

# Tratamientos complementarios: óxido nítrico, posición en prono y surfactante

I. Martos Sánchez, J.L. Vázquez Martínez, E. Otheo de Tejada y P. Ros

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

El tratamiento del fracaso respiratorio hipoxémico se basa fundamentalmente en el aporte de oxígeno y en la utilización de la VM con la estrategia de "protección pulmonar". Gracias a un mejor conocimiento de la fisiopatología de la lesión pulmonar aguda se han desarrollado otras estrategias que pueden modificar la evolución clínica de estos pacientes. Dichos tratamientos complementarios a la VM incluyen la administración de óxido nítrico (NO), surfactante y la VM en posición prono. El NO es un vasodilatador pulmonar selectivo que administrado de forma inhalada mejora la oxigenación en situaciones clínicas como la per-

sistencia de la circulación fetal en el recién nacido, en la hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas o en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La posición en prono mejora la distribución de la ventilación y disminuye el cortocircuito intrapulmonar cuando se aplica de forma precoz en el SDRA. El surfactante ha disminuido de forma dramática la mortalidad de la enfermedad de la membrana hialina en el recién nacido prematuro, aunque en el SDRA no ha tenido resultados tan satisfactorios. Se necesita más experiencia para determinar si la combinación de estos tratamientos mejorarán el pronóstico.

*Correspondencia:* Dra. I. Martos Sánchez.  
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. Colmenar, km 9,100. 28074 Madrid. España.

Recibido en abril de 2003.  
Aceptado para su publicación en abril de 2003.

**Palabras clave:**

*Fracaso respiratorio hipoxémico. Óxido nítrico. Posición en prono. Surfactante. Niños. Síndrome de dificultad respiratoria aguda.*

**COMPLEMENTARY TREATMENTS: NITRIC OXIDE, PRONE POSITIONING AND SURFACTANT**

The management of hypoxic respiratory failure is based on oxygen delivery and ventilatory support with lung-protective ventilation strategies. Better understanding of acute lung injury have led to new therapeutic approaches that can modify the outcome of these patients. These adjunctive oxygenation strategies include inhaled nitric oxide and surfactant delivery, and the use of prone positioning. Nitric oxide is a selective pulmonary vasodilator that, when inhaled, improves oxygenation in clinical situations such as persistent pulmonary hypertension of the newborn, pulmonary hypertension associated with congenital heart disease, and acute respiratory distress syndrome (ARDS). When applied early in ARDS, prone positioning improves distribution of ventilation and reduces the intrapulmonary shunt. The surfactant has dramatically decreased mortality caused by hyaline membrane disease in premature newborns, although the results have been less successful in ARDS. Greater experience is required to determine whether the combination of these treatments will improve the prognosis of these patients.

**Key words:**

*Hypoxemic respiratory failure. Nitric oxide. Prone positioning. Surfactant. Children. Acute respiratory distress syndrome.*

**ÓXIDO NÍTRICO**

Identificado en 1987, el óxido nítrico (NO) es un factor relajante derivado del endotelio. Se forma de la conversión de la L-arginina por la enzima endotelial, calcio dependiente, NO sintetasa, difunde a través de la membrana celular para activar la guanilatociclasa y producir monofosfato de guanosina cíclico (GMPC) que relaja el músculo liso. Es un transmisor transcelular ideal por su pequeño tamaño, naturaleza lipofílica y duración de acción corta. Las fuentes endógenas de producción de NO son las células endoteliales de venas y arterias, las células epiteliales, células inflamatorias, fibroblastos y músculo liso vascular. Otros vasodilatadores como la nitroglicerina y el nitroprusiato actúan liberando NO.

**Material de administración y monitorización<sup>1</sup>**

No existe una técnica estándar y certificada para su uso y los sistemas de medida no están totalmente adaptados a las aplicaciones clínicas.

1. Las botellas para la administración de NO se comercializan desde 1990 y consisten en una mezcla de NO di-

luido con N<sub>2</sub> para aumentar la seguridad y precisión en la administración. Se pueden utilizar otros gases inertes como el argón o el helio. Las botellas oscilan entre 1.000 y 4.000 l con una concentración recomendada entre 100 y 1.000 ppm (225, 450 y 800 ppm son las más usadas habitualmente). Siempre hay que disponer de una reserva suficiente.

2. Se deben utilizar caudalímetros de alta precisión para la administración de NO. Los flujos pueden ser muy variables, dependiendo del tamaño del niño y de la dosis que deseamos administrar.

