



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
MEDICINA CRÍTICA

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA "DR. MARIO SHAPIRO"

"Uso de óxido nítrico y posición prono prolongada en pacientes críticamente enfermos con insuficiencia respiratoria severa asociada a infección por SARS CoV 2".

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:  
DR. ALEJANDRO CASTRO SERRANO

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES:  
DR. ARMANDO SÁNCHEZ CALZADA

PROFESORES DEL CURSO:  
DRA. JANET SILVIA AGUIRRE SÁNCHEZ  
DR. RODRIGO CHAIRES GUTIERREZ

REGISTRO DE TESIS: ABC-21-34.

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DEL 2021.



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.

## Abreviaturas.

ARDS: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, SARS CoV 2: Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo, MERS: Síndrome Respiratorio del Medio Este, PAO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Relación Presión Arterial de Oxígeno / Fracción Inspirada de Oxígeno, PaO<sub>2</sub>: Presión Arterial de Oxígeno, PEEP: Presión Positiva al Final de la Espiración, ONi: Óxido Nítrico Inhalado, PSAP: Presión sistólica de la Arteria Pulmonar, mmHg: Milímetros de Mercurio, cmH<sub>2</sub>O: centímetros de agua, VILI: Lesión Pulmonar Inducida por la Ventilación, HAS: Hipertensión Arterial, DM2: Diabetes Mellitus 2, Pplat: Presión Meseta, DP: presión de conducción, Cest: Distensibilidad Estática.

## Pregunta de Investigación.

¿El uso de óxido nítrico combinado con ventilación mecánica en posición prono en pacientes con Insuficiencia Respiratoria Severa secundario a Infección por SARS CoV 2 mejora la mortalidad?

Estado basal: Pacientes con diagnóstico de ARDS severo secundario a Infección por SARS CoV2.

Maniobra experimental: Uso de óxido nítrico y prono mayor a 16 horas.

Maniobra comparativa: Posición prono mayor a 16 horas.

Desenlace: Mortalidad.

## AUTORIZACIONES



---

DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Centro Médico ABC, División de Estudios de Postgrado  
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.



---

DRA. JANET SILVA AGUIRRE SÁNCHEZ

Jefe del Departamento de Medicina Crítica Campus Observatorio  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Crítica Centro Médico ABC  
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.

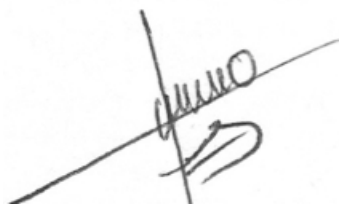


---

DR. RODRIGO CHAIRES GUTIERREZ

Jefe del Departamento de Medicina Crítica Campus Santa Fé  
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Medicina Crítica Centro Médico  
ABC

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM



---

DR. ARMANDO SÁNCHEZ CALZADA

Médico Adscrito del Departamento de Medicina crítica Centro Médico ABC  
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.  
Asesor de Tesis

# Índice

<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>2</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>2</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>6</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>7</b>
EL VIRUS DEL SARS CoV 2.....	7
SIMILITUDES CON EL SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (ARDS).....	7
LA VASOCONSTRICCIÓN HIPÓXICA.....	10
SOPORTE VENTILATORIO.....	11
HIPOXEMIA REFRACTARIA.....	12
<i>Ventilación en Prono.</i> ....	12
<i>Óxido Nítrico.</i> .....	13
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>17</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
<b>DISEÑO Y METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....</b>	<b>21</b>
<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....</b>	<b>23</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	26
DESENLACES.....	26
<b>TABLAS Y GRÁFICOS.....</b>	<b>27</b>
TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	27
TABLA 2. MORTALIDAD Y DESENLACES SECUNDARIOS.....	27
GRAFICA 1. CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA SUPERVIVENCIA.....	28
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>29</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>30</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>34</b>

## Resumen.

En diciembre 2019 en Wuhan, China, se reportó un brote del novedoso coronavirus denominado Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV2) que debido a su rápida dispersión y elevada capacidad de transmisión provocó una pandemia de la actualmente denominada Enfermedad por COVID 19.

Un número significativo de los pacientes infectados desarrollan progresión de un síndrome gripal al desarrollo de una insuficiencia respiratoria severa que requiere del ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos y del Soporte Ventilatorio Mecánico bajo estrategias de protección alveolar.

No obstante, una proporción significativa de dichos pacientes cursa con hipoxemia refractaria, entidad que justifica el inicio de estrategias terapéuticas de rescate como es el posicionamiento en prono, uso de relajantes musculares así como recursos farmacológicos como el uso de óxido nítrico inhalado. Sin embargo, no existen estudios que exploren el impacto en la mortalidad del uso de dichas terapias combinadas en pacientes con hipoxemia refractaria en ARDS por SARS CoV 2. Por lo anterior se realizará un estudio de cohorte retrospectivo longitudinal y observacional en la Unidad de Cuidados intensivos Respiratorios del Centro Médico ABC en el Campus Observatorio de la Ciudad de México.

## Marco Teórico.

### El Virus del SARS CoV 2.

Desde la identificación del virus del SARS CoV 2 en Wuhan China en diciembre del 2019, su dispersión ha generado un impacto global debido a su elevada morbilidad (22.9% han cursado con una presentación severa e hipoxemia) y mortalidad (5.6% en promedio)<sup>1</sup>, con una variación significativa dependiendo de la población analizada, asociada con un impacto directo en la economía mundial debido al elevado costo que su atención implica. Consecuentemente los recursos disponibles en el campo de la medicina crítica han sido intensamente explotados en la búsqueda de estrategias terapéuticas que permitan modificar la evolución natural de la enfermedad.<sup>2</sup>

Aunque la información disponible varía de acuerdo al centro hospitalario de procedencia, se estima que un 7 al 14% de los pacientes infectados por el SARS CoV 2 requieren de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos y de este porcentaje, de un 29 a 75% requieren de soporte ventilatorio invasivo con una mortalidad que varía del 12 al 81%.<sup>3</sup>

A nivel mundial, se estima un aproximado de 1 millón de muertes reportadas hasta septiembre del 2020 con una marcada diferencia entre países y poblaciones, la mediana de edad se modificó dependiendo de la expectativa de edad entre poblaciones siendo 81 años en países europeos como Alemania, 79 años en Estados Unidos hasta un descenso de 11 años en países con descendencia hispano-latinoamericana predominando en la población masculina, pacientes con obesidad, diabetes mellitus descontrolada, neumopatías crónicas, falla hepática y renal así como neoplasias hematológicas.<sup>4</sup>

En México, en una cohorte realizada de enero a julio del 2020, se estimó un que un 9.7% de los pacientes con infección confirmada requirió soporte ventilatorio mecánico invasivo, con una mortalidad del 70.9% de los pacientes bajo dicho soporte, representando así el 11.5% de los pacientes con criterios de severidad durante el desarrollo de la enfermedad. De igual forma, se encontró una mediana de edad de 62 años en dichas muertes, un franco predominio por el sexo masculino (65.3%), población con hipertensión, obesidad y diabetes.<sup>5</sup>

Dentro de los pacientes que requirieron soporte ventilatorio, cerca del 98% cumplió con los criterios de Berlín para determinar la presencia del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (hipoxemia de inicio agudo,  $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg, presencia de opacidades bilaterales en el control de imagen no explicadas por falla cardíaca) por lo que requirieron soporte ventilatorio dentro de metas de protección alveolar.<sup>6</sup>

Durante su inicio, se desconocía con exactitud el mecanismo fisiopatológico que producía el deterioro respiratorio en los pacientes, sin embargo, presentaba una similitud clínica con el ARDS convencional, ante lo cual se requirió del inicio de estrategias terapéuticas convencionales para pacientes con insuficiencia respiratoria severa ameritando soporte multiorgánico de forma similar a causas conocidas de ARDS con diversos resultados alrededor del mundo.

Similitudes con el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (ARDS).

El ARDS fue descrito inicialmente en 1967 por Ashbaugh<sup>7</sup>, sin embargo, la falta de una definición estandarizada representó un obstáculo significativo. Fue hasta 1988 que Murray y colaboradores establecieron las bases para la definición actual al incluir criterios radiológicos, relación  $PaO_2/FiO_2$  con el uso de PEEP durante el soporte ventilatorio así como la distensibilidad pulmonar.<sup>8</sup>



Es hasta 1994 que en el marco de la conferencia para el consenso americano-europeo se emitió la primera definición de ARDS a partir del inicio agudo de hipoxemia ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ ) con afección radiológica bilateral sin evidencia de hipertensión auricular izquierda donde se acuñó el concepto de lesión pulmonar aguda ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ y } > 200 \text{ mmHg}$ ).<sup>9</sup>

Finalmente, en 2012 se estableció la definición operacional del consenso de Berlin, la cual es vigente hasta la actualidad y que utiliza criterios de temporalidad, imagen de tórax, etiología del edema pulmonar y severidad de la hipoxemia, con una validación para predicción de mortalidad con una AUROC de 0.577 (95% CI, 0.561-0.593,  $P < 0.001$ ). Dicho consenso permitió establecer una relación entre la severidad de la hipoxemia con un incremento en la mortalidad y días en promedio requeridos de soporte ventilatorio en los sobrevivientes.<sup>10</sup>

Tabla 1. Definición de Berlin de ARDS.<sup>10</sup>

Criterio	Especificación
Temporalidad	< 7 días de insulto conocido o deterioro respiratorio.
Imagen	Opacidades bilaterales (no derrame pleural, atelectasia o nódulo pulmonar).
Origen del Edema	No secundario a falla cardíaca o sobrecarga hídrica. Evaluación objetiva (ECOTT) para excluir edema hidrostático.
Hipoxemia	Leve $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg y } > 200 \text{ mmHg con PEEP/CPAP } > 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ .
	Moderada $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg y } > 100 \text{ mmHg con PEEP } > 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ .
	Severa $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg con PEEP } > 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ .

