



Artículo Valorado Críticamente

En recién nacidos prematuros menores de 35 semanas de edad gestacional, podría ser eficaz el uso de óxido nítrico inhalado como tratamiento rutinario en pacientes intubados pero no como terapia de rescate en pacientes graves

José Luis Aparicio Sánchez. Departamento de Neonatología del Complejo Hospitalario Universitario Materno-Insular de Las Palmas. Las Palmas de Gran Canaria (España).

Correo electrónico: japasan@gobiernodecanarias.org

Sergio Francisco Puebla Molina. Departamento de Pediatría de la Clínica Alemana de Temuco (Chile). Correo electrónico: spuebla@ufro.cl

Términos clave en inglés: infant, premature; mortality; bronchopulmonary dysplasia; nitric oxide

Términos clave en español: prematuro; mortalidad; displasia broncopulmonar; óxido nítrico

Fecha de recepción: 15 de febrero de 2008

Fecha de aceptación: 23 de febrero de 2008

Fecha de publicación: 1 de marzo de 2008

Evid Pediatr. 2008; 4: 9 doi: vol4/2008_numero_1/2008_vol4_numero1.9.htm

Cómo citar este artículo

Aparicio Sánchez JL, Puebla Molina S. En recién nacidos prematuros menores de 35 semanas de edad gestacional, podría ser eficaz el uso de óxido nítrico inhalado como tratamiento rutinario en pacientes intubados pero no como terapia de rescate en pacientes graves. Evid Pediatr 2008; 4: 9

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

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_1/2008_vol4_numero1.9.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

En recién nacidos prematuros menores de 35 semanas de edad gestacional, podría ser eficaz el uso de óxido nítrico inhalado como tratamiento rutinario en pacientes intubados pero no como terapia de rescate en pacientes graves

José Luis Aparicio Sánchez. Departamento de Neonatología del Complejo Hospitalario Universitario Materno-Insular de Las Palmas. Las Palmas de Gran Canaria (España). Correo electrónico: japasan@gobiernodecanarias.org
Sergio Francisco Puebla Molina. Departamento de Pediatría de la Clínica Alemana de Temuco (Chile). Correo electrónico: spuebla@ufro.cl

Referencia bibliográfica: Barrington KJ, Finer NN. Inhaled Nitric Oxide for Premature Infants: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2007;120:1088-99.

Resumen estructurado:

Objetivo: determinar si el uso de óxido nítrico inhalado (ONi) en recién nacidos prematuros (RNPT) afectados del síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDRN) reduce las tasas de mortalidad, displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intracraneal (HIC) o discapacidad neurológica.

Fuentes de datos: MEDLINE, EMBASE, Healthstar y la Cochrane Central Register of Controlled Trials. Se usaron los términos de búsqueda "nitric oxide", "clinical trial" y "newborn", desde 1985 hasta noviembre del 2006. También se revisaron los resúmenes de las reuniones anuales de la Pediatric Academy Society desde 1995 hasta 2006.

Selección de estudios: ensayos clínicos aleatorizados o casi-aleatorizados (ECA) realizados con RNPT (Edad gestacional [EG] < 35 semanas), afectados de SDRN, en insuficiencia respiratoria tras recibir tratamiento con surfactante, que compararan el uso de ONi versus placebo o control. Se valoró la calidad metodológica de cada estudio localizado teniendo en cuenta los grados de enmascaramiento en la inclusión de pacientes, en la intervención y en la valoración de los resultados, así como del seguimiento de los casos.

Extracción de datos: las variables de resultado analizadas son mortalidad prealta, DBP (oxigenodependencia a las 36 semanas de EG corregida), muerte o DBP a las 36 semanas de EGC, HIC o HIC grave, leucomalacia periventricular (LPV), discapacidad neurológica (proporción de supervivientes que presentaron trastornos neurológicos que afectaban su calidad de vida, índice de neurodesarrollo inferior a dos desviaciones estándar por debajo de la media usando una escala validada aplicada a niños mayores de 12 meses de edad o la media de dicho índice de neurodesarrollo en los RN supervivientes de edad superior a 12 meses), retinopatía de la prematuridad grave, y la oxigenación del niño en las dos horas siguientes a comenzar el tratamiento con ONi.

