

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos valorados críticamente

### La utilización de óxido nítrico inhalado en bajas dosis no reduce la incidencia de displasia broncopulmonar en prematuros con enfermedad respiratoria leve o moderada

Carvajal Encina F<sup>1</sup>, Puebla Molina SF<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UCIN Hospital de La Serena y Escuela de Medicina Universidad Católica del Norte. La Serena. Coquimbo (Chile).

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría Clínica Alemana de Temuco. Magíster en Epidemiología Clínica.

CIGES y Departamentos de Pediatría y Salud Pública. Universidad de la Frontera y Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Chile).

Correspondencia: Fernando Carvajal Encina, [fcarvajal@ucn.cl](mailto:fcarvajal@ucn.cl)

**Palabras clave en inglés:** clinical trial; mortality; bronchopulmonary dysplasia; nitric oxide; infant, premature; respiratory distress syndrome, newborn.

**Palabras clave en español:** ensayo clínico; mortalidad; displasia broncopulmonar; óxido nítrico; prematuro; síndrome disneico respiratorio del recién nacido.

**Fecha de recepción:** 15 de octubre de 2010 • **Fecha de aceptación:** 4 de noviembre de 2010

**Fecha de publicación en Internet:** 11 de noviembre de 2010

Evid Pediatr. 2010;6:88.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Carvajal Encina F, Puebla Molina S. La utilización de óxido nítrico inhalado en bajas dosis no reduce la incidencia de displasia broncopulmonar en prematuros con enfermedad respiratoria leve o moderada. Evid Pediatr. 2010;6:88.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del E-TOC en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2010;6:88>

©2005-10 • ISSN: 1885-7388

# La utilización de óxido nítrico inhalado en bajas dosis no reduce la incidencia de displasia broncopulmonar en prematuros con enfermedad respiratoria leve o moderada

Carvajal Encina F<sup>1</sup>, Puebla Molina SF<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UCIN Hospital de La Serena y Escuela de Medicina Universidad Católica del Norte. La Serena. Coquimbo (Chile).

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría Clínica Alemana de Temuco. Magíster en Epidemiología Clínica.

CIGES y Departamentos de Pediatría y Salud Pública. Universidad de la Frontera y Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Chile).

Correspondencia: Fernando Carvajal Encina, fcarvajal@ucn.cl

**Referencia bibliográfica:** Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X, Sanchez-Luna M, Carnielli V, Field D et al. EUNO Study Group. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:346-54.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** el uso de 5 partes por millón de óxido nítrico inhalado desde las primeras 24 horas después del nacimiento y continuado durante una mediana de tres semanas, no mejora la supervivencia sin displasia broncopulmonar ni daño neurológico en prematuros extremos con distrés respiratorio leve o moderado.

**Comentario de los revisores:** trabajo con un buen diseño metodológico, que estudia un tema muy relevante en la búsqueda de estrategias de prevención de la displasia broncopulmonar. Los resultados difieren de los encontrados previamente, donde se había observado una disminución de la incidencia de displasia broncopulmonar en los niños con peso mayor de 1000 g que recibieron óxido nítrico inhalado.

**Palabras clave:** ensayo clínico; mortalidad; displasia broncopulmonar; óxido nítrico; prematuro; síndrome disneico respiratorio del recién nacido.

## The use of inhaled nitric oxide in low doses does not reduce the incidence of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates with mild or moderate respiratory illness

### Abstract

**Authors' conclusions:** inhaled nitric oxide at 5 parts per million, started within the first 24 hours after birth and continued for a median of three weeks, does not improve survival without bronchopulmonary dysplasia or brain injury in very preterm neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome.

**Reviewers' commentary:** this study addresses a relevant topic in the search for prevention strategies of bronchopulmonary dysplasia. It has a good methodological design. The results differ from those found previously, where low-dose inhaled nitric oxide did reduce the overall incidence of bronchopulmonary dysplasia in newborns with a birth weight of more than 1000 g.

**Keywords:** clinical trial; mortality; bronchopulmonary dysplasia; nitric oxide; infant, premature; respiratory distress syndrome, newborn.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** evaluar la hipótesis de que el óxido nítrico inhalado (iNO) en baja concentración, iniciado tempranamente y mantenido por un periodo extendido en prematuros con insuficiencia respiratoria leve, podría reducir la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP).

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.

**Emplazamiento:** estudio realizado en 36 Unidades de Cuidados Intensivos neonatales de hospitales terciarios de la Unión Europea, en el periodo comprendido entre mayo de 2005 y febrero de 2008.

**Población de estudio:** ochocientos prematuros con una edad gestacional al nacer entre 24 semanas y 28 semanas más seis días, que pesaron al menos 500 g y requirieron surfactante o presión continua de la vía aérea (CPAP) por síndrome disneico respiratorio del recién nacido dentro de las primeras 24 horas de vida.

**Intervención:** después de una evaluación inicial de la condición respiratoria, apoyo ventilatorio y metahemoglobina, los niños recibieron iNO (5 partes por millón [ppm]) o placebo con gas nitrógeno. El tratamiento se inició dentro de las dos horas siguientes y no más allá de las 26 horas de vida. La terapia se mantuvo por al menos siete días y hasta un máximo de 21 días. Si los pacientes necesitaban ventilación mecánica por menos de siete días, la terapia fue completada a través de CPAP o cánula nasal.

**Medición del resultado:** el resultado primario medido fue la supervivencia sin DBP a las 36 semanas de edad postmenstrual, de acuerdo con los criterios fisiológicos de Walsh<sup>1</sup>. Los resultados secundarios fueron la supervivencia sin daño cerebral importante (hemorragia intraventricular grado 3 o 4, hemorragia periventricular o leucomalacia periventricular), el número de días con soporte ventilatorio y la duración del ingreso.