Tabla 2. Mortalidad y Días de Ventilación Mecánica de acuerdo a severidad de hipoxemia.<sup>10</sup>

Severidad de Hipoxemia	Mortalidad (%)	Días de Ventilación Mecánica (Supervivientes)
Leve	27 (24-30)	5 (2-11)
Moderada	32 (29-34)	7 (4-14)
Severa	45 (42-48)	9 (5-17)

El ARDS se desarrolla secundario a insultos, los cuales son clasificados como pulmonares (directos) o sistémicos (indirectos). Dentro de los factores de riesgo directos se encuentra la neumonía y el síndrome de aspiración pulmonar; junto a la sepsis de origen no pulmonar (factor de riesgo indirecto) conforman más del 85% de las causas de ARDS.<sup>11</sup>

La patogénesis del ARDS convencional puede dividirse en 3 fases secuenciales que suelen superponerse entre sí:  
Fase exudativa o inflamatoria.

Fase proliferativa.

Fase fibrótica.

Fase exudativa o inflamatoria.

Posterior al insulto desencadenante existe una lesión alveolar difusa caracterizada por una lesión del endotelio alveolar y de la barrera epitelial mediada por inmunidad celular innata que produce la fuga de plasma con un contenido elevado de proteínas y elementos celulares al espacio intersticial y de intercambio alveolar.<sup>12</sup>

La lesión alveolar resultante da paso al reclutamiento inmunológico de neutrófilos, macrófagos, a la activación de las células epiteliales alveolares y linfocitos C efectores, produciendo así la propagación del insulto inflamatorio

inicial al resto del parénquima pulmonar. Esta respuesta ocasiona disfunción de la producción de surfactante perpetuando la disrupción de la integridad en la tensión superficial alveolar que ocasiona el desarrollo de membranas hialinas.<sup>13</sup>

La combinación de los cambios estructurales previamente descritos resultan en una reducción de la distensibilidad pulmonar, un incremento en la alteración ventilación/perfusión y el desarrollo de hipoxemia refractaria. De forma paralela se produce una importante activación endotelial asociada a lesión microvascular con una pérdida del tono vasomotor pulmonar que resulta en el desarrollo de hipertensión pulmonar y disfunción ventricular derecha.<sup>14</sup>

#### Fase Proliferativa.

Se caracteriza por la recuperación y restauración de las células alveolares tipo II, las cuales se diferenciarán subsecuentemente en células alveolares tipo I para reestablecer el intercambio gaseoso. De forma paralela se inicia la reabsorción de fluido exudativo con la intención de reestablecer la arquitectura y función alveolar.<sup>15</sup>

#### Fase Fibrótica.

Fase final que posee una duración poco establecida, de presentarse de forma excesiva puede limitar la recuperación funcional y conducir a la necesidad de soporte ventilatorio mecánico prolongado. La magnitud del desarrollo de esta fase es variable entre individuos por motivos no establecidos, sin embargo, de no limitarse suele conducir al desarrollo de fibrosis pulmonar irreversible con una afección funcional importante.<sup>16</sup>

Es meritorio señalar que adicional a los procesos fisiopatológicos señalados, producto de la hipoxemia severa ( $PAO_2 < 50$  mmHg) existe una alteración grave en la autoregulación vascular pulmonar que resulta en la vasoconstricción hipóxica que inicialmente tiene un objetivo compensatorio con una distribución heterogénea en el parénquima pulmonar siendo más intensa en las regiones ventro-craniales.<sup>17</sup>

En nuestra unidad hospitalaria, los primeros pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios, presentaron insuficiencia respiratoria severa que ameritó soporte ventilatorio avanzado, sin embargo, no cumplían con los criterios fenotípicos tradicionales del ARDS convencional caracterizándose por una elevada heterogeneidad en la distensibilidad pulmonar, la respuesta a la estrategia de ventilación protectora, la presencia de hipoxemia refractaria con pobre respuesta a maniobras convencionales y la necesidad de soporte ventilatorio prolongado, estableciendo así la necesidad de la búsqueda de estrategias terapéuticas de rescate.

El ARDS secundario a la infección por SARS CoV 2 difiere significativamente de otras causas convencionales. En 2020 Gattinoni propuso dos distintos fenotipos evolutivos de la enfermedad. El fenotipo L caracterizado por baja elastancia, bajo peso pulmonar y bajo índice ventilación / perfusión (V/Q) debido a la disregulación en la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Este puede progresar al fenotipo H, el cual asemeja al ARDS convencional con baja distensibilidad y elevado peso pulmonar asociado a alteración en la vasoreactividad pulmonar, coagulopatía y fenómenos microtrombóticos, situación que pone en escena al óxido nítrico como potencial estrategia terapéutica.<sup>18</sup>

Ante la presencia de pacientes con ARDS severo e hipoxemia refractaria a terapéuticas de rescate, el papel de mecanismos fisiopatológicos adicionales al desarrollo de cortocircuitos intrapulmonares como la vasoconstricción hipóxica figuró como uno de las principales ventanas terapéuticas.

## La vasoconstricción Hipóxica.

La vasoconstricción hipóxica consiste en el mecanismo intrínseco en la vasculatura pulmonar que permite acoplar la perfusión pulmonar a las unidades alveolares adecuadamente ventiladas con la intención de optimizar la oxigenación sistémica. Se produce a partir de la constricción de pequeñas arterias intrapulmonares en respuesta a la hipoxemia y produce directamente un incremento en la presión de la arteria pulmonar, la cual, en escenarios extremos reviste de una primordial importancia clínica debido al elevado riesgo de desarrollar disfunción ventricular derecha.<sup>19</sup>

En la mayoría de los casos, la vasoconstricción hipóxica es provocada por consolidaciones o atelectasias focales, lo que condiciona la aparición de dicho fenómeno en segmentos pulmonares localizados. Dicha constricción vascular produce una derivación del flujo sanguíneo desde la región afectada hacia territorios pulmonares con una mayor oxigenación.<sup>19</sup>

Este fenómeno “compensatorio” ha revestido una vital importancia en el paciente con infección por SARS CoV 2. El sistema Renina-Angiotensina (RAS) ha sido relacionado como una vía central en la fisiopatología de esta enfermedad. La Enzima Convertidora de Angiotensina Tipo 2 (ECA2) constituye el principal receptor funcional para el virus permitiéndole su ingreso a la célula del epitelio respiratorio a través de la interacción con la proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS-2) y posteriormente a los neumocitos tipo II (células conocidas por su expresión de elevados niveles de ECA2). Una vez que se constituyen los complejos ECA2-SARS CoV 2, dicha enzima sufre de una pérdida total de la actividad funcional dando paso a una disregulación importante en el RAS.<sup>20</sup>

Dicha disregulación produce una reducción en la generación de Angiotensina 1-7 (con funciones vasodilatadoras y anti-inflamatorias potentes) y la acumulación de Angiotensina II, la cual, al unirse con el receptor de Angiotensina Tipo I (AT1) produce una respuesta vasoconstrictora potente, siendo junto a los fenómenos pro-trombóticos que se han asociado a esta enfermedad, los principales mecanismos de la hipoxemia tan grave que suele asociarse.<sup>20</sup>

En los pacientes con ARDS secundario a SARS CoV 2 que presentan hipoxemia grave, se ha advertido el desarrollo de una vasoconstricción pulmonar potente que conduce al desarrollo de hipertensión pulmonar severa con complicaciones sistémicas asociadas al incremento de post-carga del ventrículo derecho y finalmente a la disfunción sistólica del mismo, fenómeno encontrado en un 20 a 50% de los casos.<sup>20</sup>

Este fenómeno de vasoconstricción hipóxica puede ocurrir en dos fases, la fase inicial ocurre en los primeros segundos de la presencia de hipoxemia (PaO<sub>2</sub> 30 a 50 mmHg por al menos 15 minutos) y la fase secundaria se desarrolla en pacientes con hipoxemia sostenida (2 a 8 horas).<sup>21</sup>

