



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Inhaled nitric oxide in adult patients with acute respiratory distress syndrome

Óxido nítrico inhalado en pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo

José Ángel Monsalve-Naharro¹, Esther Domingo-Chiva², Sergio García Castillo³, Pablo Cuesta-Montero¹ and José María Jiménez-Vizúete¹

¹Anesthesiology and Recovery Department. ²Hospital Pharmacy Department. ³Pulmonology Department. Albacete University Hospital Complex. Integrated Healthcare Management Office for Albacete. Calle Hermanos Falcó 37, Albacete. Spain.

Abstract

In some patients, acute respiratory distress syndrome (ARDS) leads to life-threatening refractory hypoxemia developing. Physicians may consider hypoxemic rescue therapies in an attempt to improve oxygenation in these patients while on conventional mechanical ventilation support. Use of inhaled nitric oxide (iNO) in ARDS is one of the most widely-studied pharmacological interventions over the past two decades. Its efficacy was examined in several randomized clinical trials and has undergone meta-analyses. Although iNO treatment was associated with improved oxygenation, researchers unfortunately never demonstrated a concomitant decrease in mortality or any improved outcome. Hence the current evidence suggests that iNO should not be routinely used in patients with ARDS however may be considered as adjunct therapy to tentatively improve oxygenation while other therapies are being considered in patients with severely hypoxemic ARDS.

This review focuses on the therapeutic use of iNO in adult ARDS patients. We set out some recommendations for its use as rescue therapy against refractory hypoxemia.

KEYWORDS

Acute respiratory distress syndrome; Acute lung injury; Hypoxemia; Nitric oxide

Farm Hosp. 2017;41(2):292-312

Resumen

En algunos pacientes, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) provoca el desarrollo de una hipoxemia refractaria que compromete la vida. En este contexto pueden considerarse terapias de rescate en un intento de mejorar la oxigenación mientras los pacientes permanecen en ventilación mecánica. El uso de óxido nítrico inhalado (NOi) en el SDRA ha sido una de las terapias farmacológicas más estudiadas en las últimas dos décadas. Diversos ensayos clínicos y metaanálisis han evaluado su eficacia, y aunque se ha demostrado un aumento en la oxigenación, no se ha podido demostrar un descenso en la mortalidad o una mejora en el pronóstico. La evidencia actual sugiere que aunque el NOi no debe usarse de forma rutinaria en pacientes con SDRA, puede considerarse su uso para mejorar la oxigenación en pacientes severamente hipoxémicos.

Esta revisión examina la aplicación terapéutica del NOi en pacientes adultos con SDRA. Se propone un esquema con diversas recomendaciones para su uso como terapia de rescate frente a la hipoxemia refractaria.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de distrés respiratorio agudo; Lesión pulmonar aguda; Hipoxemia; Óxido nítrico

Farm Hosp. 2017;41(2):292-312

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose_mn@hotmail.com (José Ángel Monsalve Naharro).

Recibido el 3 de abril de 2016; aceptado el 7 de noviembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10533



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:

[Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Introduction

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is defined by acute-onset hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 300 mm Hg) in conjunction with the presence of bilateral pulmonary infiltrates not due to cardiac insufficiency or hydrostatic edema.

This hypoxemia occurs as a result of an alteration in the ventilation/perfusion ratio, due both to alveolar inflammation and alteration of pulmonary vascular reactivity, which sometimes becomes refractory, when persistent respiratory insufficiency is maintained under pneumoprotective measures with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mm Hg or plateau pressure > 30 cm H_2O ¹.

Despite the advances in managing ARDS patients, their mortality rate still continues to be high. Since pneumoprotective ventilation revolutionized the ventilation strategy for ARDS patients, numerous therapies have been studied for correcting the hypoxemia, and although many of these interventions improve arterial oxygenation, unfortunately very few are associated with a benefit relating to survival¹.

Since the role of nitric oxide (NO) in vascular biology was first discovered, its administration in inhaled form was incorporated into the treatment of ARDS due to the belief that selective pulmonary vasodilation in the ventilated alveoli would improve gas exchange and hence the prognosis of these patients. Its efficacy has been evaluated by numerous randomized clinical trials, and it has undergone several meta-analyses, having demonstrated its effect on the transient increase in arterial oxygenation, albeit no clinically-relevant benefit has been demonstrated in prognosis parameters (i.e. survival rate or ventilator-free days). Nevertheless, inhaled nitric oxide (iNO) continues to be used in critical adult ARDS patients, and although its routine use is not recommended, its use as a rescue therapy in patients with severe refractory hypoxemia seems reasonable.

The objective of this review is the clinical evaluation of the role of iNO in ARDS, by setting out the currently-available evidence, the usage-related controversies concerning and the current recommendations for use. A scheme is detailed for its use as a rescue therapy against refractory hypoxemia, which includes aspects such as the indications for administration and withdrawal, dosage and monitoring.

Methodology

A non-systematic search was conducted for articles in the PubMed/MEDLINE base, confined to the English and Spanish languages, without any time limit, using the MeSH terms: "Respiratory Distress Syndrome", "Adult/therapy" and "Nitric Oxide". The articles most relevant with regard to their relationship to the aforesaid topic were selected. A manual search was also conducted in the references of the articles selected.

Nitric oxide biology

NO is nitrogen monoxide, one of the nitrogen oxides in conjunction with nitrogen dioxide (NO_2), nitrogen tetroxide (N_2O_4) and nitrogen protoxide (N_2O), the last of which has anesthetic properties. Under atmospheric conditions, nitric oxide is a gas which is produced in combustion processes and comprises part of air pollution, it having been considered merely a toxic substance until its role in the regulation of animal physiology was discovered. In the human body, it is synthesized in the vascular endothelium from L-arginine amino acid by means of an enzyme called nitric oxide synthase (NOS), of which several types of different cells in the organism in addition to the vascular endothelium has been characterized and identified². It is an unstable molecule with a very short average lifetime (3-5 seconds) and is highly lipophilic, giving it the special ability to pass through membranes. When it is administered via the inhaled route, it passes through the alveolar epithelial cell barrier and into the smooth muscle cells, where it directly stimulates the guanylyl cyclase enzyme, creating cyclic guanosine monophosphate (cGMP), which is the mediator in smooth muscle relaxation and vascular dilation^{2,3}.

In turn, NO spreads through the endothelial cell toward the vessel lumen, where it quite avidly combines with the hemoglobin and is inactivated, forming meta-hemoglobin, which is reduced by the meta-hemoglobin reductase of the erythrocytes⁴. iNO flows solely in the well-ventilated regions of the lung, and this inactivation on spreading to the blood is what makes it possible to cause selective pulmonary vasodilation without causing systemic vasodilation. Another two main reactions stem from the NO reacting with the oxygen in the blood forming the toxic nitrogen dioxide (NO_2) molecule and from the reaction with the plasma proteins to form S-nitrosothiols or thionitrites with vasodilating properties and possible extra-pulmonary effects²⁻⁴.

A modulation of bronchial tone with iNO has also been observed, although even in large doses (80 parts per million (ppm)) the bronchodilating response is less than that of inhaling a standard beta-2 agonist⁵. iNO can also have other pulmonary effects (pro-inflammatory or anti-inflammatory properties) and extra-pulmonary effects, although its clinical relevance must be investigated²⁻⁴.

Inhaled nitric oxide in ARDS

Historic perspective and current evidence

In 1980, it was discovered that stimulating endothelial receptors with acetylcholine triggered the production of a substance which spread to the vascular smooth muscle cells and caused vasodilation, this substance having been termed the endothelium-derived relaxing fac-

tor (EDRF). Some years later, in 1987, this molecule was proven to be NO^{6,7}, the authors of said studies having been the 1998 Nobel Prize for their discoveries of this molecule.

Following the promising results of studies on the use of iNO in animals and later in humans with pulmonary hypertension⁸, its use was broadened to ARDS patients. Rossaint *et al*⁹ were the first to study the effects of iNO in ARDS patients, having found there to be a reduction of the pulmonary arterial pressure and an increase of the oxygenation at doses of 18-36 ppm. Despite the limitations of their study, the findings justified the dissemination of numerous studies for evaluating iNO in ARDS, which were burgeoning in the 1990's, demonstrating that when inhaled in small doses (5-80 ppm), it rapidly caused selective pulmonary vasodilation of the ventilated alveoli, hence entailing an improvement in the pulmonary hypertension and an increase in the arterial oxygenation¹⁰⁻¹². These findings provided renewed encouragement to researchers such as Gerlach *et al.*³¹, who evaluated the response of severe ARDS patients to iNO by means of dose response curves. The results showed an improvement in the oxygenation and reduction in the use of extracorporeal membrane oxygenation in the iNO group, there however having been no differences in the length of time of the mechanical ventilation. Despite the belief that the improvement in the gas exchange would have a bearing on the prognosis of these patients, this encouraged different randomized clinical trials subsequently being conducted¹³⁻²² (Table 1). These studies demonstrated the inhalation of NO in ARDS to tentatively improve the arterial oxygenation, although they failed to confirm an improvement in the survival rate or in the morbidity of critical patients. Different meta-analyses and systematic reviews have also confirmed the increase in oxygenation but nevertheless have not provided evidence of a reduction in the mortality or in the number of ventilator-free days²³⁻³⁰.

Limitations of the available evidence

The increase in oxygenation substantiated with the iNO has not meant an improvement in prognosis in clinically-relevant terms such as the survival rate. Some authors assert that these results obtained in small-scale, low-powered clinical trials may have significant limitations, and their results may serve better for giving rise to rather than confirming hypotheses⁴. In fact, the greatest criticism of these studies is that they do not distinguish between severe and moderate ARDS, in the belief that the greatest benefit is achieved in patients with severe hypoxemia and that this sub-group has been poorly represented in the clinical trials^{32,33}. However, a meta-analysis³⁰ recently examined the effect which iNO has on mortality by sub-groups defined by the degree of severity of the hypoxemia for 9 clinical trials and 1,142 patients, no benefit having been found according to the

severity of the group. The analysis of sub-groups showed that the therapy with iNO does not reduce the mortality in patients with baseline PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mm Hg (RR 1.01 [95% CI, 0.78-1.32]; p = 0.93; n = 329; 6 trials) or those with a baseline PaO₂/FiO₂ > 100 mm Hg (RR 1.12 [95% CI, 0.89-1.42]; p = 0.33; n = 740; 7 trials). Nor was any PaO₂/FiO₂ threshold (increments of 10 mm Hg within 70-200 mm Hg range) identified in which the mortality of the patients treated with iNO was lower than in the controls. One limitation of this study, according to the authors, is that it included solely 329 patients in the severe ARDS sub-group, which limits the statistical power for detecting actual differences in mortality among sub-groups.

Other limitations of these reviews are due to the lack of homogeneity of the patients included in one trial and another, due in part, up to relatively a few years ago, to there being no universal definition of ARDS to improve the coherence between research and clinical practice. Furthermore, there is a lack of homogeneity in the indication and in the treatment, with different methods for administering iNO and differing doses from one trial to another³, which complicates their comparison for drawing any significant conclusions (Table 1). Furthermore, it is currently known that the ventilating strategy employed for managing a patient with acute respiratory insufficiency has a significant bearing on the evolution of the disease, although this finding was discovered after many of these studies had been conducted, in which the patients were ventilated with a tidal volume above the recommended volume of 6 ml kg⁻¹. The slight improvements in oxygenation due to the iNO may be masked by the deleterious effects of a non-protective ventilating strategy used in most trials, which limits neither the tidal volume nor the airway pressure. A protective ventilation within the context of the use of iNO might perhaps have provided more positive results as far as prognosis-related parameters are concerned^{4,34}.

