



INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Óxido Nítrico gas para inhalación
Indicación específica:	Tratamiento de Hipertensión Pulmonar en Recién Nacidos \geq de 34 semanas Tratamiento de Hipertensión Pulmonar Post cirugía cardiovascular Tratamiento de Hipertensión Pulmonar secundaria en < de 34 semanas Hipertensión pulmonar persistente en periodo Neonatal
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional Materno Perinatal ESSALUD
Número de casos anuales:	100 casos (Instituto Nacional Materno Perinatal) 10 casos (ESSALUD)

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Óxido Nítrico
Formulación propuesta para inclusión	Gas inhalado 100-400 ppm Mol/mol
Verificación de Registro Sanitario¹:	No se ha encontrado Registro Sanitario en la base de datos SIDIGEMID
Alternativas en el PNUME²:	-----

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica empleando la Pirámide de Haynes en las bases de datos de acceso libre o aquellas de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): Bases de Datos de TripDataBase, DynaMed, UpToDate, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR), BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring, The Cochrane Library; Guías de Práctica Clínica, Evaluaciones de Instituciones Independientes; y Pubmed; datos de ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos; páginas web de la Organización mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria; así como una búsqueda a texto libre en internet

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Junio 2015.

III. Información que soporta la relevancia para la salud pública

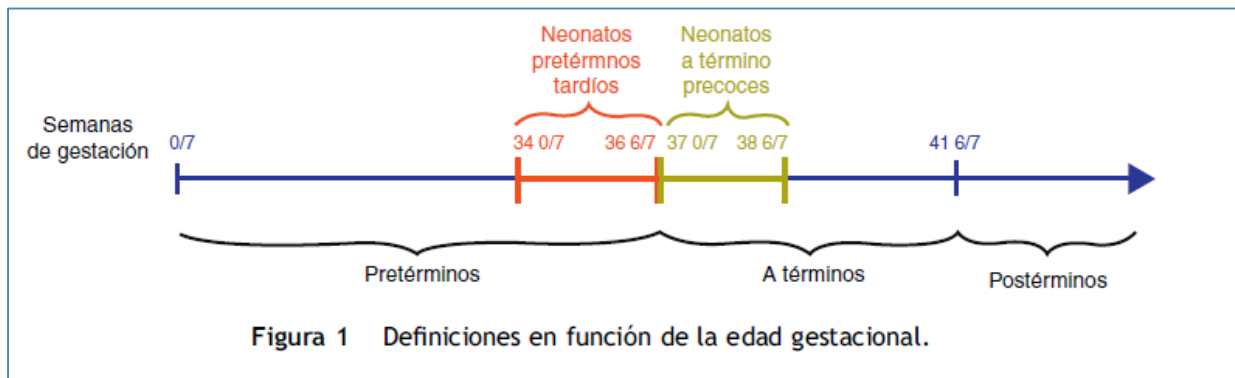
Hipertensión pulmonar del recién nacido

La hipertensión pulmonar del recién nacido conocida como hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) se produce cuando la resistencia vascular pulmonar (PVR) sigue siendo anormalmente elevado después del nacimiento, lo que resulta en la derivación de sangre de derecha a izquierda a través de las vías circulatorias fetales. Esto a su vez conduce a hipoxemia grave que puede no responder a la asistencia respiratoria convencional.³

La prevalencia de la hipertensión pulmonar persistente se ha estimado en 1,9 por cada 1000 nacidos vivos⁴

Definición de los neonatos⁵

Para poder definir correctamente los términos neonato «pretermino tardío» y «a término precoz» y aceptar que constituyen una población de riesgo fue necesario que en el año 2005 la Organización Mundial de la Salud publicara una reclasificación de las gestaciones en función de las semanas de amenorrea, resultando así cuatro categorías: neonatos pretérmino tardíos (PT), que son los nacidos entre las semanas 34 0/7 y 36 6/7; neonatos a término precoces, que son los nacidos entre las semanas 37 0/7 y 38 6/7; neonatos a término, que son los nacidos entre las semanas 37 y 42, y finalmente neonatos pos término, que son los nacidos a partir de la semana. Esta clasificación se muestra en la siguiente figura



Fisiopatología⁶

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) se presenta principalmente en los recién nacidos a término o prematuros tardíos ≥ 34 semanas de gestación. Tres tipos de anomalías de los vasos pulmonares subyacen a la enfermedad: el subdesarrollo, trastornos del desarrollo, y la mala adaptación. La evidencia experimental y clínica sugiere que el daño a la circulación pulmonar en desarrollo puede alterar factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) de señalización y contribuir a estas anomalías.

³ Adams J, Stark A, Garcia J, Kim M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Uptodate Aug 2015.

⁴ Adams J, Stark A, Garcia J, Kim M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Uptodate Aug 2015.

⁵ Sara Rubio Munoz, Pablo Del Barrio Fernandez, Ana Belen Lopez Martin. Neonatos pretermino tardíos y a término precoces: una población de riesgo. Recibido el 17 de octubre de 2011; aceptado el 1 de diciembre de 2011

⁶ Adams J, Stark A, Garcia J, Kim M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Uptodate Aug 2015.

