols. la hipertensión pulmonar se definió con presión mayor a los 25 mmHg, en este trabajo la media en ambos grupos óxido nítrico vs milrinona fue de  $73.5 \pm 15$  mmHg y  $78 \pm 8.3$  mmHg respectivamente. (12)

La disminución de las cifras de presión pulmonar postquirúrgica se observó de forma similar en ambos grupos, coincidiendo con lo reportado por Bigatello al disminuir el hiperflujo pulmonar posquirúrgico y manejarse con óxido nítrico y Deb lo menciona de forma similar pero con manejo con milrinona (14, 15)

El tiempo de extubación, estancia en terapia y días de hospitalización fueron similares, la diferencia importante se observó en la disminución de las crisis de hipertensión pulmonar en el grupo del óxido nítrico ( $\leq 2$  crisis), similar a lo observado en otros estudios como el de Hopkins en donde se presentó una disminución del 50% de crisis de HAP con el uso de óxido nítrico. (12, 13)

Lindberg reporta que la mortalidad es alta en pacientes con hipertensión pulmonar severa que desarrollan crisis de hipertensión pulmonar las cuales condicionan periodos de intubación prolongados con estancias en terapia largas que provocan infecciones hospitalarias condicionando neumonías asociadas a ventilador y posteriormente sepsis, por un lado y por otro, periodos de falla cardiaca derecha con bajo gasto cardiaco que provocan junto con la lesión pulmonar por ventilación prolongada falla orgánica múltiple..(11)

Fullerton y cols mencionan que el óxido nítrico puede tener respuestas variables, con relación a la presión pulmonar, en nuestro estudio observamos que los pacientes tratados con óxido nítrico tuvieron menos de 2 crisis de HAP en comparación con los pacientes tratados con milrinona quienes presentaron  $\geq 3$  crisis de HAP(39.9%), situación que siempre favoreciera la evolución de los pacientes, sin embargo, no observamos diferencia en el tiempo de extubación. En ambos grupos disminuyó la presión pulmonar después de la corrección quirúrgica, significando que la HAP fue secundaria al hiperflujo sanguíneo pulmonar, aunque las crisis de HAP persistieron en el grupo tratado con milrinona. (16, 17)

Concluimos que en nuestra experiencia el óxido nítrico es mejor para disminuir las crisis de hipertensión pulmonar en pacientes corregidos de CIV y CAV con HAP preoperatoria severa, en comparación con la milrinona.

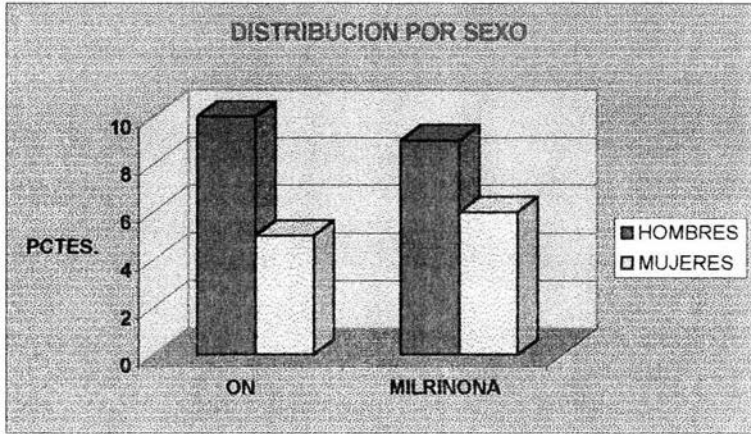
ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Cuadro 1