On the other hand, the mortality of ARDS patients is related more to events such as sepsis or multiple-organ dysfunction than to hypoxemia *per se*³⁵. The fact that the improvement in oxygenation substantiated with the use of iNO has not meant an improvement in the mortality rate may be influenced for this reason⁴. Furthermore, most of the treatments researched for ARDS are focused on short-term prognosis parameters, such as mortality. However, the patients who survive ARDS may have long-range pulmonary sequelae, such as obstructive, restrictive disorders and alterations in gas exchange, which may compromise their quality of life. The actual impact which iNO may have on these parameters is unknown³⁶. In 2004, Taylor *et al.*²² evaluated the efficacy of small doses of iNO (5 ppm) in 385 critical patients with moderate/severe lung damage (PaO₂/FiO₂ ≤ 250) from 46 hospitals, finding a transient increase in the PaO₂ without any benefit on the mortality or ventilator-free

Table 1. Characteristics of the main clinical trials on inhaled nitric oxide (iNO) in adult patients with acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Study	Patients/ Centers	Randomized Study	Inclusion Criteria	iNO administration details	Ventilation Strategy
Dellinger et al., 1998 ¹³	177 adults/ 30	Yes	ARDS < 72h, AECC criteria, FIO ₂ ≥ 0.5, PEEP ≥ 8	n = 120 Dose 1.25, 5, 20, 40, 80 ppm, for 28 days or until extubation	Standardized protocol (Pplat <35; PEEP until compliance is optimized)
Michael et al., 1998 ¹⁴	37 adults y 3 children/ 1	Yes	AECC criteria for ARDS, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 150 and FIO ₂ ≥ 0.8 ≥ 12h or ≥ 0.65 ≥ 24h	n = 20 Adjustment every 6h (5, 10, 15, 20 ppm) for 24h, afterward in clinical judgment Average dose 13 ppm.	Ventilating mode unchanged throughout study, similar PEEP for 72 h
Troncy et al., 1998 ¹⁵	30 adults/ 1	Yes	Lung injury score ≥ 2.5	n = 15 Initial adjustment (2.5, 5, 10, 20, 30, 40 ppm every 10 min) and daily adjustment up to oxygenation and PEEP Average dose 5.3 ppm. Average duration 8 days.	Standardized protocol (TV: 10 mL/kg, PaCO ₂ ≤ 35–45, PEEP ≤ 15, PaO ₂ > 85)
Lundin et al., 1999 ¹⁶	180 adults/ 43	Yes	Responding to iNO with infiltrates on radiographs, mechanical ventilation 18-96h, PaO ₂ /FIO ₂ < 165, PEEP >5, Pplat >10	n = 93 1–40 ppm, smaller effective dose Average dose 9 ppm. Average duration 9 days	In clinical judgment. Ventilation controlled by pressure or volume, I:E ratio 1:2 to 2:1
Payen et al., 1999 ¹⁷	203 adults/ 23	Yes	AECC criteria for ARDS, Lung injury score 2-3 after 24h of "treatment optimization"	n = 105 10 ppm, up to oxygenation and PEEP criteria. Median for 5 days	Variable
Cuthbertson et al., 2000 ¹⁸	30 adults/ 1	Yes	Infiltrates on radiographs, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 22 kPa, PEEP ≥ 5, Pplat >10, POAP <18	n = 15 Dose adjustment (0, 2, 10, 40 ppm) up to increase in PaO ₂ /FIO ₂ ≥ 25%. Average dose 10 ppm. Median duration 10.6 days	Standardized protocol
Mehta et al., 2001 ¹⁹	14 adults/ 1	Yes	ARDS ≤ 5 days, bilateral infiltrates on radiographs, PaO ₂ /FIO ₂ < 200, PEEP ≥ 8, PAOP <18	n = 8 Daily adjustment (5, 10, 20 ppm every 30 minutes) for 4 days for higher PaO ₂ /FIO ₂ up to PaO ₂ /FIO ₂ > 200 or FIO ₂ < 0.5. Median dose 5-10 ppm. Average duration 8 days	In clinical judgment
Gerlach et al., 2003 ²⁰	40 adults/ 1	Yes	AECC criteria para ARDS, duration of mechanical ventilation ≥ 48 hours FIO ₂ ≥ 0.6, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 150, PEEP ≥10, PAOP ≤ 18	n = 20 10 ppm, adjustment daily response dose up to start of weaning	Standardized protocol
Park et al., 2003 ²¹	23 adults/ 1	No	AECC criteria for ARDS A prior recruitment maneuver (pressure 30-35 cm H ₂ O for 30 seconds)	n =6 5 ppm, average duration 8.2 days	Standardized protocol (TV 6 mL/kg, FR 20–25, PLAP ≤ 30 cm H ₂ O, PEEP for optimizing PaO ₂ /FIO ₂)
Taylor et al., 2004 ²²	385 adults/ 46	Yes	AECC criteria for ALI modified, duration ≤ 3 days, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 250, bilateral infiltrates on radiographs, PAOP ≤ 18, FIO ₂ 0.5–0.95 con PEEP ≥ 8	n = 192 5 ppm up to oxygenation or PEEP criteria or end of study (28 days)	Standard protocol (optimized PEEP, Ppla ≤ 35)

ALI: Acute Lung Injury. Pplat: Pressure plateau or mean airway pressure. AECC: American European Consensus Conference. POAP: Pulmonary Artery Occlusion Pressure (in cm H₂O). PEEP: Positive End-Expiratory Pressure (in cm H₂O). PaO₂/FIO₂: Ratio of partial pressure arterial oxygen and fraction of inspired oxygen (in mm Hg). TV: Tidal Volume. RR: Respiratory Rate.

days. A later follow-up carried out as part of the original study however showed better values in functional respiratory tests at 6 months among the ARDS patients who had been treated with iNO than those treated with placebo³⁶. Nevertheless, the validity of the study is limited by the loss of follow-up of most of the survivors and the lack of information on smoking. The effects of iNO on long-term pulmonary function of ARDS patients and hence their morbidity and quality of life are still as yet to be determined. Nevertheless, the improvement in oxygenation demonstrated with the use of iNO could suffice in itself to justify iNO being used in some severely hypoxemic ARDS patients³⁴.

Use and current recommendations

Following the burgeoning number of articles published concerning iNO in the mid-1990's, the use of therapy employing iNO began expanding to different disorders such as persistent neonatal pulmonary hypertension, pediatric and adult heart surgery and ARDS³⁴. In fact, at the end of the 1990's, a working group on using iNO in the ICU of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) explored the clinical practice of the use of iNO in the ICU by means of a questionnaire which was answered by 310 physicians from 21 countries³⁷. More than 60% of said physicians reported using iNO therapy (63.2%), the specialists among whom were mainly intensive care specialists, pediatricians and anesthesiologists.

However, in ARDS patients, its clinical and prognosis-related repercussion has not met with the anticipated degree of success. In 2005, a group of experts organized by the EISCM and by the European Society of Cardiothoracic Anesthesiologists set out some recommendations regarding iNO therapy in adults within the perioperative and critical care realm. In the specific case of ARDS, they mention that its routine use cannot be recommended, although its use as a rescue treatment in patients with severe refractory hypoxemia is considered reasonable³². The recent publication of the results of a meta-analysis which seem to reject the belief that the greatest benefit is achieved in patients with severe hypoxemia³⁰ continue fostering the idea of relegating the use of iNO in patients with ARDS to extreme situations^{1,30}.

The treatment indications approved by Spain's Medicines Agency for the use of iNO are the treatment of newborns born with more than 34 weeks of gestation who have hypoxic respiratory insufficiency associated with clinical or echocardiography evidence of pulmonary hypertension, and the treatment of perioperative and postoperative pulmonary hypertension in heart surgery³⁸. There is currently no indication approved for its use in adult ARDS patients, the use thereof hence requiring informed consent (Fig. 2). Despite the foregoing, it continues to be used extensively (off-label indication) as a rescue therapy against refractory hypoxemia. For

example, it was used in over 20% of the patients included in a large-scale clinical trial published in 2010 concerning the use of neuromuscular relaxants in ARDS patients³⁹. Similarly, it was used as a treatment during the 2009 influenza-A (H1N1) virus pandemic in 32% of the patients with refractory hypoxemia prior to the administration of ECMO in Australia and New Zealand⁴⁰ and as rescue therapy in up to 14% of critical patients in Canada⁴¹, although scarcely any use was documented in Spain and some series from Latin America⁴².

Based on the foregoing, inhaled nitric oxide therapy seems reasonable as a medication for compassionate use as an off-label therapy in ARDS patients who present severe refractory hypoxemia.

Combined treatment

iNO improves the ventilation/perfusion ratio in the aerated pulmonary regions, as a result of which the use of recruitment maneuvers to get previously-atelectatic terminal alveoli opened up improves their usefulness with a synergetic effect on the increase of the PaO₂(43) These recruitment maneuvers include the use of appropriate PEEP (positive end-expiratory pressure) (making it possible to turn patients not responding to iNO into responding patients)⁴⁴, ventilation in prone position⁴⁵ and high-frequency ventilation⁴⁶. Although the repercussion of this synergism on the prognosis of ARDS patients has not been evaluated, the importance of the maneuvers affording the possibility of preventing atelectasis is relevant to allowing iNO to improve the gas exchange by means of selective pulmonary vasodilation in the largest possible number of aerated alveoli.

As far as the use of catecholamines is concerned, it has been hypothesized that septic patients may have an inadequate response to iNO due to the influence of the endogenous and exogenous catecholamines on the pulmonary vasculature, although some studies have revealed that the sepsis condition does not modify the response to the iNO in PaO₂/FiO₂¹⁴, and that the effect of the iNO is not influenced by the administration of vasoconstrictors such as noradrenalin⁴⁷.

Dosage

In adults, for the treatment of the pulmonary hypertension associated with heart surgery, the initial dose of iNO recommended on technical data sheet is of 20 ppm of inhaled gas. This dose can be increased up to 40 ppm as a maximum dose if the minimum dose has not caused sufficient clinical effects³⁸. However, in the case of ARDS patients, the dosage is a source of controversy. Within this context, different studies have delved into the response in the oxygenation following the administration of different iNO concentrations. The results differ from one another, such that the response observed (increase in the oxygenation or decrease in the pulmonary arterial

pressure) varies widely with different doses and treatment times evaluated^{11, 20, 31, 48-52}.

The maximum benefit on the oxygenation has been documented with doses of 0.1 – 2 ppm^{48,49}, and with doses of under 20 ppm³¹ or under 40 ppm^{11,50}. On the other hand, a worsening of oxygenation has also been substantiated with doses above 20 ppm⁵² or even 10 ppm^{20,31}. Nor is the relationship between the dose of iNO and the response in the oxygenation (dose response curve) concordant, in contrast to small-scale trials in which both a dose-dependent effect^{48,49} and a non-dose-dependent effect has been described with the improvement in the variable oxygenation^{11,50} or with interpatient differences^{51,52}. Gerlach *et al.*²⁰ found there to be a progressive shifting of the dose-response curve toward the left in ARDS patients who were given iNO continuously for several days. A small percentage of ARDS patients are non-responders to iNO on not increasing the oxygenation relevantly with doses of up to 20 ppm⁵².

Furthermore, the parameter which must be taken into consideration as a favorable response is not made clear in literature, ranging from a 15% reduction in the FiO₂¹⁴, a higher than 10% increase³ or 20% increase¹³ in pO₂ or at least a 20% increase in the PaO₂/FiO₂³³. Nevertheless, taking into account its fast-acting quality, this clinically-significant improvement in the oxygenation must be noticeable within the first hour of the therapy in order to justify continuing its use³³. This lack of concordance in seeking the optimum iNO dosage in ARDS patients is patent in a recently-published meta-analysis evaluating the effect of iNO on in-hospital mortality of severe ARDS patients³⁰. The nine clinical trials analyzed show variability in the doses of iNO used. Four trials used a set dose of 5^{21,22} and 10^{17,20} ppm, one trial randomized patients to different doses (1.25-80 ppm)¹³, the rest of the studies having used smaller doses, thus achieving a response in the oxygenation (average dose of 5.3¹⁵, 9¹⁶, 13¹⁴ or 5-10¹⁹ ppm).