En las anomalías del subdesarrollo, el área de la sección transversal de la vasculatura pulmonar se reduce, resultando en una elevación relativamente fija de la resistencia vascular pulmonar (PVR). El subdesarrollo se produce con hipoplasia pulmonar asociada a una variedad de condiciones. Estos incluyen la hernia diafragmática congénita (CDH), malformación adenomatoide quística del pulmón, agenesia renal, oligohidramnios acompañada de uropatía obstructiva, y la restricción del crecimiento intrauterino. Aunque algún grado de vasodilatación pulmonar postnatal puede ocurrir, este mecanismo de adaptación es limitada. Como resultado, el riesgo de mortalidad es mayor en esta categoría de pacientes.

Los trastornos del desarrollo son una perturbación en el normal desarrollo de los pulmones, incluyendo la ramificación, la diferenciación alveolar y el número normal de los vasos pulmonares. Las características incluyen un engrosamiento anormal de la capa muscular de las arteriolas pulmonares, y la extensión de esta capa en pequeñas embarcaciones que normalmente tienen paredes finas y no hay células musculares. La matriz extracelular que rodea los vasos pulmonares también es excesiva. En este trastorno, se piensa que la remodelación del lecho vascular pulmonar puede ocurrir durante los primeros 7 a 14 días después del nacimiento, acompañada de fallas en la RVP. Las condiciones asociadas con PPHN causada por trastornos del desarrollo vascular incluyen el parto postérmino, tinción de meconio, y el síndrome de aspiración de meconio. En estos trastornos, la vasculatura pulmonar responde mal a los estímulos que normalmente se traducen en una disminución de la RVP tales como el aumento de la tensión de oxígeno alveolar y el establecimiento de una ventilación eficaz. Trastornos que producen la perfusión excesiva en el pulmón fetal también pueden predisponer a trastornos del desarrollo vascular. Ellos incluyen el cierre prematuro del conducto arterioso o foramen oval, alta resistencia vascular de la placenta, y el drenaje venoso pulmonar total anómalo.

En una mala adaptación, el lecho vascular pulmonar se desarrolla normalmente. Sin embargo, las condiciones perinatales adversas causan vasoconstricción activa e interfieren con la caída posnatal normal en el RVP. Estas condiciones incluyen depresión perinatal, enfermedades del parénquima pulmonar y las infecciones bacterianas, especialmente las causadas por estreptococos del grupo B.

IV. Tratamiento

La estrategia del tratamiento para PPHN tiene como objetivo mantener la presión sanguínea sistémica adecuada, disminuir la resistencia vascular pulmonar, asegurando la liberación de oxígeno a los tejidos y minimizando las lesiones inducida por los altos niveles de oxígeno inspirado y la alta presión del ventilador.⁷

El tratamiento comprende:

- Medidas generales:
 - La monitorización continua de la oxigenación, presión arterial y perfusión
 - Mantenimiento de la temperatura corporal normal
 - Corrección de electrolitos / alteraciones de la glucosa y la acidosis metabólica
 - Apoyo nutricional
 - Estimulación Mínima / manejo del recién nacido
 - Uso mínimo de procedimientos invasivos (por ejemplo, aspiración)
- Tratamiento médico puede consistir en lo siguiente
 - Soporte inotrópico (por ejemplo, la dopamina [primera línea])
 - Administración de surfactante: Para los recién nacidos con enfermedad pulmonar parenquimatosa
 - Ventilación de alta frecuencia: Se utiliza en los recién nacidos con enfermedades subyacentes del parénquima pulmonar y bajos volúmenes pulmonares; esta terapia es

⁷ Sallaam S, Weber H, and et al. Persistent Newborn Pulmonary Hypertension. Updated: Apr 28, 2014

- mejor administrarla en centros que cuenten con médicos experimentados en el logro / mantener la distensión pulmonar óptima
- Membrana de Oxigenación extracorpórea (ECMO): Se utiliza cuando el soporte ventilatorio óptimo no mantiene aceptable la oxigenación y perfusión.
 - Entubación endotraqueal y ventilación mecánica: Para mantener la normalidad de la capacidad residual funcional por reclutamiento áreas de atelectasia; para evitar sobreexpansión
 - Corrección de la acidosis y alcalosis
 - Parálisis inducida: Es un tratamiento controvertido, los agentes paralizantes son normalmente reservado para los recién nacidos que no pueden ser tratadas con sedantes solos (Nota: parálisis, especialmente con pancuronio, puede promover la atelectasia pulmonar dependiente de regiones y promover la ventilación-perfusión.)
 - Evaluación Auditiva
 - Evaluación neurológica tras el alta por un neurólogo o pediatra de desarrollo
- Farmacoterapia
- Vasodilatadores pulmonares (por ejemplo, el óxido nítrico inhalado)
 - Los vasodilatadores potencialmente beneficiosos para la hipertensión pulmonar persistente después del período neonatal (por ejemplo, prostaciclina, inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas del receptor de endotelina)

La intervenciones como el uso de agentes vasodilatadores con óxido nítrico inhalado (NOi) que reducen la tasa de resistencia vascular pulmonar o la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) que proporciona la oxigenación del tejido hasta que la resistencia vascular pulmonar (PVR) cae, se recomienda para los casos graves, o en aquellos que no responden a las medidas de apoyo.⁸

El índice de oxigenación (OI)⁹

Se utiliza para evaluar la gravedad de la hipoxemia en HPPN y para guiar el momento de las intervenciones como la administración de ONi o ECMO

En la mayoría de los casos cuando se utiliza el OI, el bebé está recibiendo una concentración de oxígeno inspirado (FiO) de 1 y está siendo ventilado mecánicamente. Por lo tanto, la OI se puede calcular fácilmente a partir de la presión media de vía aérea mostrada en el ventilador y la presión arterial de oxígeno.