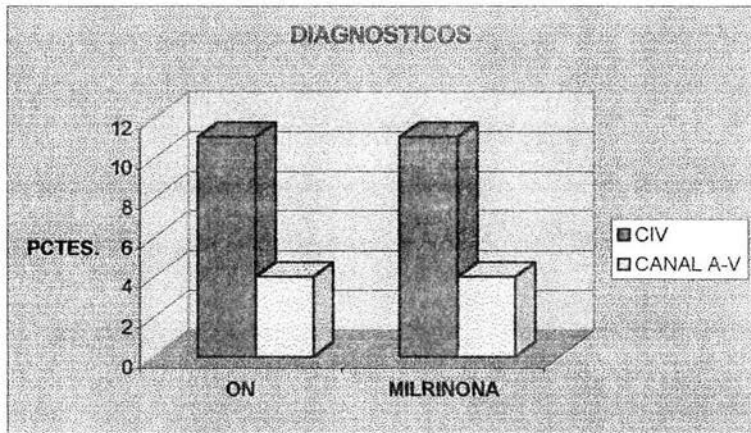
	OXIDO NITRICO	MILRINONA	P
<b>HOMBRES</b>	10	9	
<b>MUJERES</b>	5	6	
<b>EDAD</b>			
MEDIA	4.1± 4.7	4.5± 3.1	
RANGO	18 DIAS-14 AÑOS	6 MESES – 12 AÑOS	
<b>DIAGNOSTICO</b>			
CIV	11	11	
CANAL A-V	4	4	
<b>HAP PREQX</b>			
MEDIA	73.2±15 mmHg	79.8± 8.3 mmHg	0.12
RANGO	48-105	65-90	
<b>HAP POSTQX</b>			
MEDIA	37.6±13	38.2±9.7	0.11
RANGO	14-65	15-67	
<b>TIEMPO EXTUBACION</b>			
MEDIA	3.2±2.4	2.8±2.1	0.64
RANGO	6hrs-9días	2hrs-5días	
<b>DIAS UTIP</b>			
MEDIA	6.4±3.9	5.6±3.7	0.97
RANGO	2-10 días	3-12 días	
<b>DIAS HOSPITAL</b>			
MEDIA	10.6±6.8	9.1±4.8	0.45
RANGO	3-28 días	5-20 días	
<b>Crisis de HAP</b>			
MEDIA	0.72±0.6	3±1	0.001
RANGO	1-2	0-5	

**Cuadro 2 Número de crisis de Hipertensión pulmonar**

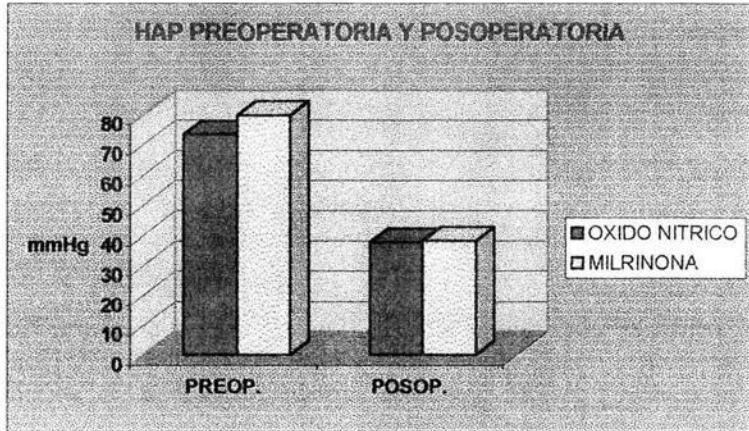
No. crisis	Oxido nítrico	%	milrinona	%
0	8	53.4	2	13.3
1	5	33.3	3	20.2
2	2	13.3	4	26.6
3	0	0	5	33.3
4	0	0	0	0
5	0	0	1	6.6