It is therefore complicated to draw any conclusions regarding the ideal dose of iNO in ARDS patients, which should be adjusted daily in each patient³³, the minimum effective dose being administered by means of slow-paced reductions, provide that the systemic arterial oxygenation continues to be appropriate with reach reduction^{32,53}.

Safety

Administering therapeutic doses of iNO seems safe in terms of NO₂ and toxic methemoglobinemia forming. There is no direct evidence of direct iNO toxicity or severe side-effects at clinically-relevant doses²⁷⁻²⁹. Nevertheless, some safety precautions must be taken, and the administering technique must minimize the amount of NO₂ administered to the patient and the environmental exposure to the healthcare workers^{32,49}.

Methemoglobin

In healthy volunteers, inhaling iNO in much larger than therapeutic doses (up to 128 ppm) was not associated with clinically-significant methemoglobinemia levels (over 5%), the elevation of the maximum levels at 3.5 hours after starting the iNO having been substantiated⁵⁴. In critical ARDS patients, methemoglobin levels of higher than 5% can be detected with high concentrations of iNO (40 and 80 ppm), severe methemoglobinemia being extremely rare, which has not been found to be the case with therapeutic doses (< 20 ppm) in Cochrane reviews²⁷⁻²⁹. Using iNO must be avoided in patients with a methemoglobin reductase deficit, it being necessary to monitor the baseline methemoglobinemia and at 4-6 hours after starting the therapy as well as on a daily basis, the dose being lowered in the event of finding a methemoglobinemia < 5%^{32,38,49}. The methemoglobinemia which does not cease to exist after cutting back on or halting the therapy or which is compromising oxygenation can be treated with vitamin C, N-acetylcysteine, tocopherol, methylene blue or exchange transfusion, depending on the clinical situation³⁸.

Nitrogen dioxide (NO₂)

NO oxidizes in the presence of oxygen to form NO₂, a highly toxic gas, levels higher than 2 ppm of which can increase alveolar permeability, and which can cause severe lung damage at levels above 10 ppm³. The NO to NO₂ conversion rate is directly proportional to the NO concentration, to the O₂ concentration and to the length of time NO and O₂ are in contact with one another, it therefore being necessary for iNO to be administered using a continuous or synchronized release system with the inspiratory outlet near the patient's circuit (on the inspiratory limb) and monitored distally from the point of administration^{32,55}. In one clinical trial, an increase was found to exist in the NO₂ concentrations in three patients who had received concentrations higher than 80 ppm over the course of several days' time¹³. Nevertheless, no increased risk of NO₂ formation was found to exist with doses lower than 80 ppm²⁷⁻²⁹.

In long-term treatments, it is recommended to reduce the iNO concentration to 10 ppm or less in order to reduce exposure to the potentially toxic NO₂³². According to the technical data sheet the highest exposure limit (average exposure) to NO on the part of the personnel determined by the labor legislation is of 25 ppm for 8 hours (30 mg m⁻³-1) in most countries, the respective limit for NO₂ being 2-3 ppm (4-6 mg m⁻³-1)³⁸.

Renal insufficiency

Two meta-analyses showed an increased risk of renal dysfunction with the use of iNO^{27,29}. Nevertheless, the authors properly state there not to have been any generally-accepted classification such as RIFLE or AKIN which

INDICATION

- ARDS patients on invasive mechanical ventilation who present severe refractory hypoxemia, when persistent respiratory insufficiency is maintained with a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ or a $\text{Pplat} > 30$ cm H_2O , once the respiratory support has been optimized with a ventilation strategy under pneumoprotective measures and ventilation in prone position.
- May be individualized under certain circumstances in which the patient is at a high risk of death or damage due to hypoxemia despite other available treatments or when other therapeutic alternatives such as ventilation in prone position are contraindicated^{30,32,34}.

INFORMED CONSENT

- An informed consent form will be furnished to the legal representative for the authorization thereof.

ADMINISTRATION

- During the invasive mechanical ventilation process, following its dilution with an oxygen/air mixture using an approved system, which must provide a constant concentration of iNO into the inspiratory limb of the ventilating circuit.
- The therapy must be available both for manual ventilation (i.e. during transport or resuscitation) and for emergency system (electric power supply and backup system)^{32,38,49}.

DOSAGE

- Start at 5 ppm, increasable to 10-20 ppm, adjusting each dose after 10 minutes at least. The maximum dose of 40 ppm shall never to exceed^{32,33,38,49}.
- The positive response (increase in $\text{PaO}_2 > 20\%$) must become patent within the first hour of the therapy. In the event of not finding there to be any improvement despite having increased the dose, its use is not justifiable:
 - o Start at 5 ppm and take arterial blood gas in 30 minutes. Response to 5 ppm:
 - PaO_2 increases $> 20\%$: continue at 5 ppm.
 - PaO_2 increases $< 20\%$: increase to 10-20 ppm and check arterial blood gas in 30 minutes.
- The dose must be adjusted daily, the minimum effective dose which maintains adequate systemic arterial oxygenation being administered. Try a reduction of 5-10 ppm:
 - o Postweaning PaO_2 decreases $< 20\%$ of the preweaning PaO_2 : Maintain dose and wait the time interval for trying to lower to the next value.
 - o Postweaning PaO_2 decreases $> 20\%$ of the preweaning PaO_2 : Increase the iNO dose up to preweaning.
- The iNO dose must be reduced if the methemoglobinemia is $> 5\%$ or the NO_2 is > 1 ppm.

MONITORING

- The continuous monitoring system with alarms for iNO (± 2 ppm of the prescribed dose) and NO_2 (0.5 ppm)^{32,38,49,56}.
 - o If the NO_2 is > 0.5 ppm in the dose interval of < 20 ppm iNO, the administration system must be checked in case it were to be malfunctioning, the NO_2 analyzer must be recalibrated and, if possible, the dose and/or the FiO_2 must be reduced.
 - o If the NO_2 concentration exceeds 1 ppm at any point in time, the iNO dose must be reduced immediately.
- O_2 sat, invasive AT, CF
- Arterial blood gas check at 30 minutes after starting the therapy and every 8-12 hours.
- Maintain methemoglobinemia $< 5\%$ and $\text{NO}_2 < 1$ ppm
- Daily control analysis (platelets, renal function and coagulation times)

WITHDRAWAL

- It shall be attempted to gradually withdraw the iNO treatment once the oxygenation has improved and stabilized. Its final withdrawal must be considered if the patient has a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$ with use of $\text{FiO}_2 < 0.8$.
- From 20 ppm to 5 ppm, reducing by 5-10 ppm (sequence 20-10-5): reduce every 8-12 hours.
 - From 5 ppm to 1 ppm, reducing by 2 ppm (sequence 5-3-1): reduce every 6-8 hours.
 - Maintain for 30 minutes at least at 1 ppm, constantly monitoring O_2 sat, invasive AT, FC and AT to them finally turn off completely.

Figure 1. Proposed scheme of recommendation for the use of inhaled nitric oxide (iNO) in adult patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) with severe refractory hypoxemia.

would have increased the validity of the results, and that this must be interpreted cautiously on the basis of the fact that the result stems from a *post hoc* analysis and it's potentially being biased on publishing as a result of no renal function data having been obtained in some of the trials analyzed.

Coagulopathy

Although alteration of hemorrhaging time with the use of iNO has been documented⁵⁶, as well as an attenuation of platelet aggregation in patients with ARDS (which did not change the bleeding time even with iNO

INFORMED CONSENT FOR THE COMPASSIONATE USE OF INHALED NITRIC OXIDE**What is nitric oxide and what is it used for?**

Nitric oxide is a molecule found in many cells in all mammals that is involved in functions such as in the process of relaxing the blood vessels in the human body. It is a gas and is used for treating newborns that have a lower than normal amount of oxygen in their bloodstream due to a pulmonary insufficiency associated with high arterial pressure in their lungs. It is also used at any age in patients with pulmonary hypertension related to heart surgery.

Why do we want to use inhaled nitric oxide?

When a person inhales, they can improve their blood flow by means of their lungs, which can help to increase the amount of oxygen reaching the blood.

This increase in oxygen is what we are aiming to achieve.

How is inhaled nitric oxide administered?

Inhaled nitric oxide is administered continuously as a gas into the air and oxygen mixture which is supplied to the patient by means of the ventilator during artificial ventilation. This is done by means of a system designed to guarantee the correct amount. The medical personnel on the unit will determine the most suitable dose.

The treatment may last for several days. The minimum effective dose will be sought, however inhaled nitric oxide does not always turn out to be effective, in which case the treatment will be suspended if the desired effect is not being achieved.

What side-effects may be involved?

Just as all other medications, this medication may cause adverse effects, although not everyone experiences these effects. At the doses normally used, it is considered to be a safe drug, no severe side-effects having been reported.

- It may affect the blood's ability to transport oxygen due to the increase in a substance called methemoglobin, which will be monitored by blood tests, and the dose will be lowered if necessary.
- It may react with the oxygen and form nitrogen dioxide, which can cause severe irritation of the respiratory airways. Monitoring is done for nitrogen dioxide and, if higher than normal values are detected, the treatment will be reduced.
- Decrease in the number or aggregation of platelets (components which help to coagulate the blood) or alteration in coagulation.
- Some studies have shown an increased risk of renal insufficiency.
- When the treatment is interrupted suddenly, arterial hypotension, a rise in the pressure in the lungs or a worsening of the oxygenation may occur, so the precaution will be taken of reducing the dose progressively.

AUTHORIZATION

I, Mr./Ms., holding Spanish National I.D. Card No..... fully understand the information provided and **authorize** my being treated with inhaled nitric oxide as an alternative treatment beyond the officially-approved indications.

I, Mr./Ms., holding Spanish National I.D. Card No..... as the **legal representative** of Mr./Ms. fully understand the information provided and **authorize** him/her being treated with inhaled nitric oxide as an alternative treatment beyond the officially-approved indications

Informing member of the medical team:

Physician's signature

Patient / representative's signature

In, on,

REVOCATION

I, Mr./Ms., holding Spanish National I.D. Card No., as the patient/legal representative of Mr./Ms.

Revoke my consent to be treated with inhaled nitric oxide as an alternative treatment beyond the officially-approved indications.

The physician's signature

The patient / representative's signature

In, on,

Figure 2. Proposed informed consent form for compassionate use of inhaled nitric oxide (iNO) in adult patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) with severe refractory hypoxemia.

fractions above 100 ppm)⁵⁷, the data in adult humans is contradictory, no increase in the risk of bleeding or in hemorrhaging events having been found in recent meta-analyses and Cochrane reviews²⁷⁻²⁹.

Rebound phenomenon

Withdrawing iNO suddenly should be avoided³², given that a rebound phenomenon has been found to exist in some patients with acute pulmonary hypertension, hemodynamic collapse and worsening oxygenation⁵⁸, which is due to a reversible inhibition of the endothelial NOS by the iNO³. Withdrawal must therefore be gradual, at least every 12 hours, once the oxygenation has improved and the patient is stable, with a low dose of iNO (5 ppm). The dose should then be progressively reduced to 1 ppm over a period of 6-12 hours, to then be maintained for 30 minutes, continuously monitoring the arterial tension, heart rate and the O₂ sat, to then finally disconnect the system³⁸ (Fig. 1).

Others

Although no interaction studies have been conducted, a clinically-significant interaction with NO donor substances (local anesthetics, nitroprussiate, nitroglycerin, etc.) or with other vasodilators which act through the GMPc or AMPc systems which must be used cautiously cannot be ruled out completely³⁸.

The treatment with iNO can elevate the transpulmonary gradient in certain situations and worsen cardiac insufficiency in situations of left-right blood shunting, it therefore having to be used cautiously in these patients and in those with deteriorated left ventricular function and an elevated baseline pulmonary capillary pressure^{4,32,38}.