Un alto OI indica insuficiencia respiratoria hipoxémica grave. Un recién nacido a término o prematuro tardío con un OI ≥ 25 debe recibir atención en un centro de ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO), NOi y ECMO, además de la atención de apoyo general.

En los pacientes con OI < 25 , la atención de apoyo general es normalmente suficiente y no ninguna intervención invasiva adicional se requiere es por lo general.

Descripción del medicamento a evaluar

Óxido nítrico gas para inhalación (NOi)¹⁰

El NO endógeno se sintetiza en el endotelio vascular a partir de átomo(s) de nitrógeno guanidino terminal del aminoácido L-arginina por la acción de la enzima NO-sintasa. La síntesis de NO se produce también en otros órganos: sistema nervioso central, ciertos nervios

⁸ Adams J, Stark A, Garcia J, Kim M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Uptodate Aug 2015.

⁹ Adams J, Stark A, Garcia J, Kim M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Uptodate Aug 2015.

¹⁰ Rovira I. Manejo de la insuficiencia del ventrículo derecho tras cardiectomía. Papel terapéutico del óxido nítrico inhalado. Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(D):28-33

periféricos, sistema inmunológico, hígado, plaquetas, glándulas suprarrenales y otros. Aunque la principal acción del NO es la vasodilatación, tiene otras acciones, como por ejemplo la inhibición de la agregación, la adhesión plaquetaria, leucocitaria y la defensa no específica del organismo, es un neurotransmisor, antioxidante, antiinflamatorio, antiproliferativo o antibacteriano.

Los efectos del NOi en la circulación pulmonar se descubrieron hace más de dos décadas. En un trabajo experimental, Frostell et al, observaron que el NOi producía vasodilatación pulmonar selectiva al reducir la PAP sin modificar la presión arterial sistémica ni el gasto cardíaco. En clínica, Pepke-Zaba et al, observaron que, en pacientes con HP secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el NOi disminuía las RVP sin modificar las sistémicas. Además, se descubrió que el NOi vasodilata solo los vasos pulmonares de los alveolos bien ventilados y produce una redistribución del flujo pulmonar hacia esos alveolos, con lo que mejoran el tidal ventilación/perfusión (V/P) y el intercambio de gases. Por ello, el NOi se empezó a utilizar también para el tratamiento de la hipoxemia refractaria. En neonatos con HP persistente mejora la saturación arterial de oxígeno. En adultos con síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA) e hipoxemia grave, el NOi reduce el *shunt* intrapulmonar y mejora la hipoxemia. Sin embargo, en ensayos clínicos en pacientes con SDRA, el NOi no aumentó la supervivencia. En ensayos clínicos en neonatos, el NOi disminuye la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), por ello en 1999 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su uso para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxica del recién nacido de gestación > 34 semanas asociada a HP. En 2001 se autorizó el uso del NOi en toda la Unión Europea para la misma indicación

Farmacocinética¹¹:

Absorción: Se absorbe sistémicamente después de la inhalación.

Distribución: se distribuye rápidamente en el sistema pulmonar; se combina con la hemoglobina en el lecho capilar pulmonar para producir metahemoglobina y nitrato que distribuyen en el Circulación sistémica.

Metabolismo: después de la inhalación rápidamente es metabolizado a metahemoglobina y nitrato

Ruta eliminación: Se excreta principalmente en la orina en forma de nitrato

Mecanismo de Acción

Cuando el óxido nítrico se inhala como un gas, se difunde desde los alvéolos al músculo liso vascular y se produce vasodilatación pulmonar selectiva. La Relajación del músculo liso, se debe al aumento en los niveles intracelulares de guanosina 3',5'monophosphate (GMPc), que disminuye las concentraciones de calcio intracelular y como resultado da lugar a la vasodilatación.

Parece aumentar la PaO₂ al dilatar los vasos pulmonares en las áreas mejor ventiladas del pulmón, redistribuyendo el flujo sanguíneo pulmonar de las regiones más alejadas con pobre intercambio de gas (como se indica por razones de ventilación / perfusión) hacia las regiones con mejor intercambio de gas.¹²

Indicaciones aprobadas¹³

El óxido Nítrico junto con ventilación asistida y otros principios activos adecuados, está indicado:

- Para el tratamiento de neonatos ≥ 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, para

¹¹ DynaMed. Óxido Nítrico. Actualizado 2014

¹² DynaMed. Óxido Nítrico. Actualizado 2014

¹³ Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Oxido Nítrico. Resumen de las características del Producto. 2014

mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea.

- Como parte del tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca en adultos, recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0-17 años para reducir selectivamente la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo derecho y la oxigenación.