En escenarios con afección pulmonar difusa, esta produce un incremento significativo en las resistencias vasculares pulmonares e incluso, pese a la reversión de la hipoxemia, este fenómeno suele persistir durante varias horas.<sup>20</sup>

Estas observaciones sugieren, que uno de los principales mecanismos que puede llegar a influir en la evolución y el pronóstico del ARDS secundario a SARS CoV 2 la hipoxemia severa relacionada a una vasoconstricción pulmonar hipóxica disregulada e hipertensión pulmonar aguda secundaria, por lo que permite que este mecanismo fisiopatológico se constituya como una potencial diana terapéutica con la intención de evitar la progresión a cor pulmonale agudo.<sup>20</sup>

El cor pulmonale agudo constituye la presentación mas severa de disfunción ventricular derecha debido a un incremento agudo en la post-carga del ventrículo derecho. Su diagnóstico suele ser ecocardiográfico y se asocia de forma importante a pacientes que cursan con ARDS con una prevalencia del 20 al 25%. No existe evidencia concluyente acerca del pronóstico funcional y de vida, sin embargo, su detección temprana permite adaptar el soporte ventilatorio con la intención de reducir su impacto en la hemodinamia del paciente una vez conocidos los efectos de mantener presiones meseta arriba de 30 cmH<sub>2</sub>O en el ventrículo derecho.<sup>22</sup>

Los hallazgos ecocardiográficos del cor pulmonale se definen por la presencia de dilatación de ventrículo derecho (relación telediastólica de ventrículo derecho/ventrículo izquierdo >0.6) y discinesia septal. El cor pulmonale severo se define por la dilatación severa del ventrículo derecho (relación telediastólica de ventrículo derecho/ventrículo izquierdo >1 y discinesia septal).<sup>23</sup>

Debido a la franca relación entre el desarrollo de ARDS, el cor pulmonale agudo y el sustancial incremento en la incidencia de estos durante la actual pandemia, es posible determinar mediante escalas clínicas de riesgo desarrolladas a partir de factores predisponentes establecidos (neumonía como causa de ARDS, presión de conducción mayor a 18 cmH<sub>2</sub>O, relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg, PaCo<sub>2</sub> > 48 mmHg) a la población con un riesgo elevado de desarrollarlo, en los cuales se justifique el uso de la ecocardiografía como método complementario para su diagnóstico e inicio temprano de terapéuticas que permita una intervención oportuna, entre las cuales, la inducción farmacológica de vasodilatación pulmonar selectiva a través de la inhalación de óxido nítrico, constituye una opción terapéutica prometedora.<sup>20</sup>

## Soporte Ventilatorio.

Dentro de las estrategias de soporte ventilatorio que han permitido reducir la mortalidad en el paciente con ARDS, el uso de bajos volúmenes corrientes (6 ml/kg de peso predicho) constituye unos de los principales pilares.<sup>24</sup> La presencia de regiones pulmonares dependientes contribuyen significativamente al desarrollo de hipoxemia debido a la presencia de cortocircuitos en alveolos perfundidos no ventilados asociándose al desarrollo de hiperinsuflación y excesivo estrés en regiones ventiladas, por lo que el uso de PEEP como método para lograr reclutar alveolos previamente colapsados se ha asociado con una reducción directa en la mortalidad.<sup>25</sup>

Una vez que se ha logrado un soporte ventilatorio óptimo con un PEEP individualizado asociado a un volumen tidal bajo respetando una presión meseta (P<sub>plat</sub>) menor a 27 mmHg, no obstante, la verdadera relevancia de este valor se adquiere cuando en conjunto se logra un soporte ventilatorio con una presión de conducción (P<sub>plat</sub> – PEEP) menor a 15.<sup>25</sup>

El objetivo primario en el manejo del ARDS es asegurar el intercambio gaseoso óptimo mientras se minimiza el riesgo de desarrollar lesión pulmonar inducida por la ventilación (VILI). El tratamiento primordialmente es de soporte siendo la ventilación mecánica en metas de protección alveolar (VT 6 ml/kg de peso predicho, PEEP > 5 cmH<sub>2</sub>O, Presión Meseta < 30 cmH<sub>2</sub>O, Presión de <conducción < 15 cmH<sub>2</sub>O) la piedra angular. Al optimizar el soporte ventilatorio y persistir con hipoxemia (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg) existen alternativas terapéuticas como el uso de bloqueo neuromuscular temprano y ventilación en posición prono.<sup>26</sup> No obstante, dichas maniobras en ocasiones son insuficientes para mantener una adecuada oxigenación desarrollando hipoxemia refractaria definida por la presencia de PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 100 mmHg, con FiO<sub>2</sub> 80 a 100%, un PEEP > 10 a 20 cmH<sub>2</sub>O por al menos 10 a 12 horas.<sup>27</sup>

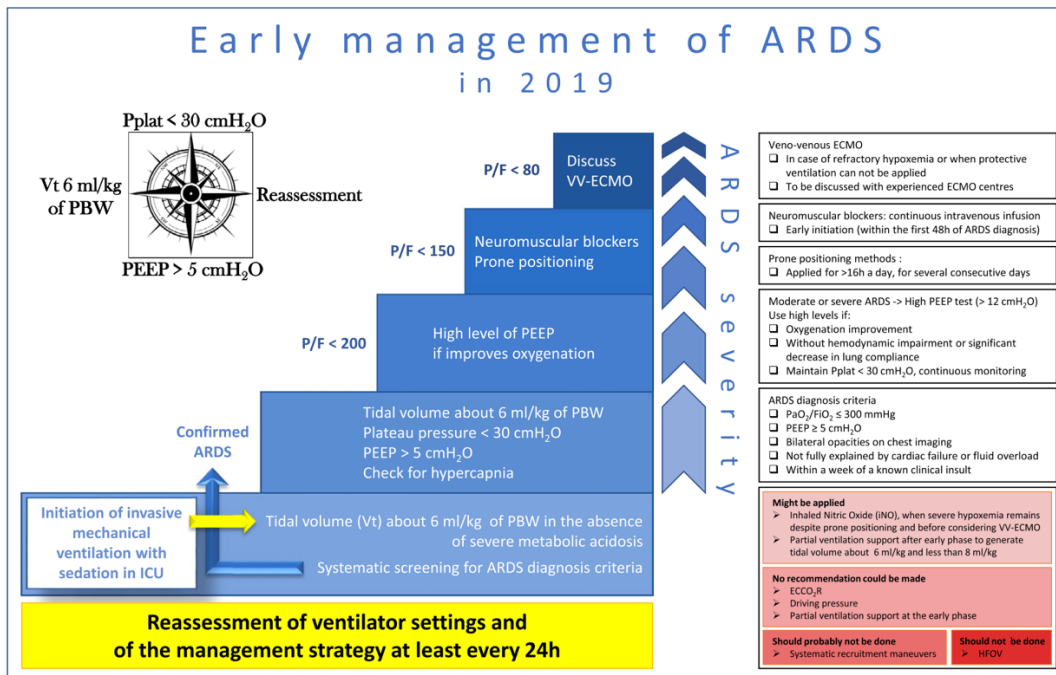


Figura 1. Algoritmo terapéutico del ARDS propuesto por Papazian y colaboradores.<sup>26</sup>

### Hipoxemia Refractaria.

En pacientes con ARDS severo ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$ ) pese a establecerse el soporte ventilatorio en metas de protección alveolar y/o el uso de bloqueo neuromuscular, la ventilación mecánica en posición prono en sesiones de al menos 16 horas consecutivas ha demostrado una reducción significativa en la mortalidad, estableciendo así su uso como un alternativa terapéutica segura, fácil de reproducir y de bajo costo.<sup>28</sup>

En el escenario de hipoxemia refractaria existen estrategias terapéuticas de rescate que permiten prevenir complicaciones graves producto de la hipoxemia e incluso la muerte en pacientes con insuficiencia respiratoria severa refractaria. Dichas estrategias permiten mejorar la oxigenación de forma transitoria, sin embargo, su impacto en la mortalidad aun permanece en discusión y requieren de infraestructura e insumos especializados con un incremento significativo en el costo del tratamiento comparado con la conducta estándar. No obstante, pese al uso de estrategias de rescate la mortalidad asociada a los pacientes que cursan con hipoxemia grave refractaria persiste del 71 al 94%.<sup>27, 29, 30, 43.</sup>

Partiendo del reconocimiento que el ARDS se asocia con una reducción efectiva de la capacidad residual funcional potenciada por la oclusión dinámica de las vías aéreas en regiones dependientes durante la posición en supino, el uso de la ventilación mecánica en prono desde el año 1976 ha sido asociada con una mejoría franca en la oxigenación de pacientes con hipoxemia severa.<sup>29</sup>

Mas tarde, los resultados del ensayo clínico del PROSEVA lograron demostrar una reducción en la mortalidad de los pacientes con ARDS severo cuando el soporte ventilatorio en prono fue iniciado de forma temprana y por un tiempo prolongado (12-16 horas).<sup>30</sup>