3. El circuito respiratorio debe tener una pieza en T con una válvula unidireccional a unos 20 cm de la conexión con el tubo endotraqueal para conectar la fuente de NO y otra inmediatamente antes de la conexión al tubo para medir la concentración administrada. En esta toma se coloca un filtro de aire para evitar la humedad al aparato de medición. Se debe cambiar el filtro cada 24 h o antes si es preciso, porque puede interferir con la medición. Existen circuitos comercializados diseñados específicamente para la administración de NO.

4. Los aparatos de medición pueden medir por quimioluminiscencia o electroquímica:

a) *Quimioluminiscencia.* Se basa en la formación de NO<sub>2</sub> al reaccionar el NO con O<sub>3</sub> (ozono). Es una técnica muy sensible y específica, con un tiempo de respuesta de 2 a 60 s; sin embargo, los aparatos necesitan gran cantidad de muestra, son caros, engorrosos, ruidosos y necesitan mucho tiempo para su calibración, dependiendo de la FiO<sub>2</sub> que se administre; además pueden tener interferencias con la humedad y la presión del respirador.

b) *Electroquímicos.* Utilizan una barrera de difusión y tres electrodos para la reacción de NO o NO<sub>2</sub> con una solución de electrolitos ácida o alcalina altamente conductiva y con el O<sub>2</sub> de la muestra de aire. La temperatura, humedad, presión y flujo de aire pueden afectar a la medición, sobre todo con < 1 ppm. Precisan calibración mensual y a veces con mayor frecuencia. La medición se afecta por la presencia de gases anestésicos. Los más utilizados en nuestro país son el Printer NOx (Carburos Metálicos) y el NoxAL (Air-Liquid) (figs. 1 y 2).

La medición debe hacerse de forma continua en la pieza en Y de la conexión de las tubuladuras con el tubo endotraqueal.

5. Sistemas de neutralización: la administración de NO a concentraciones terapéuticas no aumenta los niveles de NO y NO<sub>2</sub> en el ambiente, por lo que no hay riesgo de toxicidad para el personal. A pesar de ello, algunos autores recomiendan sistemas especiales para evacuación de gases o sistemas de neutralización de NO<sub>2</sub> como los filtros de cal sódica, colocados en el asa espiratoria o en la salida de gases del respirador.

## Técnicas de administración

### Durante la ventilación mecánica

1. En la entrada de gases del respirador: consigue una dosificación homogénea y sólo durante la inspiración. Aumenta el tiempo de contacto del NO con el O<sub>2</sub>, por lo que puede aumentar el grado de oxidación (producción de NO<sub>2</sub>). El contacto del NO con las partes internas del respirador puede tener un efecto corrosivo.

#### Métodos:

- a) Mezclador de NO/N<sub>2</sub> que se conecta a la entrada de aire del respirador.
- b) Mezclador de aire/O<sub>2</sub> con NO y conectados a la entrada de baja presión en los respiradores de la serie 900 de Siemens®.
- c) Respiradores con sistema de administración de NO integrados (Servo 300, Siemens®).

2. En el asa inspiratoria de las tubuladuras del respirador: es el método de administración más habitual, tanto en los respiradores neonatales como en los convencionales y en los de alta frecuencia.

a) De forma continua: es la forma de administración más sencilla y con menor tiempo de contacto del NO con O<sub>2</sub>. Para mantener una concentración constante hay que cambiar el flujo cuando se cambia el volumen minuto del respirador. La administración de un flujo continuo durante toda la fase respiratoria produce fluctuaciones de la concentración de NO que no son detectadas por los analizadores electroquímicos (fig. 3).

b) De forma intermitente: mediante aparatos que sincronizan la administración con la fase inspiratoria del ciclo respiratorio (OPTI-NO®, Air-Liquid) (fig. 4). Tiene como ventajas un menor consumo de NO y que consigue una concentración de NO más constante y sólo en la fase inspiratoria, pero su precio es mayor que el de los caudalímetros.

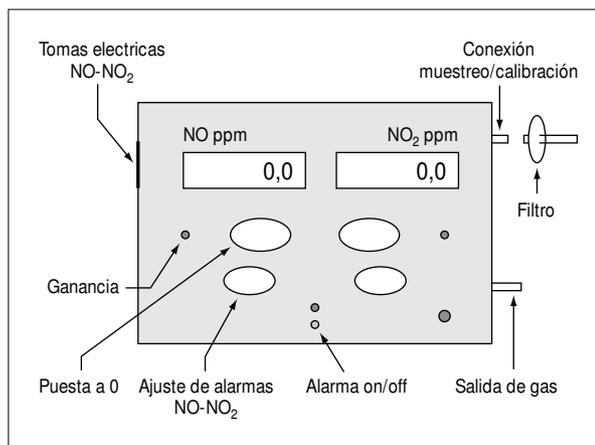


Figura 1. Monitor de NO y NO<sub>2</sub>. NoxAL.