Dosis¹⁴

En insuficiencia respiratoria hipóxica neonatal

En neonatos términos o cercanos a término (> 34 semanas de edad): administrar 20 ppm forma continua durante un máximo de 14 días o hasta que la desaturación de oxígeno subyacente se haya resuelto y el paciente está listo para el retiro de la terapia.

Después de obtenerse mejoras en la oxigenación, se han utilizado dosis de mantenimiento más pequeñas (5-6 ppm). La terapia puede interrumpirse después del mantenimiento exitoso de oxigenación a una dosis reducida (5-6 ppm). La dosificación también se puede reducir paso a paso en incrementos tan pequeños como 1 ppm. Si durante el período de retiro se produce deterioro clínico, la dosis de óxido nítrico y / o la concentración de la fracción inspirada de oxígeno (FiO) pueden incrementarse transitoriamente. Si el deterioro clínico se produce después de la discontinuación de la terapia, reinstaurar temporalmente el tratamiento con la última dosis utilizada.

Es necesaria la monitorización de dióxido de nitrógeno, óxido nítrico, y oxígeno (presión parcial de oxígeno arterial [PaO₂]). También se recomienda la medición periódica de metahemoglobina

Dosis > 20 ppm generalmente no proporcionan beneficio adicional, se asocian con un aumento de la incidencia de efectos adversos, y generalmente no se recomiendan.

Recomendaciones de uso

- Guías de Práctica Clínica

La Academia Americana de Pediatría (2014)¹⁵ realizó un informe clínico con el propósito de resumir la evidencia existente sobre el uso de óxido nítrico inhalado en recién nacidos prematuros y proporcionar orientación en cuanto a su uso en esta población.

- Los resultados de los ensayos controlados aleatorios, los meta-análisis tradicionales, y un estudio individualizado de meta-análisis de datos de pacientes indican que ni rescate ni el uso rutinario de ONi mejora la supervivencia en los recién nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria (calidad Evidencia A; grado de recomendación fuerte).
- La preponderancia de la evidencia no apoya el tratamiento de recién nacidos prematuros que tienen insuficiencia respiratoria con ONi con el propósito de prevenir / mejorar la displasia broncopulmonar (BPD), hemorragia intraventricular severa, u otras morbilidades neonatales (calidad Evidence, A; grado de recomendación, fuerte).
- La incidencia de parálisis cerebral, trastornos del neurodesarrollo, o deterioro cognitivo en los niños prematuros tratados con NOi es similar a la de los niños controles (calidad de la evidencia, A).
- Los resultados de un ensayo aleatorizado controlado multicéntrico sugieren que el tratamiento con una dosis alta de ONi (20 ppm) a partir de la segunda semana después

¹⁴ DynaMed. Óxido Nítrico. Actualizado 2014

¹⁵ American Academy of Pediatrics. clinical report on use of inhaled nitricoxide in preterm infants. Pediatrics 2014 Jan;133(1):164

del parto puede proporcionar una pequeña reducción en la tasa de DBP. Sin embargo, estos resultados deben ser confirmados por otros ensayos.

- Un meta-análisis de datos de pacientes individuales que incluía 96% de los recién nacidos prematuros de todos los ensayos con ONi publicados no encontró diferencias estadísticamente significativas en el efecto de ONi de acuerdo con cualquiera de las características del paciente, incluyendo la edad gestacional, raza, índice de oxigenación, la edad postnatal en la inscripción, evidencia de hipertensión pulmonar, y el modo de ventilación.
- Existen datos limitados y los resultados son inconsistentes en relación con los efectos del tratamiento pulmonares con ONi en los recién nacidos prematuros en la primera infancia.

En la guía de práctica clínica basada en la evidencia: óxido nítrico inhalado para los recién nacidos con insuficiencia respiratoria hipóxica aguda, de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)¹⁶, entre las recomendaciones establecidas se encuentran las siguientes:

- Un estudio recomienda el uso de óxido nítrico inhalado (INO) en los recién nacidos (≥ 34 semanas de gestación, < 14 días de edad) con una presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) < 100 mm, fracción de oxígeno inspirado (FIO₂) 1.0 y / o un índice de oxigenación (OI) > 25 (1A Grade).
- Se recomienda que la terapia NOi instituirse en el curso temprano de la enfermedad, porque reduce potencialmente la duración de la ventilación mecánica, necesidad de oxígeno, y la estancia en la unidad de cuidados intensivos (1A Grado).
- Se recomienda que NOi no debe ser utilizado de forma rutinaria en los recién nacidos con hernia diafragmática congénita (1A Grade).
- Se sugiere que la terapia NOi no debe utilizarse de forma rutinaria en los recién nacidos con anomalías cardíacas que dependen de las derivaciones de derecha a izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva, y aquellos con anomalías congénitas letales (Grado 2C).
- No hay datos suficientes para apoyar el uso rutinario de la terapia NOi en el manejo postoperatorio de recién nacidos a término hipóxico o corto plazo con cardiopatía congénita (Grado 2C).
- La dosis inicial recomendada para NOi es 20 ppm (Grado 1A).
- Se recomienda que la respuesta a un estudio corto (30-60 min) del NOi debe ser evaluado por una mejora en la PaO₂ o el índice de oxigenación (IO); Si no hay respuesta, NOi debe interrumpirse (Grado 1A).
- Para el recién nacido con enfermedad pulmonar parenquimatosa, se recomienda establecerse el reclutamiento alveolar óptimo antes de la iniciación de la terapia con NOi (1A Grado).