### Ventilación en Prono.

El cambio de posición del compartimento torácico y abdominal al colocarse en prono genera cambios en la presión interna (presión pleural e intra-abdominal respectivamente) por efecto de la gravedad asi como de la forma y posición del diafragma partiendo de que toda variación de la presión intra-abdominal repercute directamente en el compartimento torácico.<sup>31</sup>

La respuesta de la distensibilidad del sistema respiratorio (Crs) es variable y compleja, suele reducirse al colocarse en prono debido al efecto directo de la reducción en la distensibilidad de la pared torácica al cambio de posición, situación que puede influenciarse por elementos de soporte, tipo de cama y magnitud abdominal, siendo el ARDS extrapulmonar (hipertensión abdominal) el escenario clínico más característico.<sup>32</sup>

El efecto en la distensibilidad pulmonar dependerá del grado de reclutamiento pulmonar logrado asociándose con una mejoría directamente proporcional en la oxigenación e incremento hasta del 200% en la capacidad residual funcional.<sup>33</sup>

En condiciones normales, existe una distribución heterogénea de la ventilación y perfusión, situación que se incrementa hasta en 25% por efecto de la gravedad y el peso que el contenido del mediastino ejerce, por lo que las regiones dependientes (dorsales) durante el supino presentan una mayor perfusión y menor ventilación. El cambio gravitacional con el cambio de postura genera un impacto regional en la capacidad alveolar y por tanto, en la reducción del gradiente de presión transpulmonar (Palveolar – Ppleural) permitiendo una mayor distribución del stress y por lo tanto una reducción de strain al lograr una distribución más homogénea del aire en el espacio alveolar.<sup>34</sup>

Pese a la modificación en la ventilación pulmonar efectiva y la redistribución del gradiente de presión transpulmonar, la perfusión tras posicionarse en prono solo se modifica en 13 al 25% con un predominio de perfusión en regiones dorsales debido a una mayor producción endotelial de óxido nítrico y mayor disponibilidad de lechos vasculares en dichas regiones, siendo así la disregulación en los fenómenos de vasoconstricción pulmonar un objetivo terapéutico de relevancia.<sup>35</sup>

Desde sus primeras descripciones, la ventilación en prono ha demostrado ser responsable de una importante mejoría en la oxigenación, sin embargo, esta depende directamente de la causa directa del ARDS (neumonía, ARDS, trauma, obesidad) o del grado de afección pulmonar.<sup>30</sup>

Esta mejoría suele ser mas evidente cuando se utiliza en etapas tempranas (<72 horas, durante la fase exudativa) previo al inicio de la fibrosis e hiperplasia de Neumocitos II, sin embargo, el beneficio puede obtenerse incluso hasta en los primeros 11 días de desarrollo.<sup>36</sup>

El tiempo requerido para lograr una mejoría en la oxigenación suele ser rápido (< 30 minutos) seguido de un incremento gradual y progresivo en un periodo de tiempo variable, esta respuesta ocurre en un 73% de los casos; en un 27% de los pacientes que responden, puede requerir hasta 6 horas para evidenciarse el beneficio así como una duración promedio de cada sesión de 16 a 18 horas para mantenerse el efecto sostenido.<sup>37</sup>

En retrospectiva, la disregulación en la vasoconstricción pulmonar de los pacientes con ARDS severo asociado a SARS CoV 2, constituye un papel importante en la patogénesis y en la respuesta a las estrategias terapéuticas convencionales, por lo que la intervención terapéutica mediante el uso de estrategias terapéuticas de rescate como la administración de óxido nítrico inhalado, se constituyó una prioridad.

## Óxido Nítrico.

El óxido nítrico es un gas inocuo, incoloro e inodoro producido por las células endoteliales. Es producido a partir de la arginina debido de 3 enzimas: nNOS (Sintasa de Óxido Nítrico Neuronal), eNOS (Sintasa de Óxido Nítrico Endotelial) e iNOS (Sintasa Inducible de Óxido Nítrico).<sup>38</sup> Induce vasodilatación al incrementar el nivel de GMP cíclico en el músculo liso, dependiendo de su concentración, se ha relacionado un significativo numero de efectos pro y anti – inflamatorios en el marco de un paciente con ARDS.<sup>39</sup> dentro de los cuales destacan la

atenuación de la activación leucocitaria, reducción de la agregación plaquetaria, efecto broncodilatador y un efecto estimulante de producción de surfactante.<sup>39</sup>

Al inhalarse, el óxido nítrico difunde en áreas ventiladas donde induce vasodilatación previo a su rápida unión con la hemoglobina al reaccionar con el hierro del grupo hem de la hemoglobina. Tras su unión con la oxihemoglobina, el óxido nítrico forma meta-hemoglobina y nitratos perdiendo su capacidad de vasodilatación. Finalmente el 70% del ONi inhalado es eliminado en forma de nitratos en la orina.<sup>40</sup>

La vasodilatación pulmonar selectiva en áreas pulmonares ventiladas permite la mejoría del índice ventilación/perfusión al redistribuir el flujo sanguíneo hacia dichas regiones, permitiendo un incremento significativo en la oxigenación y reducción de cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda tras su uso durante 24 horas de acuerdo a Gebistord y colaboradores.<sup>41</sup> Hemodinámicamente reduce de forma efectiva las resistencias vasculares pulmonares y por tanto, la postcarga del ventrículo derecho.

Sin embargo, dicha mejoría en la oxigenación es transitoria y pocos ensayos clínicos han demostrado que dicho fenómeno persista por más de 96 horas tras su inicio.<sup>41</sup> De acuerdo a los trabajos realizados por Gerlach y colaboradores, esta mejoría suele ser mayor cuando coexiste con la presencia de hipertensión arterial pulmonar y suele lograrse con bajas concentraciones de ONi (5 – 10 p.p.m.), llegando a presentar incluso deterioro en la oxigenación cuando se administra mayor cantidad debido a la difusión del ONi a regiones no ventiladas.<sup>42</sup> Se considera así una dosis máxima segura el uso de 40 p.p.m. sin llegar a causar metahemoglobinemia, sin embargo, se recomienda la monitorización estrecha de cifras de metahemoglobina 6 horas posteriores a cada ajuste de dosis.<sup>51</sup>

Se define como respuesta al uso de ONi como al incremento de al menos un 20% en la oxigenación medido de forma objetiva (SaO<sub>2</sub> o PaO<sub>2</sub>) ya que no existen variables radiológicas o fisiológicas que permitan medir de forma objetiva dicha mejoría.<sup>52</sup> El ajuste de dosis debe realizarse de forma escalonada, con incrementos graduales de acuerdo a la respuesta clínica individual presentando incluso deterioro paradójico en la oxigenación tras presentar incrementos sostenidos más allá del umbral individual.<sup>39</sup> Las cifras normales de metahemoglobina se consideran menores al 2%, la monitorización continua tras el inicio de ONi debe evitarse el incremento mayor al 5% en cuyo escenario puede asociarse a hipoperfusión tisular grave y acidosis láctica que suele responder a la perfusión de azul de metileno (1-2 mg/kg).<sup>53</sup>

Al momento existen al menos 8 estudios aleatorizados que incluyeron a pacientes con ARDS convencional en los que se evaluó el impacto del uso de ONi en la mortalidad, sin embargo, ninguno de ellos encontró una mejoría significativa en la supervivencia a 28 días o largo plazo, no modificó la duración del soporte ventilatorio, la estancia en UCI, la incidencia de barotrauma, sin embargo, dichos estudios cuentan con limitaciones importantes durante el desarrollo metodológico de los mismos, no siguieron protocolos establecidos durante su administración (concentración, duración, evaluación de la respuesta y destete) y existió una variación muy importante entre las unidades a cargo, llegando a incluir a pacientes previo a la generalización de las metas de protección pulmonar durante su manejo.<sup>43, 44, 45, 46 y 47</sup>

De acuerdo a Lotz C. Et al, el uso de óxido nítrico inhalado incrementó la oxigenación arterial en pacientes con ARDS secundario a SARS CoV 2 sin modificar el índice de cortocircuitos pulmonares a través de la mejoría en el índice V/Q producto de la vasodilatación pulmonar selectiva.<sup>48</sup> No obstante se ha propuesto que existen mecanismos adicionales asociados como la regulación de receptores de Angiotensina II, inhibición de la agregación plaquetaria, efecto surfactante y propiedades inmunomoduladoras.<sup>49</sup>

Ante la severidad de presentación de algunos casos, en pacientes con hipoxemia refractaria pese a uso de soporte ventilatorio en metas de protección alveolar, uso de bloqueo neuromuscular y posición prono, es razonable que

el uso de ONi con la intención de aprovechar los efectos fisiológicos en la relación ventilación/perfusión, con el objetivo de mejorar el intercambio gaseoso, la función ventricular derecha en pacientes en los que coexista una vasoconstricción hipóxica severa que finalmente se traduzca en hipertensión pulmonar severa aguda sea una opción terapéutica de rescate adecuada.