Proposed scheme of use

Based on current evidence, the routine use of iNO in adult ARDS patients is not recommended. The use thereof should be considered under certain circumstances in which the patient has a high risk of death or damage due to hypoxemia despite other available treatments^{30,32,34}. The benefit in increasing the oxygenation can provide valuable time necessary for remedying the process which caused the damage in order to optimize the ventilation strategy or establish other treatment modalities such as extracorporeal membrane oxygenation. Furthermore, there are certain patients with severe refractory hypoxemia who could also benefit from an increase in oxygenation by means of treatments such as iNO, in which some therapies which improve the gas exchange (PEEP, prone position) cannot be used as a result of being contraindicated or involving excessive risk (i.e. intracranial hypertension or instability of the cervical spine). The use thereof for this indication, as a rescue therapy against refractory hypoxemia in optimally-ventilated adult ARDS patients requires informed consent (Fig. 2).

Fig. 1 provides a scheme of recommendations for using iNO in ARDS patients with severe refractory hypoxemia which includes aspects such as the indications for administration and withdrawal, dosage and monitoring. The implementation of a protocol for use and withdrawal can reduce the direct costs associated with iNO use⁵⁹.

Prospects of future research

The prospects are not good of finding future clinical trials evaluating iNO therapy in ARDS³⁰. Although numerous pharmacological therapies are currently continuing to be researched for the treatment of ARDS patients, in the case of iNO, in view of the evidence available showing no benefit on parameters such as mortality or duration of mechanical ventilation²³⁻³⁰, its high cost (markedly higher following its approval as a pharmaceutical product and its patenting by the industry)⁶⁰, the possible associated risk of renal dysfunction^{27,29}, the number of patients with severe hypoxemia being small to detect an effective treatment³⁰, and the existence of therapeutic alternatives which have clearly shown clinical benefits such as protective ventilation or ventilation in prone position¹, it is unlikely that future clinical trials will be conducted evaluating iNO dosage and duration strategies in severely hypoxemic patients, if it is not in conjunction with other interventions which have clearly shown a benefit on ARDS^{30,34}.

Conclusions

In ARDS patients, iNO causes on-the-spot pulmonary vasodilation by improving arterial oxygenation, although an improvement in the survival rate or in the morbidity of critical patients has not been demonstrated. Although its routine use cannot be recommended, iNO still continues to be used as a safe option, and its administration is reasonable as a rescue treatment in patients with severe refractory hypoxemia.

Funding

No funding

Acknowledgements

None

Conflicts of interest

No conflict of interest

References

1. Delgado Martín M, Fernández Fernández R. Estrategias frente a la hipoxemia refractaria en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto. *Med Intensiva*. 2013;37(6):423-30.

2. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005; 353(25):2683-95.
3. Puri N, Dellinger RP. Inhaled nitric oxide and inhaled prostacyclin in acute respiratory distress syndrome: what is the evidence? *Crit Care Clin*. 2011;27(3):561-87.
4. Creagh-Brown BC, Griffiths MJ, Evans TW. Bench-to-bedside review: Inhaled nitric oxide therapy in adults. *Crit Care*. 2009;13(3):221.
5. Hogman M, Frostell CG, Hedenstrom H, Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates adult human bronchial tone. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(6 Pt 1):1474-8.
6. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327(6122):524-6.
7. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res*. 1987;61(6):866-79.
8. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet*. 1991;338(8776):1173-4.
9. Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1993;328(6):399-405.
10. Gerlach H, Pappert D, Lewandowski K, Rossaint R, Falke KJ. Long-term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1993;19(8):443-9.
11. Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Roberts JD Jr, Zapol WM. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology*. 1994;80(4):761-70.
12. Young JD, Brampton WJ, Knighton JD, Finfer SR. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure in adults. *Br J Anaesth*. 1994;73(4):499-502.
13. 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.
14. 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.
15. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1483-8.
16. 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.
17. Payen D, Vallet B, Group d'étude du NO dans l'ARDS. Results of the French prospective multicentric randomized double-blind placebo-controlled trial on inhaled nitric oxide (NO) in ARDS [abstract]. *Intensive Care Med* 1999;25(Suppl 1):S166.
18. Cuthbertson BH, Galley HF, Webster NR. Effect of inhaled nitric oxide on key mediators of the inflammatory response in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2000;28(6):1736-41.
19. Mehta S, Simms HH, Levy MM, Hill NS, Schwartz W, Nelson D, et al. Inhaled nitric oxide improves oxygenation acutely but not chronically in acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *J Appl Res Clin Exp Ther* 2001;1(2):73-84.
20. 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.
21. 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.
22. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K Jr, et al; Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(13):1603-9.
23. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2003;97(4):989-98.
24. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002787.
25. Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004477.
26. Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic treatments for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *Treat Respir Med*. 2004;3(5):307-28.
27. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7597):779.
28. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD002787.
29. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anesth Analg*. 2011;112(6):1411-21.
30. Adhikari NK, Dellinger RP, Lundin S, Payen D, Vallet B, Gerlach H, et al. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):404-12.
31. 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(8):499-502.
32. Germann P, Braschi A, Della Rocca G, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med*. 2005;31(8):1029-41.
33. Roch A, Hraiech S, Dizier S, Papazian L. Pharmacological interventions in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):20.
34. Rossaint R, Lewandowski K, Zapol WM. Our paper 20 years later: Inhaled nitric oxide for the acute respiratory distress syndrome-discovery, current understanding, and focussed targets of future applications. *Intensive Care Med*. 2014;40(11):1649-58.
35. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005;128(2):525-32.
36. Dellinger RP, Trzeciak SW, Criner GJ, Zimmerman JL, Taylor RW, Usansky H, et al. Association between inhaled nitric oxide treatment and long-term pulmonary function in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2012;16(2):R36.
37. Beloucif S, Payen D. A European survey of the use of inhaled nitric oxide in the ICU. Working Group on Inhaled NO in the ICU of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1998;24(8):864-77.
38. Ficha técnica de óxido nítrico INOmax 400 ppm mol/mol, gas para inhalación. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.

- rios (AEMPS-CIMA); [citada 30 Noviembre 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000337/WC500032784.pdf
39. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loun-dou A, et al; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular bloc-kers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-16.
 40. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxyge-nation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Mem-brane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888-95.
 41. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Criti-cally ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302(17):1872-9.
 42. Rodríguez A, Socías L, Guerrero JE, Figueira JC, González N, Ma-raví-Poma E, et al; Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave/ Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coro-narias. Gripe A pandémica en una unidad de cuidados intensivos: experiencia en España y Latinoamérica (Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave/Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias). *Med Intensiva*. 2010;34(2):87-94.
 43. Park KJ, Lee YJ, Oh YJ, Lee KS, Sheen SS, Hwang SC. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in pa-tients with acute respiratory distress syndrome. *Yonsei Med J*. 2003;44(2):219-26.
 44. Johannigman JA, Davis K Jr, Campbell RS, Luchette FA, Frame SB, Branson RD. Positive end-expiratory pressure and response to inha-led nitric oxide: changing nonresponders to responders. *Surgery*. 2000;127(4):390-4.
 45. Germann P, Pöschl G, Leitner C, Urak G, Ullrich R, Faryniak B, et al. Additive effect of nitric oxide inhalation on the oxygenation bene-fit of the prone position in the adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1998;89(6):1401-6.
 46. Mehta S, MacDonald R, Hallett DC, Lapinsky SE, Aubin M, Stewart TE. Acute oxygenation response to inhaled nitric oxide when com-bined with high-frequency oscillatory ventilation in adults with acu-te respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2003;31(2):383-9.
 47. Papazian L, Bregeon F, Gaillat F, Kaphan E, Thirion X, Saux P, et al. Does norepinephrine modify the effects of inhaled nitric oxide in septic patients with acute respiratory distress syndrome? *Anesthe-siology*. 1998;89(5):1089-98.
 48. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Stewart TE, Cluzel P, Arthaud M, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose-res-ponse curves. *Intensive Care Med*. 1994;20(5):319-27.
 49. Lu Q, Mourgeon E, Law-Koune JD, Roche S, Vézinet C, Abden-nour L, et al. Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding pa-tients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995;83(5):929-43.
 50. McIntyre RC Jr, Moore FA, Moore EE, Piedalue F, Haenel JS, Fu-llerton DA. Inhaled nitric oxide variably improves oxygenation and pulmonary hypertension in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Trauma*. 1995;39(3):418-25.
 51. Lundin S, Westfelt UN, Stenqvist O, Blomqvist H, Lindh A, Berg-gren L, et al. Response to nitric oxide inhalation in early acute lung injury. *Intensive Care Med*. 1996;22(8):728-34.
 52. Hsu CW, Lee DL, Lin SL, Sun SF, Chang HW. The initial response to inhaled nitric oxide treatment for intensive care unit patients with acute respiratory distress syndrome. *Respiration*. 2008;75(3):288-95.
 53. Cuthbertson BH, Dellinger P, Dyar OJ, Evans TE, Higenbottam T, Latimer R, 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(12):1212-8.
 54. Young JD, Dyar O, Xiong L, Howell S. Methaemoglobin production in normal adults inhaling low concentrations of nitric oxide. *Inten-sive Care Med*. 1994;20(8):581-4.
 55. Francoe M, Troncy E, Blaise G. Inhaled nitric oxide: techni-cal aspects of administration and monitoring. *Crit Care Med*. 1998;26(4):782-96.
 56. Högman M, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G. Bleeding time prolongation and NO inhalation. *Lancet*. 1993;341(8861):1664-5.
 57. Samama CM, Diaby M, Fellahi JL, Mdahfar A, Eyraud D, Arock M, et al. Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995;83(1):56-65.
 58. Christenson J, Lavoie A, O'Connor M, Bhorade S, Pohlman A, Hall JB. The incidence and pathogenesis of cardiopulmonary deterio-ration after abrupt withdrawal of inhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1443-9.
 59. Todd Tzanetos DR, Housley JJ, Barr FE, May WL, Landers CD. Im-plementation of an Inhaled Nitric Oxide Protocol Decreases Direct Cost Associated With Its Use. *Respir Care*. 2015;60(5):644-50.
 60. Pierce CM, Peters MJ, Cohen G, Goldman AP, Petros AJ. Cost of nitric oxide is exorbitant. *BMJ*. 2002;325(7359):336.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se define por un comienzo agudo de hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 300 mm Hg) junto con la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales no debidos a insuficiencia cardia-ca o edema hidrostático. Esta hipoxemia ocurre como resultado de una alteración en la relación ventilación perfusión, tanto por la inflamación alveolar como por la alteración de la reactividad vascular pulmonar, que en ocasiones se convierte en refractaria, cuando se mantie-ne una insuficiencia respiratoria persistente bajo medi-das neumoprotectoras, con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mm Hg o una presión *plateau* > 30 cm H_2O ¹.

A pesar de los avances en el manejo de los pacientes con SDRA, su mortalidad sigue siendo elevada. Desde

que la ventilación de protección pulmonar revolucionara la estrategia ventilatoria de pacientes con SDRA, nume-rosas terapias se han estudiado para corregir la hipoxe-mia, y aunque muchas de estas intervenciones mejoran la oxigenación arterial, desafortunadamente muy pocas se asocian con un beneficio en la supervivencia¹.

Desde el descubrimiento del papel del óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) en la biología vascular, su administra-ción en forma inhalada fue incorporada al tratamiento del SDRA debido a la creencia de que la vasodilatación pulmonar selectiva en los alveolos ventilados mejoraría el intercambio gaseoso y por tanto el pronóstico de los pacientes. Su eficacia ha sido evaluada por numerosos ensayos clínicos aleatorizados y ha sido objeto de varios metaanálisis, habiendo demostrado su efecto en el in-cremento transitorio de la oxigenación arterial, aunque

hasta la fecha no se ha demostrado un beneficio clínicamente relevante en parámetros pronósticos como por ejemplo en la supervivencia o en días libres de ventilación mecánica. No obstante, el óxido nítrico inhalado (NOi) se sigue utilizando en pacientes críticos adultos con SDRA, y aunque su uso rutinario no está recomendado, parece razonable su uso como terapia de rescate en pacientes con hipoxemia refractaria severa.