### Durante la ventilación espontánea

Mediante mascarilla o gafas nasales, con un circuito adaptado para administrar y medir la concentración de NO administrada; hay que tener en cuenta que el contacto del NO con el O<sub>2</sub>, en reservorios grandes, puede aumentar la producción de NO<sub>2</sub>.

### Aplicaciones clínicas

El NO alcanza el músculo liso de la vasculatura pulmonar mediante difusión desde los alvéolos bien ventilados, produciendo la relajación de los vasos adyacentes. En el torrente sanguíneo es rápidamente inactivado (formando NO<sub>2</sub> con el O<sub>2</sub> disuelto en la sangre, y uniéndose a la hemoglobina y a la desoxihemoglobina, con la que forma complejos más estables, por lo que su efecto se limita fundamentalmente a la vasculatura pulmonar.

### Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

Primaria o secundaria a la enfermedad de membrana hialina, síndrome de aspiración meconial, infección o

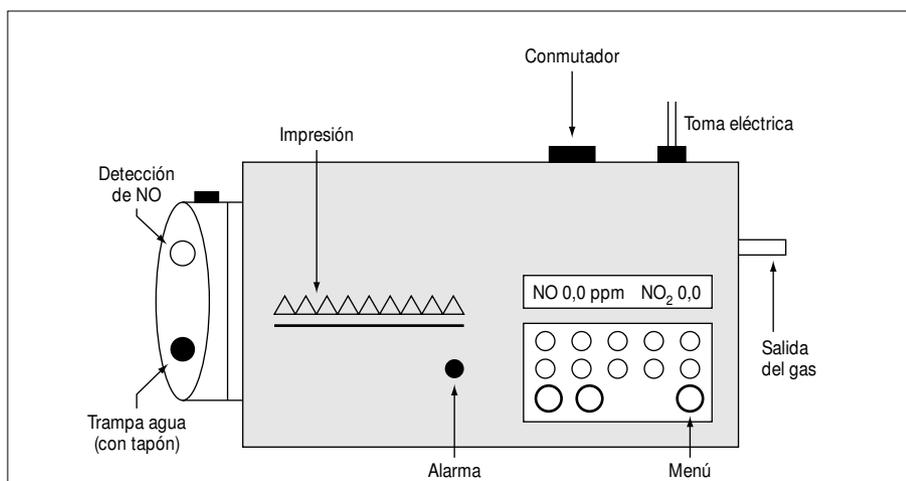


Figura 2. Monitor de NO y NO<sub>2</sub> Printer NOx.

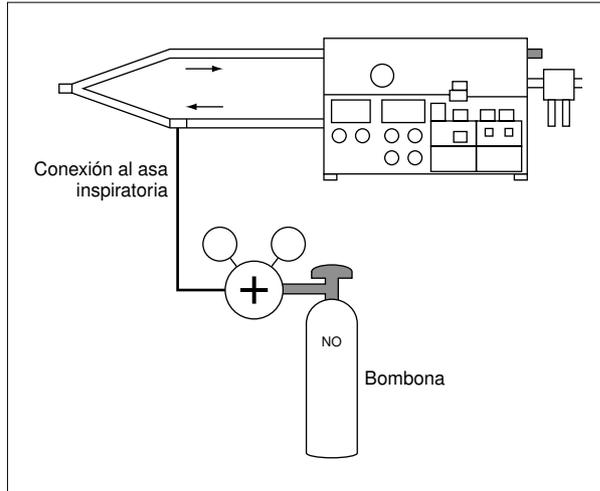


Figura 3. Sistema de administración continua de NO.