Si bien existen aun brechas importantes acerca de la eficacia en el pronóstico funcional y para la vida sobre su uso, el desarrollo de disfunción sistólica ventricular derecha en pacientes con hipertensión pulmonar aguda secundaria a hipoxemia grave constituye la principal causa de muerte en dichos pacientes. Esta función sistólica es muy sensible a cambios en la post-carga ventricular derecha por lo que, la reducción de la misma se ha constituido como una piedra angular en su manejo.<sup>50</sup>



## Justificación.

En 2019, se declara pandemia, a la infección por SARS CoV 2, con principal afección a nivel pulmonar, siendo la principal causa de muerte en dicha población, el impacto de incremento en mortalidad afecto a todo el mundo, desde el punto de vista social, económico, que condicione saturación de los sistemas de salud, con tasas de mortalidad de hasta el 60% en centros hospitalarios.

Se describió una patología nueva, en donde los mecanismos de afección pulmonar no son muy claros, el desconocimiento de la efectividad al iniciar terapia habitual para síndrome de distres respiratorio del adulto en una patología desconocida crea nuevas líneas de investigación.

La escasa evidencia científica describe que, la afección por el SARS CoV2 a nivel pulmonar comparte características del SDRA habitual, sin embargo, se considera otra teoría responsable de la hipoxemia, la presencia de disregulación en la respuesta de vasoconstricción hipóxica que condiciona afección pulmonar por mecanismos de cortos circuitos y de alteración en la ventilación perfusión.

Existen diversos estudios que apoyan el uso de ventilación mecánica en posición prono, como medida terapéutica ante estos pacientes, se tiene como esquema basal de ventilación en posición prono por 16 horas, sin embargo el uso de ventilación mecánica en posición prono prolongado es una terapéutica prometedora; desde el punto de vista fisiopatológico el óxido nítrico es una terapia que disminuye la presencia de vasoconstricción hipóxica, disminución de zonas de hipoventilación, sumado a esto la optimización de zonas dependientes mediante la posición prono, puede ser una terapéutica que brinde sinergia y mejoría ante dicha patología.

La aplicación de dos medidas terapéuticas al mismo tiempo, que permita limitar las causas de hipoxemia en estos pacientes, tiene como finalidad: disminución de días de ventilación mecánica, días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, mortalidad en una pandemia, en donde diversos países se encuentran en colapso de su sistema de salud, y secundariamente disminución de los costos de atención en centros de atención a pacientes con ARDS severo secundario a SARS CoV 2, hasta el momento no se cuentan con estudios que validen la sinergia de dos terapias de manejo del síndrome de distres respiratorio por SARS CoV 2.

El esquema terapéutico propuesto junto con las medidas de protección pulmonar habitual, pretende limitar el daño pulmonar, que permita contar con una herramienta que sea aplicable como medida terapéutica en la pandemia, y aplicable a todas las unidades de cuidados intensivos.

Se realizó una búsqueda en PubMed encontrando 2290 referencias bibliográficas que hacen referencia al ARDS severo secundario a SARS CoV 2, de los cuales 22 artículos mencionan el uso de óxido nítrico, existe 1 referencia en ventilación con posición prono y 0 referencias que asocien ambas estrategias con mortalidad, por lo que al tratarse de una entidad clínica nueva no se cuenta con estudios que validen las intervenciones de manera conjunta.

## Planteamiento del problema.

Del 01 de abril al 31 de diciembre del 2021 el centro médico ABC Campus Observatorio ameritó la reconversión hospitalaria para lograr hacer frente al incremento de la demanda de servicios hospitalarios ante la emergencia de la pandemia por SARS CoV 2 que condicionó el ingreso masivo de pacientes con insuficiencia respiratoria severa con un cuadro clínico con gran similitud al de pacientes con ARDS convencional ameritando intubación orotraqueal y soporte ventilatorio mecánico invasivo en la unidad de cuidados intensivos.

Sin embargo, ante la escasa evidencia científica a nivel mundial acerca del manejo especializado, progresivamente surgieron casos de pacientes que debutaron con cuadro de insuficiencia respiratoria severa refractario a soporte ventilatorio en metas de protección alveolar así como terapéuticas de rescate ampliamente validadas como es el uso de bloqueo neuromuscular y ventilación en posición prono, llegando incluso a presentar presiones fuera de metas de protección pulmonar sin alcanzar adecuada oxigenación.

Es por ello que el uso de óxido se planteo como una posibilidad terapéutica empírica para poder generar un impacto en la mortalidad de esta población que debutó con criterios de hipoxemia grave refractaria traspolando la experiencia sobre su uso en ARDS convencional, sin embargo, es necesario explorar de forma objetiva dicho impacto en nuestra población.

## Aspectos Éticos de la Investigación.

El presente estudio se trata de un estudio retrospectivo, en pacientes con infección por SARS CoV 2 considerando el estado basal, del protocolo.

La intervención que se analizará es la administración de dos terapias ya descritas como tratamiento, en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SIRA), en la literatura la primer maniobra que se utiliza para el paciente con SIRA, es la posición prono que mejora la presencia de mecanismo de hipoxemia por corto circuito, al ser una patología nueva se cuenta con mecanismos de hipoxemia mixtos, como lo es la presencia de alteraciones V/Q con terapéutica opcional de oxido nítrico inhalado.

El presente estudio emplea dos terapéuticas ya descritas como parte del tratamiento en estos pacientes, el uso de una terapia convencional, como grupo control, y uso de dos terapias ya descritas para dicha patología al mismo tiempo, en pacientes en estado critico donde la prioridad es minimizar el daño.

No se cuenta con conflicto de intereses, dado que no se emplea terapéutica nueva, la selección de pacientes se realizará al azar.

El uso de terapéuticas empleadas en este estudio no se considera experimentales, considerando no contar con riesgos, ni efectos adversos, dado que son terapéuticas ya aceptadas descritas y estudiadas, consideramos el riesgo es mínimo de acuerdo al artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.

La intervención es factible con literatura descrita, actualizada, que permite evaluar la intervención de dos terapéuticas al mismo tiempo, buscando impacto de dicha sinergia, en pacientes críticamente enfermos siendo aplicable a diferentes unidades de cuidados intensivos.

Se utilizará las maniobras con la finalidad de maximizar el beneficio de mejoría en la oxigenación, disminuyendo riesgos como úlceras por presión, neumonía asociada a la ventilación, días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, y mortalidad.

Al realizar el estudio en pacientes con SDRA severo, todos los pacientes comparten las mismas características de ingreso al estudio validadas por la relación  $PaO_2/FiO_2$ , obteniendo un muestreo heterogéneo, sin presencia de manipulación en la población, con selección de muestreo al azar.

Todo paciente que ingresa a la unidad de cuidados intensivos, ingresa con consentimiento informado en donde autoriza intervenciones terapéuticas descritas en beneficio de su paciente, al ser medidas terapéuticas ya autorizadas por expertos, no se necesitaría de nuevo consentimiento informado.

## Pregunta de Investigación.

¿El uso de óxido nítrico inhalado (ONi) combinado con ventilación mecánica en posición prono en pacientes con Insuficiencia Respiratoria Severa secundaria a Infección por SARS CoV 2 impacta en la mortalidad?

Hipótesis.

Nula: No existe impacto en la mortalidad con el uso de óxido nítrico inhalado (ONi) combinado con ventilación mecánica en posición prono en pacientes con Insuficiencia Respiratoria Severa secundaria a Infección por SARS CoV 2.

Alternativa: Existe impacto en la mortalidad con el uso de óxido nítrico inhalado (ONi) combinado con ventilación mecánica en posición prono en pacientes con Insuficiencia Respiratoria Severa secundaria a Infección por SARS CoV 2.

## Objetivos.

### Primario:

Determinar si existe asociación entre el uso de óxido nítrico inhalado y ventilación mecánica en prono con la mortalidad en pacientes críticamente enfermos con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Severa secundario a Infección por SARS CoV 2.

### Secundario.

Analizar los días de ventilación mecánica.

Analizar los días de estancia en unidad de cuidados intensivos.

Analizar los días requeridos de soporte con óxido nítrico inhalado.

Analizar el incremento en la oxigenación tras el inicio de soporte con óxido nítrico inhalado.

Evaluar el comportamiento de la presión de conducción tras el inicio de soporte con óxido nítrico inhalado.

## Diseño y Metodología del estudio.

Se realizará un estudio de tipo Cohorte Histórica, retrospectivo, descriptivo, comparativo y retrolectivo.

### Población y muestra.

Se analizarán los datos de los expedientes de pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios del Centro Médico ABC con diagnóstico de Insuficiencia respiratoria severa secundaria a infección por SARS CoV 2 que requirieron óxido nítrico inhalado y ventilación mecánica en prono del 01 de abril del 2020 al 31 de diciembre del 2020. Se dividirán en dos grupos.