Resultados principales: once ECA fueron incluidos. Se encontró una gran variabilidad en cuanto a los criterios de gravedad de los casos, en la gravedad de los mismos, en las indicaciones del ONi y en la edad en que se inició el tratamiento, por lo que los estudios fueron divididos post hoc en tres categorías dependiendo de por qué y cuándo fue indicado el ONi: a) ONi indicado por mala oxigenación en RNPT de edad inferior a 3 días (tratamiento de rescate);

b) inicio tardío (RN > 3 días de vida) del ONi por alto riesgo de DBP; y c) indicación rutinaria en RNPT intubados. El tratamiento precoz de rescate basado en criterios oximétricos no modificó las tasas de mortalidad (30 - 44%) ni de DBP pero sí mostró una tendencia a incrementar la incidencia de HIC grave. La administración tardía de ONi atendiendo al riesgo de DBP no modificó el riesgo de mortalidad y/o DBP valorados conjuntamente. El uso rutinario de ONi en prematuros intubados sí mostró una discreta reducción de dicha variable (riesgo relativo [RR] = 0,95; intervalo de confianza del 95% [IC95%] = 0,84 - 0,99) y además una reducción en la incidencia tanto de HIC grave como de leucomalacia periventricular.

Conclusión: el uso rutinario precoz de ONi en prematuros moderadamente enfermos parece reducir el riesgo de lesiones cerebrales graves y puede incrementar las tasas de supervivencia sin DBP. Por el contrario, el ONi usado como terapia de rescate en prematuros gravemente enfermos no parece ser eficaz y puede incrementar el riesgo de HIC grave, mientras que el uso tardío para prevenir la DBP no parece ser efectivo.

Conflicto de intereses: el Dr. Barrington fue presidente en una reunión en el año 2004 del Canadian Medical Advisory para el tratamiento con ONi.

Fuente de financiación: no consta.

Comentario crítico:

Justificación: el ONi es un fármaco de uso habitual en la Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y llama la atención los pocos ECAs publicados que estudien su eficacia y seguridad en neonatos prematuros, por lo que realizar una revisión sistemática (RS) de los mismos parece muy interesante y justificado.

Validez o rigor científico: los criterios de búsqueda de los artículos están claramente establecidos. Es improbable que estudios relevantes hayan sido omitidos ya que se buscaron en las bases de datos más importantes. No obstante, se echa en falta haber buscado también en las referencias de los artículos incluidos y tampoco se señala si se hicieron contactos con expertos en el tema, lo que puede limitar la ubicación de estudios no publicados. Quizá la limitación más importante de la RS analizada sea el escaso número de artículos incluidos y las deficiencias metodológicas de los mismos. Así, fueron siete los artículos que estudiaban el ONi como tratamiento de rescate, dos

como prevención de la DBP y otros dos como tratamiento rutinario y se detectaron a) posibles problemas de enmascaramiento tanto en la inclusión de los pacientes en los grupos caso o control, como en la intervención y en la valoración de los resultados; b) posibles variables de confusión como el uso concomitante de otras terapias (por ejemplo, dexametasona).

Interés o pertinencia clínica: el ONi es un fármaco aprobado por las autoridades sanitarias europeas (EMA) el 1 de Agosto de 2001 y por las autoridades españolas en 2002. Está indicado, junto con la ventilación mecánica y otros agentes apropiados, para el tratamiento de neonatos de ≥ 34 semanas de EG con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar (HTP), para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de membrana extracorpórea^{1,2}. Hasta la fecha no parece haber pronunciamiento acerca de la ampliación de la indicación de ONi a neonatos más prematuros, lo que tiene gran interés clínico dado que en esa población la incidencia de insuficiencia respiratoria refractaria a otros tratamientos y de HTP son significativas.

Con respecto al uso rutinario en RNPT < 35 semanas de EG intubados, el NNT* para prevenir HIC o LMP fue de 15; no obstante la escasa precisión de la estimación cuestiona su relevancia.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados de la RS y las pocas evidencias científicas presentes hasta el momento nos invitan a ser prudentes en el uso de ONi en prematuros de EG < 35 semanas, hasta que nuevos estudios demuestren en qué casos puede ser de utilidad y seguro. No obstante, el presente trabajo abre las puertas a nuevas investigaciones sobre una posible ampliación de sus indicaciones a estos pacientes.

*Datos calculados por los autores de la revisión a partir de los datos del artículo original.

Bibliografía:

- 1.- European Medicines Agency. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe público de evaluación (EPAR) [en línea][fecha de consulta: 15-II-2008]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/inomax/118601en1.pdf>
- 2.- Figueras J, Castillo F, Elorza D, Sánchez Luna M, Pérez Rodríguez J, Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal 2005 [en línea][fecha de consulta: 15-II-2008]. Disponible en: http://www.se-neonatal.es/upload/files/ONi_Recomen_2005.pdf