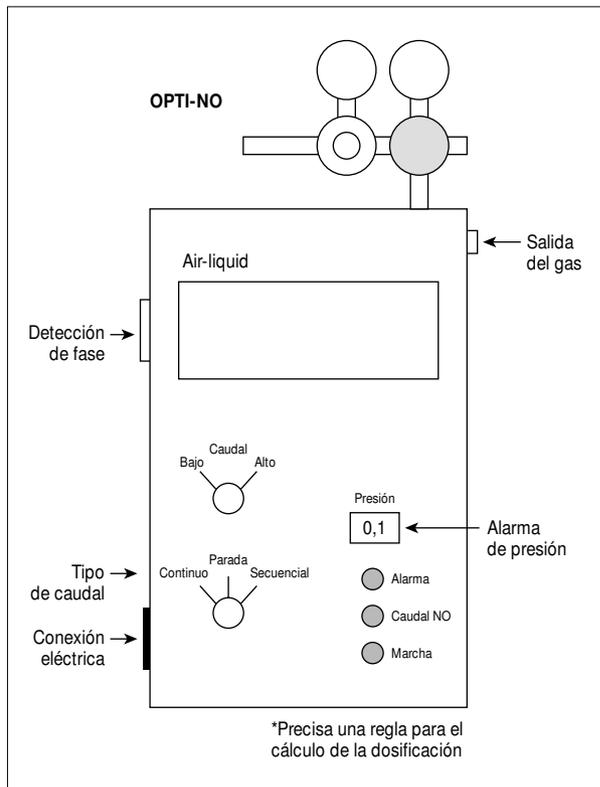


Figura 4. Sistema de administración coordinada con el respirador. OPTI-NO.

hernia diafrágica congénita. El NO mejora la oxigenación y reduce la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en el recién nacido con fracaso respiratorio hipoxémico de más de 34 semanas, excluyendo los pacientes con hernia diafrágica, sin aumento de las secuelas neurológicas ni la incidencia de neumopatía crónica a largo plazo<sup>2-4</sup>. Su falta de efecto sistémico junto con la seguridad en su administración hacen

que sea el vasodilatador de primera elección<sup>5</sup>. Está por determinar si su uso más precoz en el curso de la enfermedad (actualmente  $IO > 25$  y  $PaO_2 < 55$ ) puede mejorar la evolución y también la influencia de otros tratamientos que pueden utilizarse de manera conjunta como la ventilación de alta frecuencia y el surfactante.

### Fallo respiratorio agudo hipoxémico en niños

El NO en el SDRA produce una vasodilatación selectiva, debido a que se distribuye sólo en las áreas ventiladas, con una mejoría de la oxigenación en el 60% de los casos<sup>6-10</sup>. Las diferencias en la respuesta al NO pueden variar considerablemente, tanto de un paciente a otro, como en el mismo paciente en diferentes momentos de la enfermedad, influyendo la administración concomitante de otros fármacos vasoactivos. La administración concomitante de almitrina o de surfactante puede aumentar su efectividad. Su efecto parece transitorio y no ha demostrado una disminución de la mortalidad<sup>11</sup>.

### Cardiopatías congénitas

**Cateterismo cardíaco.** Se utiliza en la evaluación de la reactividad pulmonar, para descartar una hipertensión pulmonar fija en los cortocircuitos izquierda-derecha o en el ventrículo único de cara a la cirugía.

**Postoperatorio de cirugía cardíaca.** Ha demostrado su utilidad para tratar la hipertensión pulmonar secundaria a la circulación extracorpórea o cuando existe disfunción ventricular derecha<sup>12-14</sup>; en el tratamiento de las crisis de hipertensión pulmonar tras la corrección de lesiones de alto flujo (defecto completo del septo auriculoventricular y drenaje venoso pulmonar anómalo total); para disminuir las resistencias pulmonares en las anastomosis cavopulmonares, y en el tratamiento de la disfunción ventricular derecha en el trasplante cardíaco.

**Otras indicaciones.** También se ha utilizado en el postoperatorio del trasplante pulmonar, en el *status asthmaticus*<sup>15</sup> y en la bronquiolitis.

### Dosificación

Los estudios clínicos han utilizado dosis entre 5 y 120 ppm. Un único estudio ha demostrado que en hipertensión pulmonar neonatal no hay diferencia entre 5 y 80 ppm, pero está por determinar la dosis efectiva, que puede ser diferente según la enfermedad. En neonatos > 34 semanas con fallo respiratorio hipóxico se considera adecuada una dosis inicial de 20 ppm<sup>5</sup>. En el SDRA las dosis efectivas son menores que en la hipertensión pulmonar (5 ppm)<sup>9,10</sup>, aunque otros autores consideran que la dosis de máxima respuesta oscila entre 20 y 40 ppm. Concentraciones menores de 20 ppm reducen de forma efectiva la presión pulmonar y aumentan la fracción de eyección del ventrículo derecho (en algunos

pacientes dosis de 250 ppm pueden ser efectivas). No se ha demostrado la existencia de taquifilaxia. La retirada debe ser lenta y progresiva (4-6 h) independientemente de que haya existido o no respuesta clínica, ya que si se hace de forma brusca puede producir una vasoconstricción pulmonar reactiva con hipertensión pulmonar e hipoxemia graves<sup>5,16</sup>.