Declaración de NIH sobre el Consenso de la Conferencia óxido Nítrico inhalado en la terapia para niños prematuros (2010)¹⁷

- En su conjunto, la evidencia disponible no apoya el uso de óxido nítrico inhalado en la rutina temprana, rescate temprano, o regímenes de rescate posteriores en el cuidado de los bebés prematuros < 34 semanas de gestación que requieren asistencia respiratoria.
- Hay situaciones clínicas raras, incluyendo la hipertensión pulmonar o hipoplasia, que se han estudiado de forma inadecuada en la que el óxido nítrico inhalado puede tener beneficios en los lactantes < 34 semanas de gestación. En tales situaciones, los médicos

¹⁶ Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. 2012.

¹⁷ National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement: Inhaled Nitric Oxide Therapy for Premature Infants. NIH Consens State Sci Statements. 2010 Oct 27-29;27(5):1-34.

deben comunicarse con las familias en relación con la evidencia actual sobre sus riesgos y beneficios, así como las incertidumbres restantes.

- Estudios de investigación básica y en animales han contribuido a entendimientos importantes de los beneficios del óxido nítrico inhalado en el desarrollo pulmonar y la función en los lactantes con alto riesgo de displasia broncopulmonar. Estos resultados prometedores han sido sólo parcialmente realizados en los ensayos clínicos de tratamiento con óxido nítrico inhalado en recién nacidos prematuros. Las investigaciones futuras deberían tratar de comprender esta brecha.

- Sumarios

UpToDate

En esta base de datos se ha encontrado la siguiente recomendación sobre el uso de NOi¹⁸

Debido a que el oxígeno es un vasodilatador pulmonar, se recomienda que el oxígeno suplementario se debe administrar inicialmente en una concentración de 100 por ciento a los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente en un intento por revertir la vasoconstricción pulmonar (1A Grado). PaO debe mantenerse posteriormente en el rango de 50 a 90 mmHg (saturación de oxígeno > 90 por ciento) para minimizar la toxicidad pulmonar. El índice de la oxigenación (OI) se utiliza para evaluar la gravedad de la hipoxemia en HPPN y determinar si las intervenciones adicionales (por ejemplo, NOi y ECMO) están garantizados.

Dynamed¹⁹

En esta base de datos sobre el uso de NOi se ha encontrado la siguiente información

- El NOi es utilizado conjuntamente con soporte ventilatorio y otra terapia apropiada para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en recién nacidos a término o pretermino (> 34 semanas de edad) con insuficiencia respiratoria hipóxica y evidencia clínica o ECG de hipertensión pulmonar.
- Es más eficaz en pacientes con hipertensión pulmonar persistente grave que tienen enfermedad del parénquima pulmonar subyacente mínima (hipertensión pulmonar persistente idiopática).
- Menos eficaz en neonatos con hipoplasia pulmonar (por ejemplo, hernia diafragmática congénita).
- Se ha utilizado con buenos resultados (es decir, disminuye la incidencia de hemorragia intraventricular grave y leucomalacia periventricular) en recién nacidos prematuros (<34 semanas gestación) que fueron sometidos a ventilación mecánica para el síndrome de dificultad respiratoria.

Micromedex²⁰

La inhalación de óxido nítrico reduce selectivamente la resistencia vascular pulmonar y la presión arterial pulmonar y ofrece una ventaja clínicamente significativa sobre otros vasodilatadores, tales como epoprostenol (prostaciclina), nitroprusiato, la prostaglandina E1, y tolazolina, que puede tener efectos impredecibles sobre la vasculatura pulmonar y también producen vasodilatación sistémica. Toxicidad, particularmente

¹⁸ Adams J, Stark A, Garcia J, Kim M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Uptodate Aug 2015.

¹⁹ DynaMed. Óxido Nítrico. Actualizado 2014

²⁰2015 Truven Health Analytics Micromedex nitric oxide

metahemoglobinemia y efectos pulmonares adversos, no ha sido significativa con óxido nítrico inhalado.

- B) Sin embargo, a pesar de su eficacia demostrada en la hipertensión pulmonar debida a diversas causas, la experiencia clínica general con el óxido nítrico es aún limitada. Se necesitan estudios controlados para evaluar más a fondo las dosis óptimas y la duración de la terapia, y la propensión a la toxicidad, tolerancia y efectos de rebote con este agente; Se requieren estudios de seguimiento para evaluar el potencial de largo plazo efectos negativos. La capacidad de la terapia de óxido nítrico para reducir significativamente la morbilidad y la mortalidad también requiere un mayor estudio, y determinará si su uso generalizado se justifica. El uso de dosis muy bajas de óxido nítrico inhalado (por ejemplo, 60 partes por mil millones) ha demostrado eficacia en el síndrome de distrés respiratorio del adulto, y la aplicación de estas minidosis en otros entornos parece justificado, ya que pueden ser esencialmente no tóxico.
- C) En la actualidad, el uso de óxido nítrico inhalado debe limitarse a los pacientes con hipertensión pulmonar severa refractaria a otros modos convencionales de terapia, incluyendo la hipertensión pulmonar primaria persistente del recién nacido (PPHN) y el síndrome de distrés respiratorio del adulto. También se debe considerar en bebés gravemente enfermos con hipoxemia severa, con o sin hipertensión pulmonar, que son referidos para la oxigenación por membrana extracorpórea. Estas recomendaciones se hacen con cautela, ya que los datos de resultado para todas las indicaciones son limitados, y la dosis / duración de la terapia no son claros. En la hipertensión pulmonar perioperatoria, es probable que el óxido nítrico mejorará resultado sólo en pacientes con disfunción cardíaca derecha inmanejable y la reducción del gasto cardíaco relacionado con la hipertensión pulmonar severa