El objetivo de esta revisión es la evaluación clínica del papel del NOi en el SDRA, exponiendo la evidencia actual disponible, las controversias de su empleo, y las recomendaciones actuales de uso. Se expone un esquema para su empleo como terapia de rescate frente a la hipoxemia refractaria, que incluye aspectos como la indicaciones de administración y retirada, dosificación y monitorización.

Metodología

Se desarrolló una búsqueda no sistemática de artículos en la base PubMed/MEDLINE, limitada a los idiomas inglés y castellano, sin límite de tiempo, utilizando los términos MeSH: "Respiratory Distress Syndrome, Adult/therapy" y "Nitric Oxide". Se seleccionaron los más relevantes por su relación con el tema expuesto. Adicionalmente se realizó una búsqueda manual en las referencias de los artículos seleccionados.

Biología del óxido nítrico

El NO es el monóxido de nitrógeno, uno de los óxidos del nitrógeno, junto con el dióxido de nitrógeno (NO₂), tetróxido de nitrógeno (N₂O₄) y protóxido de nitrógeno (N₂O), este último con propiedades anestésicas. En condiciones atmosféricas es un gas que se produce en los procesos de combustión y forma parte de la contaminación ambiental, y que fue considerado como una mera sustancia tóxica hasta el descubrimiento su papel como regulador de la fisiología animal. En el cuerpo humano el NO es sintetizado en el endotelio vascular a partir del aminoácido L-arginina por medio de una enzima denominada óxido nítrico sintetasa (NOS), de las cuales han sido caracterizadas e identificadas varios tipos en diversas células del organismo además de en el endotelio vascular². Es una molécula inestable con un tiempo de vida media muy corto (3-5 segundos), y muy lipofílica, lo que le confiere especial capacidad para atravesar membranas. Cuando se administra vía inhalatoria, atraviesa la barrera de la célula epitelial alveolar y entra en la célula muscular lisa donde estimula directamente a la enzima guanil ciclasa creando guanosin monofosfato cíclico (GMPc), que es el mediador de la relajación del músculo liso y de la dilatación vascular^{2,3}.

A su vez el NO difunde a través de la célula endotelial hacia la luz del vaso donde se combina con gran afinidad con la hemoglobina y desaparece su acción, formando

metahemoglobina, que es reducida por la metahemoglobina reductasa de los eritrocitos⁴. El NOi fluye sólo en las regiones del pulmón bien ventiladas, y esta inactivación al difundir a la sangre es lo que permite causar una vasodilatación pulmonar selectiva sin causar vasodilatación sistémica. Otras dos reacciones principales derivan de la reacción del NO con el oxígeno en la sangre formando la molécula tóxica dióxido de nitrógeno (NO₂), y de la reacción con las proteínas plasmáticas para formar S-nitrosotioles o tionitritos, con propiedades vasodiladoras y posibles efectos extrapulmonares²⁻⁴.

También se ha observado una modulación del tono bronquial con el NOi, aunque incluso a altas dosis (80 partes por millón (ppm)) la respuesta broncodilatadora es menor que la de la inhalación de un agonista beta-2 estándar⁵. El NOi también puede tener otros efectos pulmonares (propiedades proinflamatorias o antiinflamatorias) y extrapulmonares, aunque su relevancia clínica debe ser investigada²⁻⁴.

Óxido nítrico inhalado en el SDRA

Perspectiva histórica y evidencia actual

En 1980 se descubrió que la estimulación de receptores endoteliales por acetilcolina desencadenaba la producción de una sustancia que difundía a las células del músculo liso vascular y provocaba vasodilatación, sustancia que fue denominada factor relajante derivado del endotelio o *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF). Unos años después, en 1987, se demostró que esta molécula era NO^{6,7}, y los autores de dichos trabajos fueron apremiados en 1998 con el Premio Nobel por sus descubrimientos con esta molécula.

Tras los esperanzadores resultados de estudios sobre el uso de NOi en animales y posteriormente en humanos con hipertensión pulmonar⁸, se extendió su uso a pacientes con SDRA. Rossaint *et al.*⁹ fueron los primeros en estudiar los efectos del NOi en pacientes con SDRA, objetivando una disminución de la presión arterial pulmonar y un aumento de la oxigenación a dosis de 18 y 36 ppm. A pesar de las limitaciones del estudio, sus hallazgos justificaron la difusión de numerosos trabajos para evaluar el NOi en el SDRA, que tuvieron su auge en la década de los 90, demostrando que cuando se inhalaba a bajas dosis (5-80 ppm), rápidamente producía una vasodilatación pulmonar selectiva de los alveolos ventilados, y con ello una mejoría de la hipertensión pulmonar y aumento en la oxigenación arterial¹⁰⁻¹². Estos hallazgos proporcionaron un nuevo impulso a investigadores como Gerlach *et al.*³¹ que evaluaron la respuesta de sujetos con SDRA grave al NOi mediante curvas de dosis respuesta. Los resultados mostraron una mejora de la oxigenación y una reducción en el uso de oxigenación por membrana extracorpórea en el grupo de NOi, aunque sin diferencias en la duración de la ventilación mecánica.

No obstante la creencia de que la mejora del intercambio gaseoso tendría repercusión en el pronóstico de los pacientes fomentó el desarrollo posterior de diversos ensayos clínicos aleatorizados¹³⁻²² (Tabla 1). Estos trabajos demostraron que la inhalación de NO en el SDRA mejora la oxigenación arterial de forma transitoria, aunque fallaron en confirmar una mejora en la supervivencia o en la morbilidad de pacientes críticos. Diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas también han confirmado el incremento en la oxigenación pero no han evidenciado una reducción de la mortalidad o de los días libres de ventilación mecánica²³⁻³⁰.

Limitaciones de la evidencia disponible

El aumento en la oxigenación objetivado con el NOi no se ha traducido en una mejora en el pronóstico en términos clínicamente relevantes como en la supervivencia. Algunos autores afirman que estos resultados obtenidos de ensayos clínicos pequeños de poca potencia pueden tener limitaciones significativas, y sus resultados pueden servir más para generar hipótesis que para confirmarlas⁴. De hecho, la mayor crítica a estos estudios es que no distinguen entre SDRA severo o moderado, bajo la creencia de que el mayor beneficio se obtiene en pacientes con hipoxemia severa, y que este subgrupo ha sido pobremente representado en los ensayos clínicos^{32,33}. Sin embargo, recientemente un metaanálisis³⁰ examinó el efecto del NOi en la mortalidad por subgrupos definidos por la severidad de la hipoxemia sobre 9 ensayos clínicos y 1142 pacientes, sin encontrar beneficio según la severidad del grupo. El análisis de subgrupos mostró que la terapia con NOi no reduce la mortalidad en pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ basal ≤ 100 mm Hg (RR 1.01 [IC 95%, 0.78-1.32]; $p = 0.93$; $n = 329$; 6 ensayos) o aquellos con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ basal > 100 mm Hg (RR 1.12 [IC 95%, 0.89-1.42]; $p = 0.33$; $n = 740$; 7 ensayos). Tampoco se identificó ningún umbral de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (incrementos de 10 mm Hg entre 70 y 200 mm Hg) en el que los pacientes tratados con NOi tuvieron menor mortalidad respecto a los controles. Una limitación de este estudio según los autores es que incluyó sólo 329 pacientes en el subgrupo SDRA severo, lo que limita el poder estadístico para detectar verdaderas diferencias de mortalidad entre subgrupos.

Otras limitaciones de estas revisiones derivan de la falta de homogeneidad de los pacientes incluidos entre los diferentes ensayos, en parte debido a la carencia, hasta hace relativamente pocos años, de una definición universal de SDRA que mejorara la coherencia entre la investigación y la práctica clínica. Además existe una falta de homogeneidad en la indicación y en el tratamiento, con diferentes métodos de administración del NOi y diferentes dosis entre los ensayos³, lo que complica su comparación para la extracción de conclusiones significativas (Tabla 1). Además, en la actualidad se sabe que la estrategia ventilatoria empleada para el manejo

del paciente con insuficiencia respiratoria aguda influye significativamente en la evolución de la enfermedad, si bien este hallazgo se descubrió posteriormente a la realización de muchos de estos estudios, en los que los pacientes fueron ventilados con un volumen tidal por encima del recomendado de 6 ml kg^{-1} . Las pequeñas mejoras en la oxigenación debido al NOi pueden estar enmascaradas por los efectos deletéreos de una estrategia ventilatoria no protectora, usada en la mayoría de los ensayos, y que no limita volumen tidal o presión en vía aérea. Quizás una ventilación protectora en el contexto del uso del NOi hubiera ofrecido unos resultados más positivos en cuanto a parámetros pronósticos^{4,34}.

Por otro lado, la mortalidad de los pacientes con SDRA está más relacionada con eventos como sepsis o disfunción multiorgánica que con la propia hipoxemia³⁵. El hecho de que la mejora en la oxigenación objetivada con el uso del NOi no se haya traducido en una mejora en la mortalidad puede estar influenciada por este motivo⁴. Además la mayoría de los tratamientos investigados para el SDRA se focalizan en parámetros pronósticos a corto plazo como la mortalidad. Sin embargo, los pacientes que sobreviven al SDRA pueden tener secuelas pulmonares a largo plazo como trastornos obstructivos, restrictivos y alteraciones en el intercambio gaseoso, que pueden comprometer su calidad de vida. No está claro el verdadero impacto que puede tener el NOi en estos parámetros³⁶. En 2004, Taylor et al.²² evaluaron la eficacia de bajas dosis de NOi (5 ppm) en 385 pacientes críticos con lesión pulmonar aguda moderada/severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$) de 46 hospitales encontrando un transitorio aumento de la PaO_2 sin beneficio en la mortalidad o días libres de ventilación mecánica. Sin embargo, un seguimiento posterior desarrollado como parte del estudio original, mostró a los 6 meses en los supervivientes del SDRA que habían sido tratados con NOi mejores valores en pruebas funcionales respiratorias que los tratados con placebo³⁶. No obstante, la validez del estudio se limita por la pérdida de seguimiento de la mayoría de los supervivientes y la falta de información acerca del consumo de tabaco. Está por determinar los efectos del NOi en la función pulmonar a largo plazo de pacientes con SDRA, y por tanto en su morbilidad y calidad de vida. No obstante, la mejora en la oxigenación demostrada con el uso del NOi podría justificar por sí misma su empleo en algunos pacientes con SDRA severamente hipoxémicos³⁴.