### Toxicidad y efectos secundarios

1. **Metahemoglobinemia:** depende de la concentración de NO administrada, del nivel de hemoglobina, de la SatO<sub>2</sub> y del nivel de la enzima metahemoglobin reductasa. Es raro que aumente por encima del 3% con concentraciones de NO menores de 40 ppm, incluso en tratamientos prolongados. Debe monitorizarse mediante cooximetría a las 2 h de iniciado el tratamiento y posteriormente cada 6 h durante al menos las primeras 24 h. Las concentraciones menores del 10% no suelen producir repercusión clínica, pero es conveniente disminuir la dosis si supera el 5%. El tratamiento, en caso de metahemoglobinemia grave es el azul de metileno (1 mg/kg/IV) y vitamina C.

2. **NO<sub>2</sub>:** tanto el NO como el NO<sub>2</sub> son tóxicos localmente y produce edema pulmonar grave si se administran en concentraciones altas. La toxicidad fundamental se debe a la formación de NO<sub>2</sub>, por lo que debe monitorizarse de forma continua en el circuito respiratorio. Se consideran seguras concentraciones inferiores a 5 ppm<sup>1,5</sup>.

3. **Formación de peroxinitritos** que pueden producir lesión tisular, especialmente en el pulmón con alteración del surfactante.

4. **Inhibe la agregación y adhesión plaquetarias** y prolonga el tiempo de sangrado (riesgo de sangrado intracraneal en prematuros, especialmente si se administra de forma concomitante con indometacina<sup>5</sup>).

5. **Fenómeno de rebote** al retirarlo tras administración prolongada (duración variable) por supresión del NO endógeno, con riesgo en algunos pacientes de hipoxemia grave y fallo ventricular derecho.

6. **Efecto sobre la respuesta inmunitaria pulmonar:** inhibe la emigración leucocitaria y su función oxidante que podría tener un papel en la mejoría de la oxigenación por un mecanismo antiinflamatorio inicialmente. Si se mantiene durante períodos prolongados (varios días o semanas) podría afectar los mecanismos de defensa del huésped durante la infección.

### POSICIÓN EN PRONO

La posición en prono consigue una mejoría de la oxigenación en un porcentaje importante de pacientes con enfermedad pulmonar hipoxémica. Su mecanismo de acción no se ha determinado totalmente<sup>17</sup>, aunque parece estar relacionado con una distribución más homogénea de la ventilación, reclutando alvéolos de las regiones dor-

sales atelectásicas al limitar la expansión ventral del tórax. Esto conlleva a una relación ventilación/perfusión más uniforme<sup>17-22</sup>. No puede predecirse qué enfermos responderán al tratamiento<sup>21</sup>, pero la respuesta es mayor cuanto más precozmente se inicie<sup>19</sup>. La mayoría de los trabajos que han estudiado la posición en prono son series de casos y sólo existe un estudio aleatorizado y controlado que haya evaluado su efectividad<sup>18</sup>, por lo que aún está por demostrar que su utilización disminuya la morbimortalidad en el SDRA.

### Técnica

Antes del cambio de posición del paciente, deben colocarse los catéteres y drenajes paralelos al eje del cuerpo. Tras una aspiración cuidadosa con O<sub>2</sub> al 100% durante 2 o 3 min se procede al cambio de posición<sup>19</sup>. Se debe colocar con la cabeza en posición lateral, con los codos flexionados o extendidos. Algunos autores recomiendan elevar la pelvis y los hombros con una almohada pequeña o una sábana doblada, para permitir que el abdomen quede suspendido y consideran que este es un factor fundamental para que la postura sea efectiva<sup>20</sup>; debe comprobarse que permite el paso de una mano entre la cama y el abdomen del paciente. Hay que realizar pequeños cambios de posición de 15 a 60° con la misma periodicidad que en supino. La mayoría de los trabajos no emplean la suspensión abdominal, pero está por investigar si puede ser más efectiva.

Debe instituirse de forma precoz (es menos efectiva en la fase fibroproliferativa del SDRA), y mantenerla el máximo tiempo posible al día (salvo períodos de 2-4 h para los cuidados y pruebas complementarias precisas) y durante los días necesarios hasta que mejore la función pulmonar.