**Resultados principales:** se ingresaron 800 niños, de los cuales 399 fueron asignados a iNO y 401 a placebo. Ambos grupos fueron similares en términos de edad gestacional (promedio 26,6 y 26,4, respectivamente), peso de nacimiento (promedio 864 y 851 g, respectivamente), sexo, raza (82% blancos), uso de esteroides antenatales (90% y 89%, respectivamente), otros antecedentes prenatales, uso de surfactante (88% y 89%) y apoyo ventilatorio. Se realizó análisis por intención de tratar de 395 y 400 bebés, respectivamente.

La supervivencia sin DBP en el grupo que recibió iNO fue del 65%, mientras que en el grupo placebo fue del 66% (riesgo relativo [RR]: 1,05; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,78 a 1,43). La supervivencia global a las 36 semanas de edad postmenstrual fue del 86% y del 90%, respectivamente (RR: 0,74; IC 95%: 0,48 a 1,15) y la incidencia de displasia broncopulmonar fue del 24% y del 27%, respectivamente (RR: 0,83; IC 95%: 0,58 a 1,17). Tampoco se apreciaron diferencias al categorizar por edad gestacional ni raza. En el 64% de los casos se contó con ecografía cerebral basal y de seguimiento para el análisis centralizado. En ellos no existió una diferencia estadísticamente significativa de la supervivencia a las 36 semanas de edad postmenstrual sin daño cerebral (76% versus 69%, RR: 0,78; IC 95%: 0,53 a 1,17). No hubo diferencias en la duración de la ventilación mecánica ni en la duración de la hospitalización.

Se realizó un seguimiento de seguridad mediante la notificación de eventos adversos definidos como la presencia de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, ductus arterioso persistente, neumotórax, hemorragia pulmonar, enterocolitis necrotizante y sepsis. Si bien los eventos adversos reportados fueron comunes, la frecuencia de eventos

sospechosos de ser atribuibles al uso de la droga en estudio fueron similares en el grupo con iNO y en el grupo placebo.

**Conclusión:** el uso de 5 ppm de óxido nítrico inhalado en las primeras 24 horas después del nacimiento y continuada durante una mediana de tres semanas, no mejora la supervivencia sin DBP ni daño neurológico en prematuros extremos con distrés respiratorio leve o moderado.

**Conflicto de intereses:** varios autores declaran relaciones de diverso tipo con Ikaria y/o INO Therapeutics. El resto declara no tener conflictos de intereses. Hubo un representante de Ikaria en el comité directivo como observador. La gestión de los datos y el estudio estadístico lo realizó personal de Ikaria.

**Fuente de financiación:** Ikaria, Inc. (EE.UU.).

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** los avances en Neonatología han permitido mejorar la supervivencia de los prematuros extremos de forma significativa. Estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar, entidad nosológica de etiología multifactorial sin tratamiento específico y cuya prevención resulta fundamental. El uso de iNO en prematuros ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) hace un tiempo, pero la eficacia de este tratamiento no ha podido demostrarse en este tipo de pacientes. Se ha confirmado que el iNO es un vasodilatador pulmonar que produce una mejoría rápida y mantenida de la oxigenación en neonatos con hipertensión pulmonar persistente, reduciendo la necesidad del uso de oxigenación a través de membrana extracorpórea (ECMO)<sup>2</sup>. Una revisión Cochrane<sup>3</sup> sugirió que el uso de iNO en prematuros no modificaría la incidencia de DBP ni de hemorragia intracranial, pero podría mejorar el pronóstico neurológico a largo plazo, por lo que deberían efectuarse estudios metodológicamente bien realizados para dilucidar estos interrogantes.

**Validez o rigor científico:** existe una pregunta claramente definida y la muestra estudiada fue adecuada a las estimaciones realizadas. Se efectuó una asignación aleatoria, con correcta ocultación de la secuencia a los distintos tipos de tratamiento. Los grupos fueron comparables antes de la intervención. El seguimiento de los grupos fue adecuado, apreciándose una pérdida pequeña de pacientes, que fue descrita. La recolección de los datos la hicieron investigadores desconocedores de la asignación de los pacientes. El análisis de resultados fue efectuado por investigadores cegados a la distribución de pacientes, según el esquema prefijado de intención de tratar.

**Importancia clínica:** trabajo muy relevante en la búsqueda de estrategias de prevención de la DBP. Este trabajo sugiere que el iNO no mejora la supervivencia libre de DBP en el prematuro. Los resultados difieren de los encontrados en el trabajo de Kinsella<sup>4</sup>, en el cual se encontró una disminución de la incidencia de DBP, pero solo en un análisis del subgrupo de niños de al menos 1000 g que recibieron iNO, trabajo valora-

do críticamente en *Evidencias en Pediatría*<sup>5</sup>. Actualmente se encuentra en curso un protocolo de revisión sistemática<sup>6</sup> para tratar de aclarar estas discrepancias.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** los resultados permiten no sugerir la utilización de iNO para la prevención de DBP en prematuros extremos con síndrome disneico respiratorio del recién nacido leve o moderado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale H, Collins M, Hensman A et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2006;118:e1328-35.
2. 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.).
3. Barrington KJ, Finer NN. Óxido nítrico inhalado para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos prematuros (revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
4. 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.
5. 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.
6. Askie LM, Ballard RA, Cutter G, Dani C, Elbourne D, Field D et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2010;10:15.