Uso y recomendaciones actuales

Tras el auge de los numerosos trabajos publicados acerca del NOi a mediados de la década de los 90, comenzó a extenderse la terapia con NOi a diversas patologías como la hipertensión pulmonar persistente neonatal, la cirugía cardíaca infantil y adulta, o el SDRA³⁴. De hecho, a finales de la década de los 90, un grupo de trabajo del NOi en la UCI de la *European Society of*

Tabla 1. Características de los principales ensayos clínicos de óxido nítrico inhalado (NOi) en pacientes adultos con lesión pulmonar aguda (LPA) y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)

Estudio	Pacientes/ Centros	Estudio Aleatorizado	Criterios de inclusión	Detalles de administración del NOi	Estrategia de ventilación
Dellinger et al., 1998 ¹³	177 adultos/ 30	Sí	SDRA < 72h, criterios AECC, FIO ₂ ≥ 0.5, PEEP ≥ 8	n = 120 Dosis 1.25, 5, 20, 40, 80 ppm, durante 28 días o hasta extubación	Protocolo estandarizado (Pplat <35; PEEP hasta optimizar complianza)
Michael et al., 1998 ¹⁴	37 adultos y 3 niños/ 1	Sí	Criterios AECC para SDRA, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 150 y FIO ₂ ≥ 0.8 ≥ 12h o ≥ 0.65 ≥ 24h	n = 20 Titulación cada 6h (5, 10, 15, 20 ppm) durante 24h, después a criterio clínico Dosis media 13 ppm.	Modo ventilatorio sin cambios durante estudio, PEEP similar durante 72h
Troncy et al., 1998 ¹⁵	30 adultos/ 1	Sí	Lung injury score ≥ 2.5	n = 15 Titulación inicial (2.5, 5, 10, 20, 30, 40 ppm cada 10 min) y titulación diaria hasta criterios de oxigenación y PEEP. Dosis media 5.3 ppm. Duración media 8 días.	Protocolo estandarizado (Vt: 10 mL/kg, PaCO ₂ ≤ 35–45, PEEP ≤ 15, PaO ₂ > 85)
Lundin et al., 1999 ¹⁶	180 adultos/ 43	Sí	Respondedores a NOi con infiltrados radiológicos, ventilación mecánica 18- 96h, PaO ₂ /FIO ₂ < 165, PEEP >5, Pplat >10	n = 93 1–40 ppm, menor dosis efectiva Dosis media 9 ppm. Duración media 9 días.	A criterio clínico. Ventilación controlada por presión o volumen, I:E ratio 1:2 a 2:1
Payen et al., 1999 ¹⁷	203 adultos/ 23	Sí	Criterios AECC para SDRA, Lung injury score 2-3 tras 24h de "optimización terapéutica"	n = 105 10 ppm, hasta criterios de oxigenación y PEEP. Mediana duración 5 días.	Variable
Cuthbertson et al., 2000 ¹⁸	30 adultos/ 1	Sí	Infiltrados radiológicos, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 22 kPa, PEEP ≥ 5, Pplat >10, POAP <18	n = 15 Titulación de dosis (0, 2, 10, 40 ppm) hasta incremento de PaO ₂ / FIO ₂ ≥ 25%. Dosis media 10 ppm. Mediana duración 10.6 días.	Protocolo estandarizado
Mehta et al., 2001 ¹⁹	14 adultos/ 1	Sí	SDRA ≤ 5 días, infiltrados radiológicos bilaterales, PaO ₂ /FIO ₂ < 200, PEEP ≥ 8, PAOP <18	n = 8 Titulación diaria (5, 10, 20 ppm cada 30 minutos) durante 4 días para mayor PaO ₂ /FIO ₂ hasta PaO ₂ /FIO ₂ > 200 o FIO ₂ < 0.5. Mediana de dosis 5-10 ppm. Duración media 8 días.	A criterio clínico
Gerlach et al., 2003 ²⁰	40 adultos/ 1	Sí	Criterios AECC para SDRA, duración ventilación mecánica ≥ 48 horas FIO ₂ ≥ 0.6, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 150, PEEP ≥10, PAOP ≤ 18	n = 20 10 ppm, titulación dosis respuesta diaria hasta inicio del destete	Protocolo estandarizado
Park et al., 2003 ²¹	23 adultos/ 1	No	Criterios AECC para SDRA Una maniobra de reclutamiento previa (presión 30–35 cm H ₂ O durante 30 segundos)	n = 6 5 ppm, duración media 8.2 días	Protocolo estándarizado (Vt 6 mL/kg, FR 20–25, PLAP ≤ 30 cm H ₂ O, PEEP para optimizar PaO ₂ /FIO ₂)
Taylor et al., 2004 ²²	385 adultos/ 46	Sí	Criterios AECC para LPA modificados, duración ≤ 3 días, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 250, infiltrados radiológicos bilaterales, PAOP ≤ 18, FIO ₂ 0.5–0.95 con PEEP ≥ 8	n = 192 5 ppm hasta criterios de oxigenación o PEEP o fin del estudio (28 días)	Protocolo estándar (PEEP optimizada, Ppla ≤ 35)

LPA: lesión pulmonar aguda, Pplat: presión *plateau* o presión media en la vía aérea, AECC: American European Consensus Conference, POAP: presión de oclusión de la arteria pulmonar (en cm H₂O), PEEP: presión positiva al final de la espiración (en cm H₂O), PaO₂/FIO₂: ratio presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno (en mm Hg), Vt: volumen tidal, FR: frecuencia respiratoria

Intensive Care Medicine (ESICM) exploraron la práctica clínica del uso de NOi en UCI a través de un cuestionario, que respondieron 310 facultativos de 21 países³⁷. De éstos, más de un 60% declararon usar la terapia con NOi (63.2%), entre cuyos especialistas predominaban intensivistas, pediatras y anestesiólogos.

Sin embargo, en pacientes con SDRA, su repercusión clínica y pronóstica no ha alcanzado el éxito esperado. En 2005 un grupo de expertos organizados por la EISCN y por la Sociedad Europea de anestesiólogos cardiotorácicos establecieron unas recomendaciones acerca de la terapia con NOi en adultos en el ámbito perioperatorio y cuidados críticos. En el caso concreto del SDRA, mencionan que su uso rutinario no puede ser recomendado si bien considera que es razonable su uso como tratamiento de rescate en pacientes con hipoxemia refractaria severa³². La reciente publicación de los resultados de un metaanálisis que parecen desestimar la creencia de que el mayor beneficio se obtiene en pacientes con hipoxemia severa³⁰, continúan fomentando la idea de relegar el uso del NOi en pacientes con SDRA a situaciones extremas^{1,30}.

Las indicaciones terapéuticas aprobadas por la Agencia Española del Medicamento para el uso del NOi son el tratamiento de neonatos de más de 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, y el tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca³⁸. En la actualidad no existe indicación aprobada para su uso en pacientes adultos con SDRA, por lo que su utilización precisa de un consentimiento informado (figura 2). A pesar de ello, se sigue usando de forma extensa (indicación *off-label*) como terapia de rescate frente a la hipoxemia refractaria. Por ejemplo, se usó en más de un 20% de los pacientes incluidos en un gran ensayo clínico publicado en 2010 sobre el uso de relajantes neuromusculares en pacientes con SDRA³⁹. Así mismo, se utilizó como tratamiento durante la pandemia del virus Influenza A (H1N1) de 2009 en el 32% de los pacientes con hipoxemia refractaria antes de la administración del ECMO en Australia y Nueva Zelanda⁴⁰ y como terapia de rescate en hasta 14% de pacientes críticos en Canadá⁴¹, si bien se documentó un escaso uso en España y algunas series de Latinoamérica⁴².

En base a lo anterior, parece razonable la terapia con óxido nítrico inhalado como medicamento de uso compasivo en forma de alternativa terapéutica fuera de indicación habitual, en pacientes con SDRA que presentan una hipoxemia refractaria severa.

Tratamiento combinado

El NOi mejora la relación ventilación perfusión en las regiones pulmonares aireadas, por lo que el uso de maniobras de reclutamiento para conseguir la apertura de unidades alveolares terminales previamente atelectásicas mejora su utilidad con un efecto sinérgico en el incremento de la PaO₂⁴³. Entre estas maniobras de re-

clutamiento se encuentran la utilización de niveles de PEEP (presión positiva al final de la espiración) adecuados (permite convertir los pacientes no respondedores al NOi en respondedores)⁴⁴, la ventilación en posición decúbito prono⁴⁵, y la ventilación de alta frecuencia⁴⁶. Si bien no se ha evaluado la repercusión de este sinergismo en el pronóstico de los pacientes con SDRA, es relevante la importancia de las maniobras que permitan evitar atelectasias para permitir al NOi mejorar el intercambio gaseoso mediante una vasodilatación pulmonar selectiva en el mayor número posible de alveolos aireados.

Con respecto al uso de catecolaminas, se ha hipotetizado que los pacientes sépticos pueden tener una inadecuada respuesta al NOi debido a la influencia de las catecolaminas endógenas y exógenas sobre la vasculatura pulmonar, si bien en algunos estudios se ha puesto de manifiesto que la condición de sepsis no modifica la respuesta del NOi en la PaO₂/FiO₂¹⁴, y que el efecto del NOi no se ve influenciado por la administración de vasopresores como la noradrenalina⁴⁷.

Dosificación

En adultos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a cirugía cardíaca la dosis inicial de NOi recomendada en ficha técnica es de 20 ppm de gas inhalado. Esta dosis puede aumentarse hasta 40 ppm como dosis máxima si la dosis mínima no ha producido suficientes efectos clínicos³⁸. Sin embargo, en el caso de pacientes con SDRA la dosificación es controvertida. En este contexto diversos trabajos han estudiado la respuesta en la oxigenación tras la administración de diferentes concentraciones de NOi. Los resultados contrastan entre sí, de manera que la respuesta observada (aumento de la oxigenación o disminución de la presión arterial pulmonar) varía ampliamente con distintas dosis y tiempos de tratamiento evaluados^{11,20,31,48-52}.

El máximo beneficio en la oxigenación se ha documentado con dosis entre 0.1 a 2 ppm⁴⁸⁻⁴⁹ y con dosis menores de 20 ppm³¹ o menores de 40 ppm^{11,50}. Por otro lado también se ha objetivado un empeoramiento de la oxigenación con dosis por encima de 20 ppm⁵² o incluso de 10 ppm^{20,31}. Tampoco es concordante la relación entre la dosis del NOi y la respuesta en la oxigenación (curva dosis respuesta), que contrasta en pequeños ensayos en los que se ha descrito tanto un efecto dosis dependiente^{48,49}, no dosis dependiente con una mejoría en la oxigenación variable^{11,50}, o con diferencias interindividuales^{51,52}. Gerlach et al.²⁰ objetivaron un desplazamiento progresivo de la curva de dosis-respuesta hacia la izquierda en pacientes con SDRA que recibieron NOi continuamente durante varios días. Un pequeño porcentaje pacientes con SDRA son no respondedores al NOi al no incrementar la oxigenación de forma relevante con dosis de hasta 20 ppm⁵².

Además, no queda claro en la literatura el parámetro que debe considerarse como respuesta favorable, que

varía desde un descenso en la FiO_2 del 15%¹⁴, un aumento de pO_2 superior al 10%³ o al 20%¹³, o un incremento de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de al menos un 20%³³. No obstante, teniendo en cuenta su rápido comienzo de acción, esta mejora clínicamente significativa en la oxigenación debe demostrarse en la primera hora de la terapia para justificar continuar con su uso³³.

Esta falta de concordancia en la búsqueda de la óptima dosificación del NOi en pacientes con SDRA queda patente en un metaanálisis recientemente publicado que evalúa el efecto del NOi en la mortalidad hospitalaria de pacientes con SDRA grave³⁰. Los 9 ensayos clínicos analizados muestran variabilidad de las dosis de NOi utilizadas. Cuatro ensayos usaron una dosis fija de 5^{21,22} y 10^{17,20} ppm, un ensayo randomizó pacientes a diferentes dosis (1.25-80 ppm)¹³, y el resto de trabajos usaron la dosis más baja con la que se lograba una respuesta en la oxigenación (dosis media de 5.3¹⁵, 9¹⁶, 13¹⁴, o 5-10¹⁹ ppm).

Resulta por tanto complicado extraer conclusiones acerca de la dosis ideal de NOi en pacientes con SDRA, que debería titularse diariamente en cada paciente³³, administrándose la dosis mínima eficaz mediante disminuciones lentas siempre que la oxigenación arterial sistémica siga siendo adecuada con cada reducción^{32,53}.

Seguridad

La administración de dosis terapéuticas de NOi parece segura en términos de formación de NO_2 y toxicidad por metahemoglobinemia. No hay evidencia de toxicidad directa por NOi ni de efectos secundarios graves a dosis clínicamente relevantes²⁷⁻²⁹. No obstante, deben tenerse unas precauciones de seguridad, y la técnica de administración debe minimizar la cantidad de NO_2 administrado al paciente y la exposición ambiental a los trabajadores sanitarios^{32,49}.