### Ventajas

1. **Produce una mejoría de la oxigenación** que oscila entre el 45 y el 90% de los casos y se produce generalmente en las primeras 2 h, aunque puede producirse de forma más tardía. Esto permite disminuir la asistencia respiratoria y por tanto puede reducir la lesión pulmonar inducida por el respirador.

2. **Mejor drenaje de secreciones**<sup>19</sup>.

3. **Reducción del balance positivo** por aumento del gasto urinario sin relación con aumento del gasto cardíaco, probablemente por reducción de la presión abdominal.

4. **Sencilla de realizar** en niños y barata. La simplicidad del método justifica su aplicación en cualquier paciente con SDRA o enfermedad pulmonar hipoxémica de cualquier etiología, aunque no puede recomendarse su uso de forma habitual<sup>20,22</sup>.

### Riesgos y efectos secundarios

Los riesgos potenciales incluyen la extubación accidental (la intubación nasal en los niños puede reducir la in-

cidencia de extubación), pérdida de vías arteriales o venosas centrales o compresión de éstas, pérdida de sondas de alimentación, abrasiones corneales, úlceras de decúbito, edema facial, contracturas de la cadera y de los hombros, lesiones del plexo braquial por tracción y lesión espinal<sup>21</sup>. Cuando existen drenajes pleurales, puede alterarse su funcionamiento y ser necesario colocarlos en otra posición.

### Contraindicaciones

Está contraindicada en las quemaduras extensas o heridas abiertas en la cara ventral del cuerpo o en la cara; fracturas pélvicas, fístulas broncopleurales, aumento de la presión intracraneal, arritmias cardíacas graves o hipotensión. La obesidad, la ascitis o la existencia de un catéter de diálisis peritoneal no la contraindica<sup>19</sup>.

### SURFACTANTE

Es una mezcla compleja de fosfolípidos (80%), lípidos neutros (8%) y unas proteínas (12%) únicas del surfactante (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D), que tapiza la interfase gas-líquido alveolar, estabilizando el alvéolo al disminuir la tensión superficial, fundamentalmente en los volúmenes alveolares pequeños. Además, tiene un papel importante en los mecanismos de defensa pulmonares y en la inmunomodulación<sup>23</sup>.

### Tipos de surfactante

1. *Surfactantes sintéticos lipídicos*. Exosurf® (surfactante sintético con hexadecanol y tiloxapol) (difusores y emulsificantes). Concentración: 81 mg/ml de fosfolípidos. No contiene proteínas. Pumactant®<sup>23</sup>.

2. Surfactantes sintéticos con lípidos y proteínas del surfactante (fragmento SP-B + lípidos, surfactante KL<sub>4</sub> [Surfaxin®], RSP-C + lípidos [Venticute®]: contienen apo-proteínas de surfactante y son muy resistentes a la inactivación, pero no están disponibles en la práctica clínica en el momento actual.

3. *Surfactantes naturales*. Contienen fosfolípidos, lípidos neutros, ácidos grasos y proteínas SP-B y SP-C. Tienen mayor resistencia a la inactivación, pero existe el riesgo de transmisión de enfermedades, presencia de algunos constituyentes no deseados y posibilidad de alteraciones inmunológicas. Survanta®: surfactante natural bovino. Concentración de 25 mg/ml de fosfolípidos. Curosurf®: surfactante natural porcino. Concentración 80 mg/ml de fosfolípidos.

### Administración

#### Recién nacidos

Administración de 1 o 2 dosis hasta un máximo de 4, de 25-200 mg de fosfolípidos por kilogramo de peso. Se puede repetir una vez pasadas un mínimo de 6 h, si se

precisa una FiO<sub>2</sub> mayor del 40%. Se administra en bolo intratraqueal, bien por el conducto incluido en la pared del tubo (tubos de doble luz) o directamente a través del tubo endotraqueal, con o sin un catéter introducido en el tubo<sup>23,24</sup>.

#### Niños y adultos

La administración ha sido muy variable tanto en el tipo de surfactante (natural o sintético), como en la dosis administrada (< 20 a 300 mg/kg), y el método de administración (instilación intratraqueal única, aerosolizado durante 5 días, mediante broncoscopio)<sup>25,26</sup>. La administración intratraqueal puede realizarse mediante una sonda que debe quedar en la punta del tubo y con cambios posturales (lateralización) a ambos lados para repartir la dosis en ambos pulmones, seguido de un minuto de hiperventilación manual.

#### Efectos secundarios

1. Los efectos secundarios descritos tras su administración son la bradicardia e hipoxemia transitorias, y la obstrucción del tubo endotraqueal por el surfactante.