### Criterios de inclusión.

- Pacientes críticamente enfermos con Insuficiencia respiratoria severa secundaria a infección por SARS CoV 2 que requirieron óxido nítrico inhalado y ventilación mecánica en prono con expediente completo (grupo experimental).
- Pacientes críticamente enfermos con Insuficiencia respiratoria severa secundaria a infección por SARS CoV 2 que requirieron ventilación mecánica en prono con expediente completo (grupo control).

### Criterios de Exclusión.

- Insuficiencia respiratoria leve a moderada secundaria a Infección por SARS CoV 2.
- Soporte ventilatorio no invasivo.
- Pacientes críticamente enfermos con Insuficiencia respiratoria severa secundaria a infección por SARS CoV 2 que no requirieron óxido nítrico inhalado y ventilación mecánica en prono.
- Expediente electrónico incompleto.

### Criterios de eliminación.

- Pacientes trasladados a otro hospital.

### Cálculo de Muestra.

Se estimó un tamaño de muestra (N) de 50 pacientes con un intervalo de confianza del 5% para una población a 1 infinito y una mortalidad global estimada al 7%.

### Estrategias de Recolección de Información.

Tabla de recolección de datos: Anexo 1.

Universo de Trabajo: Pacientes con Infección por SARS CoV 2 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios del Centro Médico ABC.

Población: Pacientes con ARDS Severo secundario a Infección por SARS CoV 2 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios del Centro Médico ABC.

Muestra: Pacientes con ARDS Severo secundario a Infección por SARS CoV 2 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios del Centro Médico ABC, que recibieron óxido nítrico y ventilación mecánica en prono con expediente electrónico completo.

Tiempo: 1 de Abril al 31 de Diciembre del 2020.

Recursos Humanos: Medico residente a la UCI, médico adscrito a la UCI, expediente electrónico del Centro Médico ABC.

Recursos Físicos: Computadora, expediente electronico, hoja recoleccion de datos.

Recursos Financieros: No aplica al ser estudio observacional.

Conflicto de intereses: No existe conflicto de intereses al tratarse de un estudio observacional.

Análisis Estadístico.

Realizaremos estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE).

La estadística inferencial incluye el uso de pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales son la prueba de t de Student para muestras independientes para la comparación entre 2 grupos.

Las variables categóricas serán analizadas con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. La paquetería estadística SPSS v 21.0 IBM.

## Definición Operacional de las Variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	MEDICIÓN	FUENTE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	18-100 años	Expediente	Independiente, cuantitativa, discreta
<b>Sexo</b>	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Masculino y femenino	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>Peso</b>	Medida de referencia corporal de un individuo que se usa como referencia del desarrollo	50kg -130kg	Expediente	Independiente, cuantitativa, discreta
<b>Talla</b>	Medida de referencia corporal de un individuo que se usa como referencia del desarrollo	1.50mts - 1.95mts	Expediente	Independiente, cuantitativa, discreta
<b>IMC</b>	Es la relación entre peso y talla elevado al cuadrado el cual nos aporta una referencia del estado nutricional del paciente,	Bajo peso, normal, sobrepeso y obeso.	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, politómica.
<b>Comorbilidades</b>	Es un término médico, acuñado por AR Feinstein en 1970, y que se refiere a dos conceptos: La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>Obesidad</b>	Es una enfermedad compleja que consiste en tener una cantidad excesiva de grasa corporal	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>Hipertensión</b>	Aumento de la presión arterial sistémica mayor 90/130mmHg	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>Diabetes mellitus</b>	Es una enfermedad que ocurre cuando la glucosa en la sangre, es demasiado alta. Y depende de criterios diagnósticos.	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>SOFA</b>	Es una escala pronóstica que identifica disfunción orgánica múltiple	Punturación de gravedad	Expediente	Independiente Cuantitativa



		expresada en % de mortalidad		
<b>APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation ),</b>	Surge en 1981 como un sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de 34 variables fisiológicas que expresan la intensidad de la enfermedad	Puntuación de gravedad expresada en % de mortalidad	Expediente	Independiente cuantitativa
<b>SAPS II (Simplified Acute Physiologic Score)</b>	Desarrollada en 1993 por Le Gall proporciona estimación de riesgo de muerte sin especificación de diagnóstico primario	Puntuación de gravedad expresada en % de mortalidad	Expediente	Independiente cuantitativa
<b>Presión Meseta</b>	Parámetro de mecánica ventilatoria evaluado como la presión en el sistema respiratorio en ausencia de flujo al hacer pausa inspiratoria.	Números enteros expresado en cmH <sub>2</sub> O	Expediente	Cuantitativa discreta, independiente
<b>Presión de conducción</b>	Parámetro de mecánica ventilatoria evaluado como la diferencia entre la presión meseta y la PEEP	Números enteros expresado en cmH <sub>2</sub> O	Expediente	Cuantitativa discreta, independiente
<b>Distensibilidad estática</b>	Relación entre el volumen corriente y la presión de conducción medida durante pausa inspiratoria.	Números enteros medido en ml/cmH <sub>2</sub> O	Expediente	Cuantitativa discreta, independiente
<b>Días de ventilación mecánica invasiva</b>	Días de uso de Ventilación mecánica invasiva	Días desde el inicio hasta el retiro de la ventilación mecánica invasiva	Expediente	Cuantitativa, independiente
<b>Días de estancia en UCI</b>	Días de estancia hospitalaria en unidad de cuidados intensivos desde el día de su ingreso a hasta egreso ya sea a otra unidad hospitalaria, otro piso, a domicilio o defunción.	Días de estancia en UCI desde ingreso hasta egreso de UCI	Expediente	Cuantitativa, independiente
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	Cantidad de días en unidad hospitalaria desde su ingreso a urgencia u hospitalización hasta día de egreso	Días de estancia hospitalaria	Expediente	Cuantitativa independiente

	hospitalario por mejoría o defunción.			
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inicio de ventilación mecánica.</b>	Índice de oxigenación utilizado como parámetro de respuesta y evolución en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva que se toma el día del inicio de la ventilación mecánica previo a inicio de óxido nítrico y/o pronó. Medido con FiO <sub>2</sub> mayor al 70%	Número enteros sin unidades.  Parámetro considerado para hipoxemia refractaria < 100 mmHg.	Expediente	Cuantitativa discreta, independiente
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inicio de Óxido Nítrico.</b>	Índice de oxigenación utilizado como parámetro de respuesta y evolución en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva que se toma el día del inicio de la ventilación mecánica posterior a inicio de óxido nítrico y pronó. Medido con FiO <sub>2</sub> mayor al 70%	Número enteros sin unidades.  Parámetro considerado para hipoxemia refractaria < 100 mmHg.	Expediente	Cuantitativa discreta, independiente
<b>Presión sistólica de la arteria pulmonar.</b>	Presión sistólica de la arteria pulmonar medida de forma indirecta a través de la velocidad máxima de insuficiencia tricuspídea y la presión en la aurícula derecha mediante ecocardiografía transtorácica.	Números enteros expresados en mmHg.  Parámetro considerado > 20 mmHg	Expediente.	Cuantitativa discreta, independiente.
<b>Muerte</b>	Pacientes fallecidos por cualquier causa	Si o No	Expediente	Cualitativa, dicotómica, nominal

## Resultados.

### Características Demográficas.

Se incluyeron 108 pacientes de los cuales el 81.5% (n=88) fueron hombres y el 18.5% (n=20) mujeres. De la población total el 50% (n=54) recibieron ONi, de estos el 88.9% (n=48) son hombres. La media de edad en el grupo ONi fue de 61.6 años  $\pm$  12.39 vs 57.3 años  $\pm$  14.1 años en el grupo control.

El 42.6% (n=23) fueron hipertensos en grupo ONi Vs 48.1% (n=26) en el grupo control. El 79.6% (n=43) fueron diabéticos en grupo ONi y 24.1% (n=13) en grupo control (p=0.001). Sólo el 1.9% (n=2) de la población total presentó enfermedad renal crónica y en su totalidad fueron en el grupo control. El 13% (n=7) contaban con antecedente de neoplasia oncológica en grupo ONi Vs

5.6% (n=3) en el grupo control. El 33.3% (n=18) del grupo ONi presentó obesidad con una mediana en el IMC de 29.5  $\pm$  5.4 kg/m<sup>2</sup> Vs 42.6% (n=23) con un IMC de 30.5  $\pm$  6.35 en el grupo control.

### Desenlaces.

La mortalidad global fue de 45.3% (n=49) siendo en el grupo ONi del 44.4% (n=24) vs 46.2% (n=25) en el grupo control (RR 1.03, IC 95%, 0.70 – 1.51, p=0.846). Los días de VM en el grupo ONi fueron de 25.4  $\pm$  14.8 y de 13.5  $\pm$  8 días en el grupo control (p=0.001). Los días de estancia en UCI fueron 29.8  $\pm$  21 en el grupo ONi y 18.7  $\pm$  11.3 días en el grupo control (p=0.001).