A) The selective reduction in pulmonary vascular resistance and pulmonary artery pressure afforded by inhalation of nitric oxide offers a clinically meaningful advantage over other vasodilators, such as epoprostenol (prostacyclin), nitroprusside, prostaglandin E1, and tolazoline, which may have unpredictable effects on the pulmonary vasculature and also produce systemic vasodilation. Toxicity, particularly methemoglobinemia and adverse pulmonary effects, has not been significant with inhaled nitric oxide.

B) However, despite its demonstrated efficacy in pulmonary hypertension due to various causes, overall clinical experience with nitric oxide is still limited. Controlled studies are needed to further assess optimal doses and duration of therapy, and the propensity for toxicity, tolerance, and rebound effects with this agent; follow-up studies will be required to evaluate the potential for long-term adverse effects. The ability of nitric oxide therapy to significantly reduce morbidity and mortality also requires further study, and will determine if its widespread use is justified. The use of very low doses of inhaled nitric oxide (eg, 60 parts per billion) has shown efficacy in adult respiratory distress syndrome, and application of these minidoses in other settings appears warranted as they may be essentially nontoxic.

C) At present, the use of inhaled nitric oxide should be limited to patients with severe pulmonary hypertension refractory to other conventional modes of therapy, including persistent primary pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) and adult respiratory distress syndrome. It should also be considered in critically ill infants with severe hypoxemia, with or without pulmonary hypertension, who are referred for extracorporeal membrane oxygenation. These recommendations are made with caution as outcome data for all indications are limited, and dose/durations of therapy are unclear. In perioperative pulmonary hypertension, it is probable that nitric oxide will improve outcome only in patients with unmanageable right heart dysfunction and reduced cardiac output related to severe pulmonary hypertension [203].

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

En una revisión realizada Peliowski A (2015)²¹ sobre el uso de óxido nítrico inhalado en recién nacidos sostiene que la evidencia actual apoya el uso de ONi para niños con edad

²¹ Peliowski A. Inhaled nitric oxide use in newborns. Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee Fetus and Newborn Committee Paediatr Child Health 2012;17(2):95-7. Posted: Feb 1 2012 Reaffirmed: Jan 30 2015

gestacional ≥ 35 semanas con insuficiencia respiratoria hipoxémica que no respondieron a un manejo respiratorio adecuado. Para los recién nacidos con enfermedad pulmonar, el tratamiento puede incluir la optimización de la relación volumen / presión y el uso de maniobras para reclutar unidades pulmonares como surfactante, ventilación oscilatoria de alta frecuencia y / o ventilación jet. Lo ideal sería que todos los candidatos recién nacidos para la terapia con iNO deben someterse a una evaluación ecocardiográfica para descartar enfermedades cianóticas congénita del corazón, para evaluar hipertensión pulmonar y la función cardíaca. ONi generalmente se inicia en los lactantes con una OI > 20 a 25, o cuando la PaO₂ se mantiene a menos de 100 mmHg, a pesar de una ventilación óptima con oxígeno al 100%. La revisión incluyó los siguientes estudios:

- El estudio²² de The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Group (1997), fue un estudio randomizado, controlado, multicéntrico para determinar si el óxido nítrico inhalado reduce la mortalidad o el inicio de tratamiento con membrana de oxigenación extracorpórea en recién nacidos con insuficiencia respiratoria hipoxica. Los recién nacidos 121 niños en el grupo de control y 114 en el grupo de óxido nítrico tenían características clínicas basales similares. Los resultados fueron los siguientes
 - 64% del grupo control y 46% del grupo de óxido nítrico murieron dentro de los 120 días o fueron tratados con membrana de oxigenación extracorpórea (p= 0,006).
 - 17% del grupo de control y 14 % del grupo de óxido nítrico murieron (p no significativa)
 - 39% del grupo de óxido nítrico y 54 % en el grupo control recibieron oxigenación por membrana extracorpórea (p= 0,014).
 - El grupo óxido nítrico tuvo significativamente mayor mejoría en la presión arterial de oxígeno
 - (media [\pm SD] aumentó $58,2 \pm 85,2$ mmHg, frente a $9,7 \pm 51,7$ mm Hg en los controles; P<0,001)
 - El índice de oxigenación presentó una disminución del $14,1 \pm 21,1$, frente a un incremento del $0,8 \pm 21,1$ en los controles; P<0,001).
 - El de estudio no se suspendió en cualquier niño debido a la toxicidad del gas.
 - No se observó efectos sobre la mortalidad en recién nacidos críticamente enfermos con insuficiencia respiratoria hipóxica.
- En el estudio realizado por Roberts JD²³ et al, sobre el uso de óxido nítrico inhalado en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente se observaron los siguientes resultados
 - El óxido aumento la oxigenación sistémica en 16 de 30 niños (53 por ciento), mientras que la terapia convencional, sin óxido nítrico inhalado aumentó la oxigenación en solamente 2 de 28 niños (7%).
 - El tratamiento a largo plazo con óxido nítrico inhalado mantuvo la oxigenación sistémica en el 75 por ciento de los bebés que tuvieron una mejoría inicial.
 - Oxigenación por membrana extracorpórea fue necesaria en un 71 por ciento del grupo control y 40 por ciento del grupo de óxido nítrico (p 0,02).
 - El número de muertes fue similar en los dos grupos.
 - El óxido nítrico inhalado hizo no causa hipotensión o incremento de metahemoglobina niveles sistémicos.

