



Artículo Valorado Críticamente

La administración precoz de bajas dosis de óxido nítrico inhalado parece segura a corto plazo y puede mejorar los resultados neurológicos y pulmonares en algunos prematuros ventilados mecánicamente

José Luis Aparicio Sánchez. Servicio de Pediatría - Unidad Neonatal. Hospital General de Lanzarote. Lanzarote (España). Correo electrónico: japaricio@ucin.net
Sergio Francisco Puebla Molina. Departamento de Pediatría Clínica Alemana de Temuco. Magister en Epidemiología Clínica. CIGES y Departamentos de Pediatría y Salud Pública. Universidad de la Frontera (Chile).
Correo electrónico: spuebla@ufro.cl, spuebla@calemanatemuco.cl

Términos clave en inglés: nitric oxide; respiratory distress syndrome, newborn: therapy

Términos clave en español: óxido nítrico; síndrome disneico respiratorio del recién nacido; tratamiento

Fecha de recepción: 15 de noviembre de 2006
Fecha de aceptación: 21 de noviembre de 2006

Fecha de publicación: 1 de Diciembre de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 85 doi: [vol2/2006_numero_4/2006_vol2_numero4.21.htm](https://doi.org/10.4230/evid-pediatr.2006.vol2_numero_4/2006_vol2_numero4.21.htm)

Cómo citar este artículo

Aparicio Sánchez JL, Puebla Molina SF. La administración precoz de bajas dosis de óxido nítrico inhalado es segura y puede mejorar los resultados neurológicos y pulmonares en algunos prematuros ventilados mecánicamente. Evid Pediatr. 2006; 2: 85

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediater/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediater/numeros/vol2/2006_numero_4/2006_vol2_numero4.21tm
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-06. Todos los derechos reservados

La administración precoz de bajas dosis de óxido nítrico inhalado parece segura a corto plazo y puede mejorar los resultados neurológicos y pulmonares en algunos prematuros ventilados mecánicamente

José Luis Aparicio Sánchez. Servicio de Pediatría - Unidad Neonatal. Hospital General de Lanzarote. Lanzarote (España). Correo electrónico: japaricio@ucin.net

Sergio Francisco Puebla Molina. Departamento de Pediatría Clínica Alemana de Temuco. Magister en Epidemiología Clínica. CIGES y Departamentos de Pediatría y Salud Pública. Universidad de la Frontera (Chile).

Correo electrónico: spuebla@ufro.cl, spuebla@calemanatemuco.cl

Referencia bibliográfica: Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, Gerstmann DR, Bose CL, Hart C, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med.* 2006; 355: 354-64

Resumen estructurado:

Objetivo: determinar la eficacia y la seguridad de la administración precoz y prolongada de bajas dosis (5 ppm) de óxido nítrico inhalado (iNO) a prematuros en insuficiencia respiratoria que requieren ser ventilados.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado.

Emplazamiento: hospitalario. Ensayo multicéntrico en el que participaron 16 centros norteamericanos.

Población de estudio: fueron incluidos recién nacidos (RN) de edad gestacional (EG) \leq 34 semanas, $<$ 48 horas de vida, peso al nacimiento comprendido entre 500 y 1.250 g., y que presentaron insuficiencia respiratoria que requiriera intubación endotraqueal y ventilación mecánica (VM). Se excluyeron malformaciones congénitas incompatibles con la vida, cardiopatías congénitas (incluyendo la comunicación interauricular mayor de 1 cm y la comunicación interventricular mayor de 2 mm), hemorragias pulmonares activas, neumotórax no drenados, y una duración de la VM inferior a 48 horas. Asumiendo como hipótesis que se produciría una reducción de diez puntos en el porcentaje conjunto de mortalidad y displasia broncopulmonar (DBP) en el grupo iNO, se estimó un tamaño muestral de 792 niños para detectar esa diferencia con una potencia del 80% y un error α de 0,05. Los valores porcentuales para el cálculo del tamaño muestral fueron obtenidos de dos análisis provisionales previos.

Intervención: mediante una secuencia de números se asignó aleatoriamente a cada paciente un cilindro no etiquetado que contenía iNO o placebo (nitrógeno). A continuación se configuraba el circuito del respirador para que proporcionara iNO a 5 ppm o placebo. El gas asignado se mantenía durante 21 días o hasta que el paciente fuera extubado. Los pacientes fueron ventilados bien en modalidad convencional (VMC) o en alta frecuencia (VAF). La estrategia ventilatoria y el manejo del paciente fueron realizados a discreción de su médico.

Medición de resultados: se valoró conjuntamente la mortalidad y la incidencia de DBP (definida como la necesidad de oxígeno suplementario o de VM a las 36 semanas de edad postmenstrual junto al hallazgo de imágenes anómalas en la radiografía de tórax). Las variables relacionadas con la seguridad estudiadas fueron la aparición de hemorragia intracraneal (HIC) grados III

y IV, leucomalacia periventricular (LPV) y/o dilatación ventricular (DV).