La media de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso en el grupo ONi fue de 80.4  $\pm$  22.9 y de 102  $\pm$  29 mmHg en el grupo control. La media de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> posterior a la intervención en el grupo ONi fue de 124.2  $\pm$  55.4 y de 231.9  $\pm$  63.9 mmHg en el grupo control. La media del delta de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en el grupo ONi fue de 31.9  $\pm$  15.2 Vs 52.9  $\pm$  16.7 mmHg en el grupo control (P=0.001), murió el 44.4% (n=24) en el grupo ONi y el 46.3% (n=25) en el grupo control con una mortalidad global del 45.4% (n=49) de todos los pacientes ingresados con criterios de hipoxemia grave.

La mediana de presión meseta (Pmes) al ingreso en el grupo ONi fue de 27.5  $\pm$  2.39 y 25.8  $\pm$  2.47 cmH<sub>2</sub>O en el grupo control. Posterior a la intervención la mediana de Pmes en el grupo ONi fue de 26.3  $\pm$  3 y de 24.5  $\pm$  1.9 cmH<sub>2</sub>O en el grupo control. La mediana de presión de conducción (DP) al ingreso en el grupo ONi fue de 17.2  $\pm$  3.9 y de 13.4  $\pm$  2.8 cmH<sub>2</sub>O en el grupo control. Posterior a la intervención la mediana de DP en el grupo ONi fue de 13.1  $\pm$  1.29 y de 12  $\pm$  1.92 cmH<sub>2</sub>O en el grupo control (p=0.001). En el grupo ONi se encontró una reducción de la Pmes en el 64.8% (n=35) vs 68.5% (n=37) en el grupo control posterior a la intervención.

## Tablas y Gráficos.

Tabla 1. Características Demográficas.

	Óxido Nítrico 50% (n=54)	Control 50% (n=54)	Total 100% (n=108)	Significancia Estadística <sup>†</sup>
Hombre	88.9 (44)	74.1 (40)	81.5 (88)	0.048
Mujer	11 (6)	11.1 (6)	18.5 (20)	0.048
Edad (años) *	61.6 ± 12.3	57.3 ± 14.1	59.4 ± 13.4	0.092
Peso (kg) *	85.8 ± 18.1	87.2 ± 21.1	86.2 ± 19.6	0.708
Talla (m)*	1.7 ± 0.08	1.69 ± 0.09	1.78 ± 0.08	0.435
Índice Masa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )*	29.5 ± 5.4	30.5 ± 6.3	30.0 ± 5.6	0.402
Hipertensión <sup>†</sup>	42.6 (23)	48.1 (26)	45.4 (49)	0.562
Diabetes Mellitus 2 <sup>†</sup>	79.6 (43)	24.1 (13)	51.9 (56)	0.001
Cáncer <sup>†</sup>	13 (7)	5.6 (3)	9.3 (10)	0.184
Enfermedad Renal Crónica <sup>†</sup>	0 (0)	3.7 (2)	1.9 (2)	0.495
Obesidad <sup>†</sup>	33 (18)	42.6 (23)	38 (41)	0.321

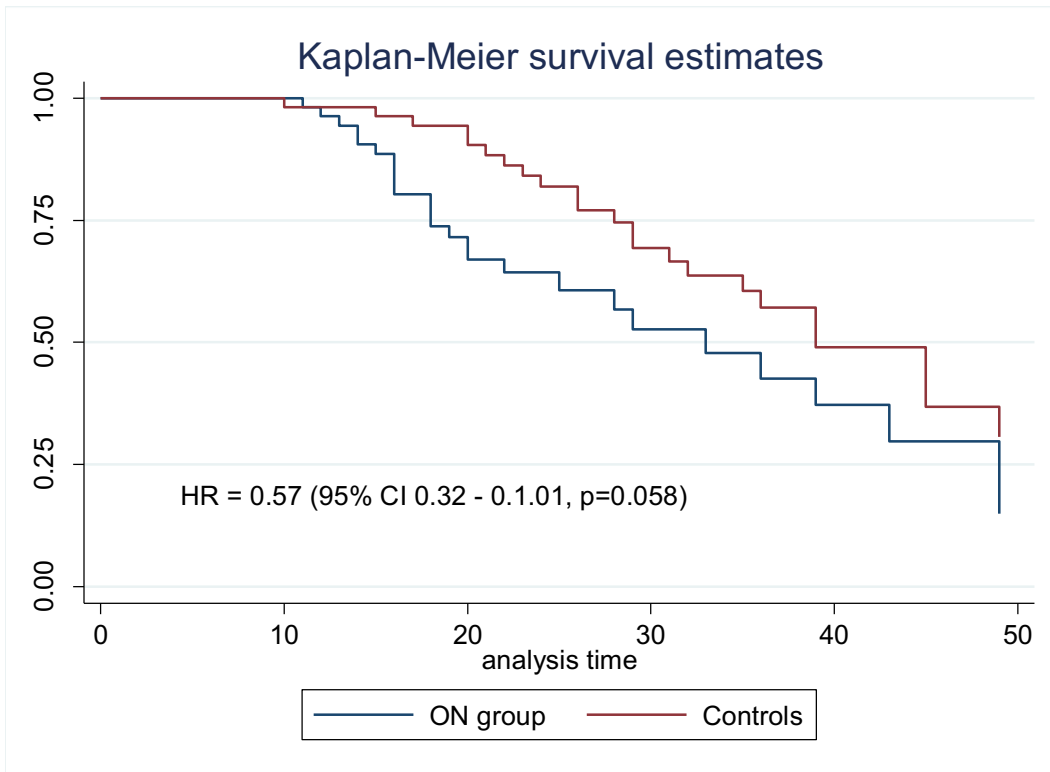
\*Media (DE), †Exacta de Fisher † p=<0.005

Tabla 2. Mortalidad y desenlaces secundarios.

	Óxido Nítrico 50% (n=54)	Control 50% (n=54)	Total 100% (n=108)	Significancia Estadística <sup>†</sup>
Mortalidad (%)*	44.4 (24)	46.2 (25)	45.3 (49)	RR 1.03 (IC 95%, 0.7-1.5) † 0.846
Días VM (días) *	25.4 ± 14.8	13.5 ± 8	19.4 ± 13.2	0.001
Días UCI (días) *	29.8 ± 21	18.7 ± 11.3	24.2 ± 17.7	0.001
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> Ingreso (mmHg) *	80.4 ± 22.9	102 ± 29.3	91.2 ± 28.3	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> Post (mmHg) *	124.2 ± 55.4	231.9 ± 63.9	178 ± 80.4	
Delta PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg) *	31.5 ± 15.2	52.9 ± 16.7	42.6 ± 19.1	0.001
Presión Meseta Ingreso (cmH <sub>2</sub> O) *	27.5 ± 2.3	25.8 ± 2.4	26.6 ± 2.5	
Presión Meseta Posterior (cmH <sub>2</sub> O) *	26.3 ± 3	24.5 ± 1.9	25.4 ± 2.6	
Delta Presión Meseta (cmH <sub>2</sub> O) *	9.2 ± 7.3	8.8 ± 4.9	9 ± 6.1	0.001
Presión Conducción Ingreso (cmH <sub>2</sub> O) *	17.2 ± 3.9	13.4 ± 2.8	15.3 ± 3.9	
Presión Conducción Posterior (cmH <sub>2</sub> O) *	13.1 ± 1.2	12 ± 1.9	12.5 ± 1.7	
Delta Presión Conducción (cmH <sub>2</sub> O) *	±	±	±	0.001

\*Media (DE), † Chi cuadrada † p=<0.005

Grafica 1. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia.



## Discusión.

La mortalidad asociada a la hipoxemia grave refractaria en pacientes que presentan ARDS secundario a la Infección por SARS CoV 2 continúa siendo preocupantemente elevada. Si bien nuestro estudio no demostró un impacto significativo en la mortalidad de esta población en comparación con la registrada en pacientes con estrategias convencionales de rescate (ventilación protectora en prono y bloqueo neuromuscular) si mostró una reducción importante en la mortalidad general en comparación con las cifras reportadas globalmente.

De igual forma permitió identificar a la Diabetes Mellitus como una de las comorbilidades con mayor impacto llegando incluso a asociarse como un factor de riesgo para desarrollar hipoxemia grave refractaria lo cual permitirá establecer estrategias de monitorización más estrechas en esta población. Nuestra población objetivo continuó siendo de forma importante los hombres adultos lo cual permitirá de igual forma plantear la posibilidad de realizar estrategias invasivas más tempranas en dicha población ante la presencia de deterioro ventilatorio incipiente.

De los pacientes sometidos al uso de ONi todos presentaron respuesta clínica favorable (medida acorde a la literatura internacional como el incremento en la oxigenación mayor al 20%) sin embargo, no tuvo un impacto estadísticamente significativo en la mortalidad.