Metahemoglobina

En voluntarios sanos la inhalación de NOi a dosis muy superiores a las terapéuticas (hasta 128 ppm) no se asoció con niveles de metahemoglobinemia clínicamente significativas (superiores al 5%), objetivándose la elevación de los máximos niveles a las 3-5 horas del comienzo del NOi ⁵⁴. En pacientes críticos con SDRA, pueden detectarse niveles de metahemoglobina superiores al 5% con altas concentraciones de NOi (40 y 80 ppm), siendo extremadamente rara una metahemoglobinemia severa, que no se ha objetivado con dosis terapéuticas (< 20 ppm) en revisiones Cochrane²⁷⁻²⁹. Debe evitarse el uso de NOi en pacientes con déficit de metahemoglobina reductasa, y monitorizarse la metahemoglobinemia basal y a las 4-6 horas del comienzo de la terapia y de forma diaria, disminuyendo la dosis en caso de objetivarse una metahemoglobinemia > 5% (32,38,49). La metahemoglobinemia que no desaparezca tras la reducción o inte-

rrupción de la terapia o que comprometa la oxigenación puede tratarse con vitamina C, N-acetilcisteína, tocoferol, azul de metileno o exanguinotransfusión en función de la situación clínica³⁸.

Dióxido de nitrógeno (NO_2)

NO se oxida en presencia de oxígeno para formar NO_2 , un gas altamente tóxico, cuyos niveles por encima de 2 ppm pueden incrementar la permeabilidad alveolar, y por encima de 10 ppm producir daño pulmonar severo³. La tasa de conversión de NO en NO_2 es directamente proporcional a la concentración del NO , a la concentración del O_2 , y al tiempo de contacto entre NO y O_2 , por lo que la administración de NOi debe realizarse con un sistema de liberación continua o sincronizada con la inspiración, cerca del circuito del paciente (en la rama inspiratoria), y de forma monitorizada distalmente al punto de administración^{32,55}.

En un ensayo clínico se objetivó un aumento de las concentraciones de NO_2 en tres pacientes que habían recibido concentraciones superiores a 80 ppm durante varios días¹³. No obstante, en recientes metaanálisis y revisiones Cochrane no se ha observado riesgo aumentado de formación de NO_2 con dosis por debajo de 80 ppm en recientes metaanálisis y revisiones Cochrane²⁷⁻²⁹.

En tratamientos prolongados se aconseja reducir la concentración de NOi a 10 ppm o menos para reducir la exposición al potencial tóxico NO_2 ³². Según la ficha técnica el límite superior de exposición (exposición media) al NO del personal determinado por la legislación laboral es de 25 ppm durante 8 horas (30 $\text{mg m}^{-3}\cdot\text{h}$) en la mayoría de los países y el límite correspondiente para NO_2 es de 2-3 ppm (4-6 $\text{mg m}^{-3}\cdot\text{h}$)³⁸.

Insuficiencia renal

Dos metaanálisis mostraron un riesgo aumentado de disfunción renal con el uso de NOi ^{27,29}. No obstante los propios autores indican que se carecía de una clasificación uniformemente aceptada como RIFLE o AKIN que hubiera incrementado la validez de los resultados, y que la interpretación debe ser cautelosa en base a que el resultado deriva de una análisis *post hoc* y a que es potencialmente objeto de un sesgo de publicación al no haberse obtenido datos de función renal en algunos de los ensayos analizados.

Coagulopatía

Aunque se ha documentado alteración del tiempo de hemorragia con el uso del NOi ⁵⁶, así como una atenuación de la agregación plaquetaria en pacientes con SDRA (que no cambió el tiempo de sangrado incluso con fracciones de NOi por encima de 100 ppm)⁵⁷, los datos en humanos adultos son contradictorios y no se ha encontrado un aumento del riesgo de sangrado ni de eventos hemorrágicos en recientes metaanálisis y revisiones Cochrane²⁷⁻²⁹.

INDICACIÓN

- Pacientes con SDRA en ventilación mecánica invasiva que presentan una hipoxemia refractaria severa, cuando se mantiene una insuficiencia respiratoria persistente con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ o una $\text{Pplat} > 30$ cm H_2O , una vez que se haya optimizado el soporte respiratorio con una adecuada estrategia ventilatoria bajo medidas neumoprotectoras y ventilación en pronó.
- Podrá individualizarse en determinadas circunstancias en las que el paciente tiene un alto riesgo de muerte o perjuicio por hipoxemia a pesar de otros tratamientos disponibles o cuando otras alternativas terapéuticas como la ventilación en pronó están contraindicadas^{30,32,34}.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

- Se entregará una hoja de consentimiento informado al representante legal para su autorización.

ADMINISTRACIÓN

- Durante la ventilación mecánica invasiva, después de su dilución con una mezcla de oxígeno/aire, utilizando un equipo aprobado, que debe proporcionar una concentración constante de NOi en la rama de inspiración del circuito del ventilador.
- La terapia debe estar disponible tanto para ventilación manual (por ejemplo durante el transporte o una reanimación) como para sistema de emergencia (suministro eléctrico y sistema de reserva)^{32,38,49}.

DOSIFICACIÓN

- Comenzar a 5 ppm, incrementable a 10-20 ppm, ajustando cada dosis después de 10 minutos como mínimo. No se excederá nunca la dosis máxima de 40 ppm^{32,33,38,49}.
- La respuesta favorable (aumento de $\text{PaO}_2 > 20\%$) debe demostrarse dentro de la primera hora de la terapia. En caso de no objetivar mejoría a pesar de haber incrementado la dosis su uso no está justificado:
 - o Inicio a 5 ppm y extraer gasometría arterial en 30 minutos. Respuesta a 5 ppm:
 - PaO_2 aumenta $> 20\%$: continuar a 5 ppm.
 - PaO_2 aumenta $< 20\%$: aumentar a 10-20 ppm y gasometría de control en 30 minutos.
- La dosis debe titularse diariamente, administrando la dosis mínima eficaz que mantiene una adecuada oxigenación arterial sistémica. Intentar un descenso de 5-10 ppm:
 - o PaO_2 postdestete disminuye $< 20\%$ de la PaO_2 predestete: mantener dosis y esperar al intervalo de horas para intentar bajar al siguiente valor.
 - o PaO_2 postdestete disminuye $> 20\%$ de la PaO_2 predestete: incrementar la dosis de NOi hasta predestete.
- Se disminuirá la dosis de NOi si la metahemoglobinemia es $> 5\%$ o el NO_2 es > 1 ppm.

MONITORIZACIÓN

- Sistema de monitorización continuo con alarmas para NOi (± 2 ppm de la dosis prescrita) y NO_2 (0,5 ppm) (32,38,49,56).
 - o Si el NO_2 es $> 0,5$ ppm, en el intervalo de dosis de < 20 ppm de NOi, debe revisarse el sistema de administración por si su funcionamiento fuera defectuoso, debe calibrarse de nuevo el analizador de NO_2 y, si es posible, deben reducirse la dosis y/o la FiO_2 .
 - o Si en cualquier momento, la concentración de NO_2 supera la 1 ppm, deberá reducirse inmediatamente la dosis de NOi.
- SatO_2 , TA invasiva, FC.
- Gasometrías arteriales de control a los 30 minutos del comienzo de la terapia y cada 8-12 horas.
- Mantener metahemoglobinemia $< 5\%$ y $\text{NO}_2 < 1$ ppm.
- Analítica diaria de control (plaquetas, función renal y tiempos de coagulación).

RETIRADA

- Se intentará retirar gradualmente el tratamiento con NOi una vez que la oxigenación haya mejorado y se haya estabilizado. Su retirada definitiva debe considerarse si el paciente presenta una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$ con uso de $\text{FiO}_2 < 0.8$.
- De 20 ppm hasta 5 ppm, descendiendo 5-10 ppm (secuencia 20-10-5): disminuir cada 8-12 horas.
 - De 5 ppm hasta 1 ppm, descendiendo 2 ppm (secuencia 5-3-1): disminuir cada 6-8 horas.
 - Mantener durante 30 minutos al menos a 1 ppm, vigilando continuamente SatO_2 , TA invasiva, FC y TA, para después realizar la desconexión.

Figura 1. Esquema de recomendaciones propuesto para el uso de óxido nítrico inhalado (NOi) en pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) con hipoxemia refractaria severa.

Fenómeno de rebote

Debe evitarse la retirada súbita del NOi³², ya que se han observado en algunos pacientes un fenómeno de rebote con hipertensión pulmonar aguda, colapso hemodinámico y empeoramiento de la oxigenación⁵⁸, que es debido a una inhibición reversible de la NOS endote-

lial por el NOi³. La retirada debe realizarse por tanto de forma gradual, al menos cada 12 horas, una vez que la oxigenación haya mejorado y el paciente esté estable, con una dosis baja de NOi (5 ppm). Posteriormente la dosis debe reducirse progresivamente durante 6-12 horas hasta 1 ppm, que se mantendrá durante 30 minutos vigilando continuamente la tensión arterial, la frecuen-

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL USO COMPASIVO DE ÓXIDO NÍTRICO INHALADO**¿Qué es el óxido nítrico y para qué se usa?**

El óxido nítrico es una molécula presente en muchas células de todos los mamíferos, que interviene entre muchas otras funciones en el proceso de relajación de los vasos sanguíneos del cuerpo humano.

Es un gas, y se usa para el tratamiento de recién nacidos que presentan una disminución del oxígeno en la sangre debido a una insuficiencia pulmonar asociada con una presión arterial elevada en los pulmones. También se usa a cualquier edad en pacientes con hipertensión pulmonar relacionada con cirugía cardíaca.

¿Por qué queremos usar óxido nítrico inhalado?

Cuando se inhala, puede mejorar el flujo sanguíneo a través de los pulmones, lo que puede contribuir a aumentar la cantidad de oxígeno que llega a la sangre.

Este aumento del oxígeno es el objetivo que pretendemos conseguir.

¿Cómo se administra el óxido nítrico inhalado?

El óxido nítrico inhalado se administra de forma continua en forma de gas a la mezcla de aire y oxígeno que se le suministra al paciente por medio del respirador durante la ventilación artificial. Esto se realiza mediante un sistema diseñado que garantice la cantidad correcta. El personal médico de la unidad determinará la dosis más adecuada.

El tratamiento puede prolongarse durante varios días. Se buscará la dosis mínima eficaz, sin embargo el óxido nítrico inhalado no siempre resulta efectivo, por lo que se suspenderá el tratamiento si no se consigue el efecto deseado.

¿Qué efectos secundarios pueden aparecer?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos aunque no todas las personas los sufran. A las dosis comúnmente utilizadas se considera un fármaco seguro y no se han comunicado efectos secundarios graves.

- Puede afectar a la capacidad de transportar oxígeno de la sangre por el aumento de una sustancia llamada metahemoglobina, que se vigilará mediante análisis de sangre y, en caso necesario, se reducirá la dosis.
- Puede reaccionar con el oxígeno y formar dióxido de nitrógeno que puede causar una irritación grave de las vías respiratorias. Se realizará una monitorización del dióxido de nitrógeno y, si detectan valores elevados, se reducirá el tratamiento.
- Disminución en el número o agregación de plaquetas (componentes que ayudan a coagular la sangre) o alteración de la coagulación.
- Algunos estudios han manifestado un aumento del riesgo de insuficiencia renal.
- Cuando se interrumpe repentinamente el tratamiento puede aparecer hipotensión arterial, un aumento de la presión en los pulmones y un empeoramiento en la oxigenación, por lo que se tendrá la precaución de reducir la dosis progresivamente.

AUTORIZACIÓN

D con DNI.....

comprendo la información aportada y **autorizo** ser tratado con óxido nítrico inhalado como alternativa terapéutica fuera de indicación habitual.