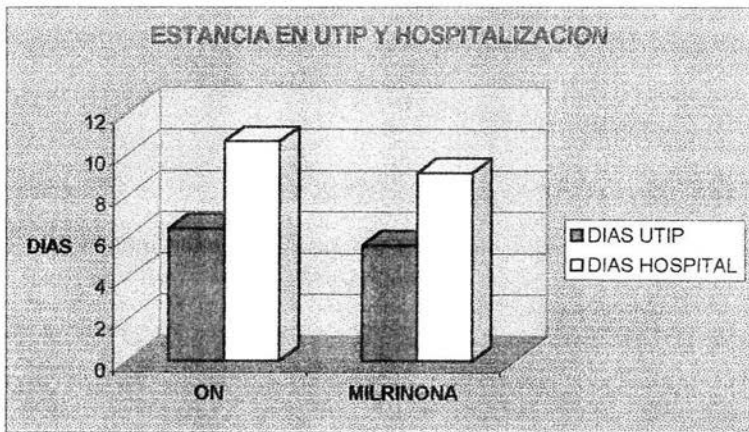
GRAFICA 1



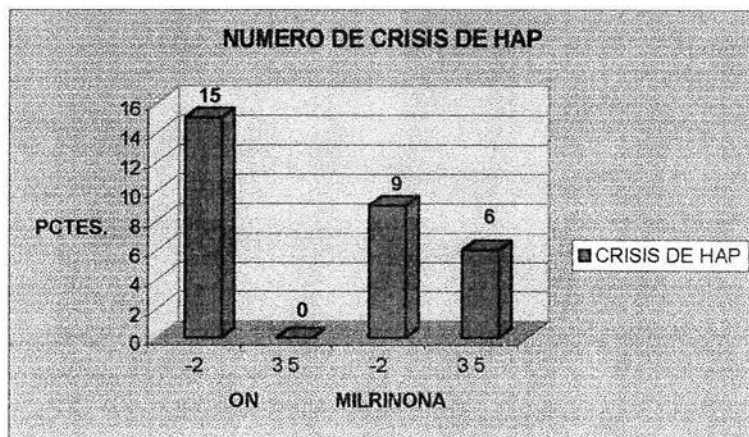
GRAFICA 2



GRAFICA 3



GRAFICA 4



GRAFICA 5



**BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Knott-Craig CJ En: Kaiser LR, Kron IL, Spray TL. *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. Ed. Lippincott-Raven, EUA. 1998: 688-689.
- 2.- Chatterjee KM, DeMarco T, Alpert JS. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1925-1933.
- 3.- Tuder RM, Lee SD, Cool CC. Histopathology of pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 1-6
- 4.- Hoffman JI, Rudolph AM, Heymann MA. Pulmonary vascular disease with congenital heart lesions: pathologic features and causes. *Circulation* 1981; 64:873-877.
- 5.- Prielipp RC, Macgregor DA, Butterworth JF. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of milrinone administration to increase oxygen delivery in critically ill patients. *Chest* 1996; 109: 1291-1301.
- 6.- Bailey JM, Levy JH, Kikura M. Pharmacokinetics of intravenous milrinone in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994; 81: 616-622.
- 7.- Butterworth JB, Hines RL, Royster RL. A Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of milrinone in adults undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995;81:783-792.
- 8.- Skimming JW, Banner MJ, Spalding HK, Jaeger MJ, Burchfield DJ, Davenport PW. Nitric oxide inhalation increase alveolar gas exchange by decreasing deadspace volume. *Crit Care Med* 2001;29:1195-1200.
- 9.- Cooper CJ, Lanndzberg MJ, Anderson TJ. Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation* 1996; 93:266-270.
- 10.- Barts RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adult with hypertension pulmonary. *Chest* 1996;89:497-501.

- 11.- Lindberg L, Olsson AK, Jonmarker C. How common is severe pulmonary hypertension after pediatric cardiac surgery? *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1155-1163.
- 12.- Hopkins RA, Bull C, Haworth SG, De Leval MR, Stark J. Pulmonary hypertensive crises following surgery for congenital heart defects in young children. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:628-634.
- 13.- Miller OI, Fonf TS, Keech A, Pigott BN, Bellar E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital surgery: a randomised double-blind study: *The Lancet* 2000;356:1464-1469
- 14.- Bigatello LM, Hurford WE. Inhaled nitric oxide and pulmonary vascular resistance. *Crit Care Med* 1999;27:687-690.
- 15.- Deb B, Bradford K, Pearl RG. Additive effects of inhaled nitric oxide and intravenous milrinone in experimental pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2000;28:795-98.
- 16.- Fullerton DA, Jagers J, Wollmering MM, Piedalve F, Gover FL, McIntyre RC. Variable response to inhaled nitric oxide after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1251-1256.
- 17.- Roberts JD, Fineman JR, Morin FC. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 1997;336:605-610.