Dentro de la mecánica ventilatoria en ambos grupos no existió una modificación importante tras las maniobras de intervención en la presión meseta, esto quizás relacionado a que en todos los casos la programación ventilatoria siempre se buscó mantenerse dentro de las metas de protección pulmonar. Sin embargo, la presión de conducción la cual es influenciada directamente por la elastancia y distensibilidad individual presentó mejoría significativa tras el inicio de ONi, esto puede deberse a que la mejoría en el intercambio gaseoso permitió realizar ajustes a la programación ventilatoria logrando así mantenerse en metas de protección ventilatoria, específicamente en la presión de conducción, la cual es conocida su impacto en la mortalidad al mantenerse debajo de 15 cmH<sub>2</sub>O, logrando así un beneficio indirecto en la mortalidad general.

Finalmente, consideramos que la mayor duración del soporte ventilatorio así como de la estancia en cuidados intensivos en el grupo de ONi se relaciona de forma importante con el desarrollo de un mayor estado de gravedad de los pacientes previo al inicio del ONi como terapia de rescate, de igual forma se desconoce la influencia de sobreinfección bacteriana o micótica en dicho estado de gravedad en caso de existir.

Nuestro estudio posee múltiples limitaciones: (1) Al tratarse de un estudio retrospectivo y descriptivo donde la decisión del inicio de ONi fue a criterio del médico tratante dependiendo de las características y el juicio clínico en cada caso por lo que no es posible observar de forma directa los efectos de dichas intervenciones con una distribución aleatoria como sería posible en un ensayo clínico aleatorizado. (2) El tamaño de muestra posiblemente interfiera al tratarse de un número reducido de pacientes en los resultados globales. (3) Es posible que los pacientes que recibieron ONi tuvieran un mayor compromiso en la oxigenación producto de complicaciones derivadas de las comorbilidades asociadas o sobreinfección influyendo directamente en el efecto sobre la mortalidad de este grupo.

Nuestro centro hospitalario es una de las pocas sedes en el país que cuenta con la infraestructura física y de personal capacitado para el uso seguro del ONi permitiendo así contar con una amplia y diversa población de estudio. De igual forma, los resultados obtenidos permiten apreciar el efecto del ONi en la mejoría del intercambio gaseoso logrando así optimizar el soporte ventilatorio para permitir alcanzar las metas de protección alveolar, las cuales poseen un efecto directo en la supervivencia de estos pacientes.

## Conclusiones.

El uso de óxido nítrico inhalado en pacientes con hipoxemia grave refractaria durante la evolución del ARDS secundario a infección por SARS CoV 2 no reduce la mortalidad ni logra una mejoría en la oxigenación con significancia estadística.

Sin embargo, su uso permitió la reprogramación del soporte ventilatorio para lograr mantenerse dentro de metas de protección alveolar, particularmente la presión de conducción, variable ampliamente conocida por incrementar la supervivencia en pacientes en los que se mantiene debajo de 15 cmH<sub>2</sub>O.

La mayor duración en la unidad de cuidados intensivos así como del soporte ventilatorio quizás sea influenciada por un mayor estado de gravedad previo al inicio del ONi, complicaciones derivadas de las comorbilidades (Diabetes Mellitus, Obesidad, Neumopatía) así como la posible presencia de fases avanzadas de afección pulmonar.

Consideramos que nuestro estudio permite plantear de forma segura y bajo protocolos establecidos el desarrollo de un ensayo clínico que permita evaluar de forma objetiva las potenciales ventajas terapéuticas asociadas a mecanismos fisiopatológicos específicos del óxido nítrico inhalado en pacientes con hipoxemia grave refractaria secundaria a infección por SARS CoV 2.

## Referencias Bibliográficas.

1. Li Jie et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors and outcomes. *J Med Virol* 2021; 93 (3): 1449-1458.
2. WHO. Coronavirus disease. World Heal Organ [Internet]. 2020; 2019(March):2633.
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;10022:1---8.
4. Ioannidis J et al. Global perspective of COVID-19 epidemiology for a full-cycle pandemic. *European Journal of Clinical Investigation* 2020; 50 (12): e13423.
5. Parra-Bracamonte G et al. Clinical characteristics and risk factors of mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Annals of Epidemiology* 2020; (08): 005.
6. P. Ramirez, M. Gordon, M. Martin-Cerezuela et al. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features. *Medicina Intensiva* 2021; 27-34.
7. Ashbaugh DG et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 2:319-323.
8. Murray JF et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-723.
9. Bernard GR et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (3): 818-824.
10. Ranieri M, Gordon D and The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome . The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307 (23): 2526-2533.
11. Thompson B et al. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2017; 377 (19): 1904-1905.
12. Thille A et al. Chronology of histological lesion in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Res Med* 2013; 1 (5): 395-401.
13. Sweeney B et al. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2016; 388 (10058): 2416-2430.
14. Frank et al. Alveolar macrophages contribute to alveolar barrier dysfunction in ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006 ; 291 (6): 1191-1198.
15. Derwall M. The acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, current clinical practice and emerging therapies. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2018; 12 (12): 1021-1029.
16. Rocco et al. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anestesiol* 2009; 75 (12): 730-740.
17. Lamm et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction is heterogeneously distributed in the prone dog. *Respir Physiol Neurobiol* 2004; 144 (2): 281-294.
18. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46:1099-1102.
19. Dunham-Snary K et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction, from molecular mechanisms to medicine. *Chest* 2017; 151 (1): 181-192.
20. Karmouty-Quintana H et al. Emerging mechanisms of pulmonary vasoconstriction in SARS CoV 2 induced acute respiratory distress syndrome (ARDS) and potential therapeutic targets. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; (21): 8081.
21. Talbot N et al. Two temporal components within the human pulmonary vascular response to approximately 2h of isocapnic hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98: 1125-1139.
22. Vieillard-Baron A et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications and prognosis. *Crit Care Med* 2001; (29): 1551-1555.
23. Jardin F et al. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; (111): 209-217.



24. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GDP, Filho GL, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(6):347-54.
25. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303(9):865-73.
26. Papazian et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019; 9:69.
27. Moerer O, Tonetti T, Quintel M. Rescue therapies for acute respiratory distress syndrome: what to try first? *Curr Opin Crit Care* 2017;23(1):52-59
28. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159–68.
29. Piehl R et al. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1976; 4(1): 13-14.
30. Guerin C et al. PROSEVA Study Group: prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368 (23): 2159-2168.
31. Froese A et al. Gravity, the belly and the diaphragm, you can't ignore physics. *Anesthesiology* 2006; 104 (1): 193-196.
32. Lim C et al. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2001; 27 (3): 477-485.
33. Pelosi et al. Prone positioning improves pulmonary function in obese patients during general anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 83 (3): 578-583.
34. Kaneko K et al. Regional distribution of ventilation and perfusion as a function of body position. *J Appl Physiol* 1966; 21 (3): 767-777.
35. Glenny R et al. Spatial distribution of ventilation and perfusion: mechanisms and regulation. *Compr Physiol* 2011; 1(1): 375-395.
36. Johannigam J et al. Prone positioning for acute respiratory distress syndrome in the surgical intensive care unit: Who, when and how long? *Surgery* 2000; 128 (4): 708-716.
37. Papazian L et al. Is a short trial of prone positioning sufficient to predict the improvement in oxygenation in patients with acute respiratory syndrome? *Intensive Care Med* 2001; 27(6): 1044-1049.
38. Moncada, A. Higgs, The L-arginine-nitric oxide pathway, *N. Engl. J. Med.* 329 (1993) 2002–2012.
39. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2683–95.
40. Wang X, Tanus-Santos JE, Reiter CD, Dejam A, Shiva S, Smith RD, et al. Biological activity of nitric oxide in the plasmatic compartment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(31):11477–82.
41. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD002787.
42. Gerlach H, Keh D, Semmerow A, Busch T, Lewandowski K, Pappert DM, et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):1008–15.
43. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med*. 1998;26(1):15–23.
44. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med*. 1999;25(9):911–9.
45. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1372–80.

46. Park KJ, Lee YJ, Oh YJ, Lee KS, Sheen SS, Hwang SC. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Yonsei Med J.* 2003;44(2):219–26.
47. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K Jr, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(13):1603–9.
48. Lotz C, Muellenbach RM, Meybohm P et al. Effects of inhaled nitric oxide in COVID-19–induced ARDS – Is it worthwhile? *Acta Anaesthesiol Scand* 2020;00:1-4.
49. Weinberger B, Heck DE, Laskin DL, Laskin JD. Nitric oxide in the lung: therapeutic and cellular mechanisms of action. *Pharmacol Ther.* 1999;84(3):401-411.
50. Wen-Xia F et al. Implication of inhaled nitric oxide for the treatment of critically ill COVID-19 patients with pulmonary hypertension. *ESC Heart Failure* 2021; (8): 714-718.
51. Cuthbertson BH, Dellinger P, Dyar OJ, et al. UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs: American-European Consensus Conference on ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 1997;23: 1212-8.
52. 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.
53. Taylor MB, Christian KG, Patel N, Churchwell KB. Methemoglobinemia: Toxicity of inhaled nitric oxide therapy. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:99-101.