²² The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med 1997;336:597-604.

²³ Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med 1997;336:605-10

- La revisión sistemática realizada por Cochrane (2006)²⁴ con la finalidad de determinar si el tratamiento de recién nacidos término y preterminos hipoxémicos con óxido nítrico inhalado (ONi) mejora la oxigenación y reduce las tasas de muerte, la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), o afecta el desarrollo neurológico a largo plazo. Esta revisión incluyó catorce estudios aleatorios controlados en recién nacidos a término y pretérmino con hipoxia. Los resultados fueron los siguientes:
 - El óxido nítrico inhalado parece mejorar el resultado en recién nacidos términos y preterminos hipoxémicos mediante la reducción de la incidencia de los resultados combinados de muerte o necesidad de ECMO. La reducción parece ser enteramente una reducción en la necesidad de ECMO; la mortalidad no se reduce.
 - La oxigenación mejora en aproximadamente el 50% de los niños que recibieron óxido nítrico. El Índice de Oxigenación disminuye en una media ponderado de 15,1 dentro de 30 a 60 minutos después de comenzar la terapia y de PaO₂ aumenta en una media de 53 mmHg. Si los niños tienen clara evidencia ecocardiográfica de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) o no, no parece afectar el resultado.
 - El resultado de los recién nacidos con hernia diafragmática no mejoró; de hecho hay una sugerencia de que el resultado fue algo peor.
 - La incidencia de la discapacidad, la incidencia de las puntuaciones de la sordera y desarrollo infantil son todas similares entre los supervivientes examinados que recibieron óxido nítrico o no.
- El estudio realizado por Konduri et al, (2004)²⁵, con la finalidad de determinar si la administración temprana del tratamiento con ONi presenta una reducción adicional en resultados en los neonatos con insuficiencia respiratoria. Este fue estudio randomizado doble ciego multicentrico en el que se enrolaron neonatos que nacieron con una edad gestacional de ≥ 34 semanas que requerían ventilación asistida y presentaban un índice de oxigenación (IO) ≥ 15 y < 25 o cualquiera de los 2 mediciones en un intervalo de 12 horas. Los neonatos fueron asignados al azar para recibir en forma temprana ONi o un simulado de ONi (control). La inclusión en el ensayo se detuvo después de que se alcanzó el 75% del tamaño de la muestra objetivo, debido a la disminución en la disponibilidad de los pacientes elegibles. Los 150 neonatos que recibieron ONi en forma temprana y 149 neonatos control tenían características iniciales similares. Los resultados fueron los siguientes:
 - La presión arterial de oxígeno aumentó en > 20 mm Hg en el 73% de los neonatos que recibieron NOi en forma temprana y en el 37% de los lactantes de control.
 - Los neonatos controles recibieron ONi estándar y se deterioraron a O_i > 40 con más frecuencia que los neonatos que recibieron NOi en forma temprana.
 - La incidencia de muerte de los neonatos que recibieron NOi en forma temprana vs los controles fue de 6,7% y 9,4%, respectivamente, el uso de ECMO fue de 0,7% vs 12,1% respectivamente y la incidencia combinada fue 16,7% vs 19,5% respectivamente fueron similares en ambos grupos.

En una Revisión realizada por la base de DynaMed (2014)²⁶ sobre la eficacia de óxido nítrico se encontró la siguiente información:

²⁴ Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD000399.

²⁵ Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, et al; Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. Pediatrics 2004;113:559-64.

²⁶ DynaMed. Óxido Nítrico. Actualizado 2014.