D con DNI..... como **representante legal** de D comprendo la información aportada y **autorizo** a que sea tratado con óxido nítrico inhalado como alternativa terapéutica fuera de indicación habitual.

Miembro del equipo médico que informa:

Firma del médico

Firma del paciente / representante

En , a.....de.....de.....

REVOCACIÓN

D con DNI..... como paciente/representante legal de D revoco mi consentimiento para ser tratado con óxido nítrico inhalado como alternativa terapéutica fuera de indicación habitual.

Firma del médico

Firma del paciente / representante

En , a.....de.....de.....

Figura 2. Propuesta de modelo de consentimiento informado para el uso compasivo de óxido nítrico inhalado (NOi) en pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) con hipoxemia refractaria severa.

cia cardiaca y la SatO₂, para después realizar la desconexión³⁸ (Figura 1).

Otros

Aunque no se han llevado a cabo estudios de interacción, no se puede descartar una interacción clínicamente significativa con sustancias donantes de NO (anestésicos locales, nitroprusiato, nitroglicerina, etc.) o con otros vasodilatadores que actúan a través de los sistemas GMPc o AMPc, que deben utilizarse con precaución³⁸.

El tratamiento con NOi puede elevar el gradiente transpulmonar en determinadas situaciones y agravar la insuficiencia cardiaca en situaciones de derivación sanguínea izquierda-derecha, por lo que debe ser utilizado con precaución en estos pacientes y en aquéllos con deterioro de la función ventricular izquierda y una presión capilar pulmonar basal elevada^{4,32,38}.

Esquema propuesto de uso

En base a la evidencia actual, actualmente no se recomienda el uso rutinario del NOi en pacientes adultos con SDRA. Debería considerarse su uso en determinadas circunstancias en las que el paciente tiene un alto riesgo de muerte o perjuicio por hipoxemia a pesar de otros tratamientos disponibles (30,32,34). El beneficio en el aumento de la oxigenación puede proporcionar un valioso tiempo que sea necesario para la resolución del proceso que generó el daño, para optimizar la estrategia ventilatoria o para instaurar otras modalidades de tratamiento como la oxigenación por membrana extracorpórea. Además, existen determinados pacientes con hipoxemia grave refractaria que también podrían beneficiarse de un aumento en la oxigenación mediante tratamientos como el NOi, en los que no se pueden implementar algunas terapias que mejoran el intercambio gaseoso (PEEP, posición prona) por estar contraindicadas o suponer un riesgo excesivo (por ejemplo hipertensión intracraneal o inestabilidad de la columna cervical). Su utilización para esta indicación, como terapia de rescate frente a la hipoxemia refractaria en pacientes adultos con SDRA óptimamente ventilados, precisa de un consentimiento informado (Figura 2).

En la Figura 1 se expone un esquema de recomendaciones para el uso de NOi en pacientes con SDRA con hipoxemia refractaria severa que incluye aspectos como la indicaciones de administración y retirada, dosificación y monitorización. La implementación de un protocolo de uso y retirada puede reducir los costes directos asociados con su empleo⁵⁹.

Perspectiva futura de investigación

Las perspectivas para la búsqueda de futuros ensayos clínicos que evalúen la terapia con NOi en el SDRA no son buenas³⁰. Si bien numerosas terapias farmacológicas se

continúan investigando para el tratamiento de pacientes con SDRA, en el caso del NOi, a tenor de la evidencia disponible con ausencia de beneficio en parámetros como mortalidad o duración de ventilación mecánica²³⁻³⁰, su alto coste (marcadamente incrementado tras su aprobación como producto farmacéutico y su patente por la industria)⁶⁰, posible riesgo asociado de disfunción renal^{27,29}, el pequeño número de pacientes con hipoxemia severa como para detectar un tratamiento efectivo³⁰, y la existencia de alternativas terapéuticas que claramente han demostrado beneficios clínicos como la ventilación protectora o la ventilación en prono¹, es improbable que se desarrollen futuros ensayos clínicos que evalúen estrategias de dosificación y duración del NOi en pacientes severamente hipoxémicos, si no es en conjunción con otras intervenciones que claramente han demostrado beneficio en el SDRA^{30,34}.

Conclusiones

El NOi en pacientes con SDRA causa una inmediata vasodilatación pulmonar selectiva mejorando la oxigenación arterial, aunque no ha demostrado una mejora en la supervivencia o en la morbilidad de pacientes críticos. Si bien su uso rutinario no puede ser recomendado, continúa siendo usado como una opción segura y es razonable su administración como tratamiento de rescate en pacientes con hipoxemia refractaria severa.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos y conflicto de interés

Sin agradecimientos ni conflicto de interés.

Referencias

1. Delgado Martín M, Fernández Fernández R. Estrategias frente a la hipoxemia refractaria en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto. *Med Intensiva*. 2013;37(6):423-30.
2. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005; 353(25):2683-95.
3. Puri N, Dellinger RP. Inhaled nitric oxide and inhaled prostacyclin in acute respiratory distress syndrome: what is the evidence? *Crit Care Clin*. 2011;27(3):561-87.
4. Creagh-Brown BC, Griffiths MJ, Evans TW. Bench-to-bedside review: Inhaled nitric oxide therapy in adults. *Crit Care*. 2009;13(3):221.
5. Hogman M, Frostell CG, Hedenstrom H, Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates adult human bronchial tone. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(6 Pt 1):1474-8.
6. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327(6122):524-6.
7. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res*. 1987;61(6):866-79.

8. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet*. 1991;338(8776):1173-4.
9. Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1993;328(6):399-405.
10. Gerlach H, Pappert D, Lewandowski K, Rossaint R, Falke KJ. Long-term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1993;19(8):443-9.
11. Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Roberts JD Jr, Zapol WM. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology*. 1994;80(4):761-70.
12. Young JD, Brampton WJ, Knighton JD, Finfer SR. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure in adults. *Br J Anaesth*. 1994;73(4):499-502.
13. 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.
14. 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.
15. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1483-8.
16. 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.
17. Payen D, Vallet B, Group d'étude du NO dans l'ARDS. Results of the French prospective multicentric randomized double-blind placebo-controlled trial on inhaled nitric oxide (NO) in ARDS [abstract]. *Intensive Care Med* 1999;25(Suppl 1):S166
18. Cuthbertson BH, Galley HF, Webster NR. Effect of inhaled nitric oxide on key mediators of the inflammatory response in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2000;28(6):1736-41.
19. Mehta S, Simms HH, Levy MM, Hill NS, Schwartz W, Nelson D, et al. Inhaled nitric oxide improves oxygenation acutely but not chronically in acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *J Appl Res Clin Exp Ther* 2001;1(2):73-84
20. 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.
21. 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.
22. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K Jr, et al; Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(13):1603-9.
23. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2003;97(4):989-98.
24. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002787.
25. Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004477.
26. Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic treatments for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *Treat Respir Med*. 2004;3(5):307-28.
27. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7597):779.
28. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD002787.
29. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anesth Analg*. 2011;112(6):1411-21.
30. Adhikari NK, Dellinger RP, Lundin S, Payen D, Vallet B, Gerlach H, et al. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):404-12.
31. 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(8):499-502.
32. Germann P, Braschi A, Della Rocca G, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med*. 2005;31(8):1029-41.
33. Roch A, Hraiech S, Dizier S, Papazian L. Pharmacological interventions in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):20.
34. Rossaint R, Lewandowski K, Zapol WM. Our paper 20 years later: Inhaled nitric oxide for the acute respiratory distress syndrome-discovery, current understanding, and focussed targets of future applications. *Intensive Care Med*. 2014;40(11):1649-58.
35. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005;128(2):525-32.
36. Dellinger RP, Trzeciak SW, Criner GJ, Zimmerman JL, Taylor RW, Usansky H, et al. Association between inhaled nitric oxide treatment and long-term pulmonary function in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2012;16(2):R36.
37. Beloucif S, Payen D. A European survey of the use of inhaled nitric oxide in the ICU. Working Group on Inhaled NO in the ICU of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1998;24(8):864-77.
38. Ficha técnica de óxido nítrico INOmax 400 ppm mol/mol, gas para inhalación. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS-CIMA); [citada 30 Noviembre 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000337/WC500032784.pdf
39. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Lounadou A, et al; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-16.
40. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888-95.
41. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302(17):1872-9.

42. Rodríguez A, Socías L, Guerrero JE, Figueira JC, González N, Maraví-Poma E, et al; Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave/Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Gripe A pandémica en una unidad de cuidados intensivos: experiencia en España y Latinoamérica (Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave/Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias). *Med Intensiva*. 2010;34(2):87-94.
43. 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.
44. Johannigman JA, Davis K Jr, Campbell RS, Luchette FA, Frame SB, Branson RD. Positive end-expiratory pressure and response to inhaled nitric oxide: changing nonresponders to responders. *Surgery*. 2000;127(4):390-4.
45. Germann P, Pöschl G, Leitner C, Urak G, Ullrich R, Faryniak B, et al. Additive effect of nitric oxide inhalation on the oxygenation benefit of the prone position in the adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1998;89(6):1401-6.
46. Mehta S, MacDonald R, Hallett DC, Lapinsky SE, Aubin M, Stewart TE. Acute oxygenation response to inhaled nitric oxide when combined with high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2003;31(2):383-9.
47. Papazian L, Bregeon F, Gaillat F, Kaphan E, Thirion X, Saux P, et al. Does norepinephrine modify the effects of inhaled nitric oxide in septic patients with acute respiratory distress syndrome? *Anesthesiology*. 1998;89(5):1089-98.
48. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Stewart TE, Cluzel P, Arthaud M, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose-response curves. *Intensive Care Med*. 1994;20(5):319-27.
49. Lu Q, Mourgeon E, Law-Koune JD, Roche S, Vézinet C, Abdenour L, et al. Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995;83(5):929-43.
50. McIntyre RC Jr, Moore FA, Moore EE, Piedalue F, Haenel JS, Fullerton DA. Inhaled nitric oxide variably improves oxygenation and pulmonary hypertension in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Trauma*. 1995;39(3):418-25.
51. Lundin S, Westfelt UN, Stenqvist O, Blomqvist H, Lindh A, Berggren L, et al. Response to nitric oxide inhalation in early acute lung injury. *Intensive Care Med*. 1996;22(8):728-34.
52. Hsu CW, Lee DL, Lin SL, Sun SF, Chang HW. The initial response to inhaled nitric oxide treatment for intensive care unit patients with acute respiratory distress syndrome. *Respiration*. 2008;75(3):288-95.
53. Cuthbertson BH, Dellinger P, Dyar OJ, Evans TE, Higenbottam T, Latimer R, 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(12):1212-8.
54. Young JD, Dyar O, Xiong L, Howell S. Methaemoglobin production in normal adults inhaling low concentrations of nitric oxide. *Intensive Care Med*. 1994;20(8):581-4.
55. Francoe M, Troncy E, Blaise G. Inhaled nitric oxide: technical aspects of administration and monitoring. *Crit Care Med*. 1998;26(4):782-96.
56. Högman M, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G. Bleeding time prolongation and NO inhalation. *Lancet*. 1993;341(8861):1664-5.
57. Samama CM, Diaby M, Fellahi JL, Mdhafar A, Eyraud D, Arock M, et al. Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995;83(1):56-65.
58. Christenson J, Lavoie A, O'Connor M, Bhorade S, Pohlman A, Hall JB. The incidence and pathogenesis of cardiopulmonary deterioration after abrupt withdrawal of inhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1443-9.
59. Todd Tzanetos DR, Housley JJ, Barr FE, May WL, Landers CD. Implementation of an Inhaled Nitric Oxide Protocol Decreases Direct Cost Associated With Its Use. *Respir Care*. 2015;60(5):644-50.
60. Pierce CM, Peters MJ, Cohen G, Goldman AP, Petros AJ. Cost of nitric oxide is exorbitant. *BMJ*. 2002;325(7359):336.