2. En prematuros puede haber un ligero incremento en la incidencia de hemorragia intracraneal, pero las hemorragias grado III-IV no aumentan. Se ha descrito también un aumento de la incidencia de apneas de la prematuridad con el uso de surfactante sintético.

### Indicaciones

#### Recién nacidos

*Enfermedad de la membrana hialina*. En recién nacidos prematuros que requieren VM la administración de surfactante ha disminuido la mortalidad en un 50%. La administración profiláctica o en fases precoces de la enfermedad disminuye la necesidad de ventilación mecánica, que es el factor fundamental en el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica<sup>27,28</sup>. Tanto el surfactante sintético como el natural son efectivos, aunque los estudios comparativos han demostrado una mejoría más precoz de la asistencia respiratoria, menor incidencia de neumotórax y menor mortalidad con el surfactante natural. La administración debe ser precoz en el curso de la enfermedad (menos de 2 h de vida cuando se inicia la ventilación mecánica) para conseguir los beneficios del tratamiento en cuanto a la reducción de neumotórax, enfisema intersticial, enfermedad pulmonar crónica y mortalidad neonatal, evitando el riesgo de sobretratar, que puede aparecer si se utiliza como profilaxis<sup>29</sup>.

*Síndrome de aspiración meconial*. La administración de surfactante mejora la gravedad de la enfermedad respiratoria y disminuye el número de niños con fallo respiratorio progresivo que requieren ECMO<sup>30</sup>.

## Niños y adultos

**Enfermedad pulmonar hipoxémica SDR.** En el SDR el surfactante se altera por varios mecanismos: inhibición del surfactante por las proteínas que entran en el alvéolo como consecuencia del aumento de la permeabilidad; alteración de las proteínas SP-A y SP-B por proteasas y radicales-oxígeno (mediadores inflamatorios), lesión directa de los neumocitos tipo II, con disminución de su síntesis; disminución del contenido de agregados grandes que son más activos. Además, la VM afecta a la homeostasia y composición del surfactante (colapso/reaireación repetidos). Existen evidencias de que las anomalías del surfactante en el SDR contribuyen a la fisiopatología de la enfermedad y la administración de surfactante ha sido efectiva en algunos estudios; sin embargo, en el SDR, a diferencia de la enfermedad de la membrana hialina, en el alvéolo existen gran cantidad de sustancias (proteínas, mediadores inflamatorios) que inhiben la actividad del surfactante administrado. La adicción de polímeros o dextranos puede disminuir esta inactivación y mejorar la eficacia. Aunque algunos estudios de casos clínicos han demostrado que el surfactante mejora la oxigenación en un porcentaje variable de niños<sup>24,31</sup> y adultos con patología pulmonar hipoxémica, en los estudios aleatorizados realizados en adultos los resultados no han sido concluyentes<sup>25</sup>. Está por determinar la dosificación adecuada, forma de administración, momento de la misma y cuál es el preparado más adecuado, antes de poder determinar cuál es su papel en la clínica<sup>27,29,30</sup>.