Resultados principales: de los 4.562 RN revisados, 1.921 cumplieron los criterios de inclusión y finalmente sólo 793 RN fueron incluidos. Trescientos noventa y ocho recibieron iNO y 395 placebo. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad ni en la incidencia de DBP entre el grupo iNO y el grupo control (71,6% frente a 75,3%, $p = 0,24$). Sin embargo, si consideramos únicamente el subgrupo de los RN de peso al nacer entre 1.000 y 1.250 g, en el que recibió iNO se observa una menor proporción de casos de DBP (29,8% frente a 23,9%). En cuanto a seguridad, en el grupo de iNO se observó menor aparición de HIC, LPV y DV valoradas conjuntamente (17,5% frente a 23,9%, $p = 0,03$), y también de LPV valorada aisladamente (5,2% frente a 9,0%, $p = 0,048$). El tratamiento con iNO no incrementó la incidencia de hemorragia pulmonar ni de ningún otro evento adverso importante (escapes aéreos, persistencia del ductus arterioso, enterocolitis necrotizante, retinopatía de la prematuridad ni sepsis).

Conclusión: en los RN prematuros afectados de insuficiencia respiratoria, la administración de dosis pequeñas de iNO no redujo la incidencia global de DBP excepto en los neonatos de peso al nacimiento inferior a 1.000 g y sí redujo el riesgo global de daño cerebral.

Conflicto de intereses: no consta. La compañía suministradora del iNO no estaba enterada de la realización del estudio ni colaboró en ningún aspecto del mismo.

Fuente de financiación: no consta.

Comentario crítico:

Justificación: a pesar de que la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de iNO en RN a término, la seguridad y la eficacia de este tratamiento en RN prematuros en insuficiencia respiratoria aún no ha sido probada. Algunos datos de laboratorio sugieren que el iNO es potencialmente capaz de reducir el daño pulmonar precoz que conduce a la DBP pero también de aumentar el riesgo de hemorragias, lo que es de suma importancia dado la predisposición de los RN prematuros a desarrollar HIC¹. Sin embargo, una reciente revisión sistemática

parece indicar que el iNO no modificaría la incidencia de DBP ni de HIC, pero podría mejorar el pronóstico neurológico a largo plazo². El iNO ha demostrado ser un vasodilatador pulmonar que produce de manera rápida y mantenida una mejora de la oxigenación en RN a término afectos de hipertensión pulmonar persistente (HTPP) y reduce la necesidad de emplear oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO)³. Varios estudios han sugerido que el iNO puede mejorar el intercambio gaseoso también en RN prematuros con hipoxemia secundaria a enfermedad de la membrana hialina o HTPP².

Validez o rigor científico: el ensayo clínico posee una gran calidad metodológica, lo que le hace obtener una puntuación de 5 en la escala de Jadad. No se detectaron deficiencias metodológicas salvo que quizá habría sido interesante comprobar si hubo diferencias entre los pacientes que fueron ventilados en VMC y los que fueron ventilados en VAF y si hubo diferencias en los resultados según el centro y/o el médico tratante, ya que la estrategia ventilatoria no estaba protocolizada sino que se efectuó a criterio del médico.

Interés o pertinencia clínica: el iNO se emplea con frecuencia en las unidades neonatales. Este trabajo muestra una reducción en la incidencia de DBP y muertes o DBP a las 36 semanas post menstrual en prematuros con peso de nacimiento entre 1.000 y 1250 gramos, usando iNO a bajas concentraciones. El análisis numérico de los resultados (ver tabla 1 y 2), nos indica que necesitaríamos tratar entre 3 y 12 prematuros para salvar a uno de DBP o muerte y entre 5 y 46 para evitar un evento combinado de muerte, HIC grados 3 o LPV.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los datos aportados por este estudio no confirman definitivamente la eficacia del iNO en RN prematuros y por tanto no se puede recomendar su uso sistemático para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria de estos pacientes². No obstante, los datos disponibles hasta el momento parecen coincidir en que dicha terapéutica es segura y no provoca un aumento de la HIC. En cuanto a la capacidad del iNO para disminuir las DBP, hay autores que, utilizando regimenes diferentes de administración, han observado también menor aparición de DBP⁴. A falta de la confirmación de esta información con nuevos estudios, la valoración de sus resultados a largo plazo y la identificación del régimen de administración ideal, es posible especular que el iNO se establezca, en el futuro, como un buen coadyuvante en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria de los RN prematuros.

Bibliografía:

1.- Kinsella JP, Parker TA, Galan H, Sheridan BC, Halbower AC, Abman SH. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental

hyaline membrane disease. *Pediatr Res.* 1997; 41:457-63.

2.- Barrington KJ, Finer NN. Óxido nítrico inhalado para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación significativa más reciente: 16 de noviembre de 2005.

3.- Finer NN, Barrington KJ. Óxido nítrico para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 17 de diciembre de 2000 Fecha de la modificación significativa más reciente: 03 de junio de 2001.

4.- Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, et al. Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants Undergoing Mechanical Ventilation. *N Engl J Med.* 2006; 355:343-53.