**En modelos de infección respiratoria.** En estos modelos los resultados son controvertidos, ya que el surfactante puede ser tanto bacteriostático como nutriente de las bacterias y esto depende tanto del germen como de la concentración y del tipo de surfactante<sup>23</sup> por lo que hay que delimitar las indicaciones en caso de infección pulmonar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Francoe M, Troncy E, Blaise G. Inhaled nitric oxide. Technical aspects of administration and monitoring. *Crit Care Med* 1998; 26:782-96.
2. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002.
3. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. For the Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000;342:469-74.
4. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled Nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997;336:597-604.
5. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of Inhaled Nitric Oxide. *Pediatrics* 2000;106: 344-5.
6. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med* 1998;26:15-23.
7. Bloomfield GL, Holloway S, Ridings PC, Fisher BJ, Blocher CR, Sholley M, et al. Pretreatment with Inhaled Nitric Oxide inhibits neutrophil migration and oxidative activity resulting in attenuated sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med* 1997;25: 584-93.
8. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002.
9. López-Herce Cid J, Cueto Calvo E, Carrillo Álvarez A, Vázquez P, Bustinza A, Moral R. Respuesta aguda a la administración de óxido nítrico en niños. *An Esp Pediatr* 1997;46:581-6.
10. Day RW, Guarin M, Lynch JM, Vernon DD, Dean JM. Inhaled nitric oxide in children with severe lung disease: Results of acute and prolonged therapy with two concentrations. *Crit Care Med* 1996;24:215-21.
11. Troncy E, Collet JP, Shapiro S. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: A pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1483-8.
12. Beghetti M, Habre W, Friedli B, Berner M. Continuous low dose inhaled nitric oxide for treatment of severe pulmonary hypertension after cardiac surgery in paediatric patients. *Br Heart J* 1995;73:65-8.
13. Schulze-Neick I, Bultmann M, Werner H, Gamillscheg A, Vogel M, Berger F, et al. Right ventricular function in patients treated with inhaled nitric oxide after cardiac surgery for congenital Heart disease in newborn and children. *Am J Cardiol* 1997;80: 360-3.
14. Njohnston SJ, Falkos SA, Gómez RJ, Morris A. Life-threatening status asthmaticus treated with inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 2000;137:119-22.
15. Cueto E, López-Herce J, Sánchez A, Carrillo A. Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in children. *Acta Paediatr* 1997;86:1337-9.
16. Bichel T, Spahr-Schopfer I, Berner M, Jaeggi E, Velkovski Y, Friedli B, et al. Successful weaning from cardiopulmonary bypass after cardiac surgery using inhaled nitric oxide. *Paediatr Anaesth* 1997;7:335-9.
17. Lee DL, Chiang HT, Lin SL, Ger LP, Kun MH, Huang YC. Prone-position ventilation induces sustained improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome who have a large shunt. *Crit Care Med* 2002;30:1446-52.
18. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effects of the prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568-73.
19. Messerole E, Peine P, Wittkopp S, Marini JJ, Albert RK. The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1359-63.
20. Kornecki A, Frndova H, Coates AL, Shemie SD. A randomized trial of prolonged prone positioning in children with acute respiratory failure. *Chest* 2001;119:211-8.
21. Ward NS. Effects of prone position ventilation in ARDS. An evidence-based review of the literature. *Crit Care Clin* 2002;18: 35-44.
22. Curley MA, Thompson JE, Arnold JH. The effects of early and repeated prone positioning in pediatric patients with acute lung injury. *Chest* 2000;118:156-63.
23. Frerking I, Günther A, Seeger W, Pison U. Pulmonary surfactant: Functions, abnormalities and therapeutic options. *Int Care Med* 2001;27:1699-717.

24. Evans DA, Wilmott RW, Whistt JA. Surfactant replacement therapy for adult respiratory distress syndrome in children. *Pediatric Pulmonology* 1996;21:328-36.
25. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Węg JG, Wiedemann HP, Raventos AA, et al. Aerolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:1417-21.
26. Nakamura CT, Ripka JF, McVeigh K, Kapoor N, Keens TG. Bronchoscopic instillation of surfactant in acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:317-20.
27. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for RSD. (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update software.
28. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome: In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update software.
29. McIntyre RC Jr, Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD, Abraham E. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000;28:3314-31.
30. Soll RF, Dargaville P. Surfactante para el síndrome de aspiración de meconio en niños a término. In: *The Cochrane Library*, 2, 2002. Oxford: Update software.
31. Willson DF, Zaritsky A, Bauman LA, Dockery K, James RL, Conrad D, et al. Instillation of calf's lung surfactant extract (Infasurf) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 1999;27:188-95.

### **Abreviaturas**

<p>CPAP: presión positiva continua en vía aérea.                      FiO<sub>2</sub>: fracción inspiratoria de oxígeno.                      PA: presión arterial.                      PaCO<sub>2</sub>: presión parcial arterial de anhídrico carbónico.                      PACO<sub>2</sub>: presión parcial alveolar de anhídrico carbónico.                      PaO<sub>2</sub>: presión parcial arterial de oxígeno.                      PAO<sub>2</sub>: presión parcial alveolar de oxígeno.                      Paw: presión media de la vía aérea.                      PCP: presión capilar pulmonar.                      PCO<sub>2</sub>: presión parcial de anhídrico carbónico.                      PEEP: presión positiva telespiratoria.                      PH<sub>2</sub>O: presión del vapor de agua.</p>	<p>PO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno.                      PVC: presión venosa central.                      PvO<sub>2</sub>: presión parcial venosa de oxígeno.                      SatHb: saturación arterial de la hemoglobina.                      SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno en sangre arterial.                      SIMV: ventilación mecánica intermitente mandatoria sincronizada.                      VC: volumen corriente.                      VM: ventilación mecánica.                      VMC: ventilación mecánica convencional.                      VNI: ventilación no invasiva.                      VNIP: ventilación no invasiva con presión positiva.</p>
---	---