- El óxido nítrico inhalado administrado en los recién nacidos prematuros que necesitan asistencia respiratoria no se asocia con disminución de la mortalidad, disminución de la incidencia de displasia broncopulmonar o disminución de complicaciones neurológicas. Esta afirmación está basada en una revisión sistemática de 14 ensayos aleatorios, 7 estudios de seguimiento y 1 estudio observacional que evaluaron el óxido nítrico inhalado en los recién nacidos ≤ 34 semanas que necesitaban asistencia respiratoria. Entre las limitaciones metodológicas se incluyen el incierto cegamiento de la asignación en 3 ensayos, sin cegamiento de personal en 10 ensayos y respuestas incompletos en 10 ensayos. Los resultados de comparar el óxido nítrico inhalado con el control fueron los siguientes
 - No se observó ninguna diferencia significativa en la supervivencia en la unidad de cuidados intensivos en el análisis de 11 ensayos con 3.136 pacientes
 - No se observó diferencias significativas en la supervivencia a largo plazo en el análisis de 7 ensayos con 2.157 pacientes
 - No se observó diferencias significativas en la displasia broncopulmonar en el análisis de 8 ensayos con 1.880 pacientes
 - No se observó diferencia significativa en trastornos del neuro desarrollo en el análisis de 6 ensayos con 1.299 pacientes.
- El óxido nítrico inhalado (NO) no previene la displasia broncopulmonar (DBP) en los recién nacidos prematuros de edad 24 - 28 semana más 6 días de edad gestacional al nacer. Esta afirmación se basa en un estudio randomizado realizado en 800 recién nacidos prematuros entre 24 – 28 semanas más 6 días de edad gestacional al nacimiento y un peso ≥ 500 g requiriendo surfactante o presión positiva continua en la vía aérea dentro de las 24 horas del nacimiento. Los recién nacidos fueron asignados al azar para recibir 5 partes / millón de NO inhalado o placebo equivalente a NO durante un periodo de 7- 21 días. Los resultados de comparar NO inhalado versus placebo fueron los siguientes
 - La supervivencia sin DBP fue de 66% vs. 65% (no significativo)
 - La supervivencia a las 36 semanas de edad gestacional fue de 90% frente a 86% (no significativo)
 - La DBP a las 36 semanas de edad gestacional fue de 27% frente a 24% (no significativo)
 - La supervivencia sin lesión cerebral a las 36 semanas de edad gestacional 69% vs. 76% (no significativo)
 - Cualquier evento adverso se reportó en el 96% frente al 92% ($p = 0,02$; NND 25) y los eventos adversos graves fue en 40% vs. 41% (no significativo)
- El uso temprano de óxido nítrico inhalado (ONi) en recién nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria no se asocia con un beneficio consistente. Esta información fue realizado en base a un estudio aleatorizado con el método de asignación al azar no reportado con 793 neonatos prematuros nacidos con ≤ 34 semanas de gestación que requieren Ventilación mecánica asignados al azar a 5 partes por millón (ppm) de ONi vs. placebo durante 21 días o hasta extubation. Los resultados de comparar el ONi frente a placebo a 1 año de edad corregida
 - Persistente uso de oxígeno en el 11,7% frente al 4% de los recién nacidos con peso al nacer 500- 749 g ($p = 0,04$; NND 13)
 - Muerte o deterioro neurológico en el 32,9% frente al 45,1% de los recién nacidos con peso al nacer de 750 – 999 g solamente ($p = 0,04$; NNT 9)
 - No se observaron otras diferencias significativas globales

- El uso temprano de ONi puede disminuir el riesgo de insuficiencia respiratoria hipoxémica grave en los recién nacidos con insuficiencia respiratoria moderada en comparación con el tratamiento habitual. Esta afirmación fue basada en un pequeño ensayo aleatorizado de 56 recién nacidos con insuficiencia respiratoria moderada (índice de oxigenación entre 10-30) dentro de las 48 horas del nacimiento quienes recibieron iNO 20 partes por millón vs. ventilación mecánica convencional con ONi y / o ventilación de alta frecuencia oscilatoria, si el índice de oxigenación aumentó a > 40 . Los resultados de la comparación de óxido nítrico de inicio temprano versus tratamiento convencional fueron los siguientes
 - La insuficiencia respiratoria hipoxémica grave (índice de oxigenación > 40) fue del 25% frente a 61% ($p < 0,05$; NNT 3)
 - La duración de la oxigenoterapia fue 11,5 días frente a 18 días ($p = 0,03$)
 - Se reportó muerte en 1 paciente vs. 2 pacientes (no significativo)

El estudio INNOVO²⁷ se realizó con el objetivo fue evaluar la efectividad clínica y costo-efectividad de una política de adicionar o no NO a los gases de ventilación de los recién nacidos con insuficiencia respiratoria grave. Los neonatos nacidos con una edad gestacional > 34 semanas, con < 28 días de edad, y con insuficiencia respiratoria grave que requiere asistencia respiratoria fueron aleatorizados para recibir o no recibir NO inhalado (NOi). El estudio no fue cegado. Los resultados fueron los siguientes:

- Sesenta infantes fueron reclutados (29 asignados a recibir NOi y 31 a no NOi) de 15 unidades neonatales en el Reino Unido, Finlandia, Bélgica y la República de Irlanda.
- 15/60 bebés reclutados murieron, y el 8,1% de los sobrevivientes (4/45) fueron clasificados como gravemente discapacitado a 1 año.
- No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos aleatorizados en términos del resultado primario de muerte o discapacidad grave por la edad corregida de 1 año (riesgo relativo = 0,96 IC 95% = 0,46-2,03, ($p = 0,86$) (p exacta de Fisher = 1,00).

Los costos de NO fueron compensados por la reducción de los costos de usar la membrana de oxigenación extracorpórea en el grupo de NOi. aunque la diferencia de medias (1.697 £) no fue estadísticamente significativa (intervalo de confianza del 95% = -14472 a 11478).

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

En la base de datos de DynaMed (2014)²⁸ se ha encontrado la siguiente información sobre la seguridad de óxido nítrico inhalado

- Precauciones
 - Retiro de la terapia: La interrupción brusca de la terapia de óxido nítrico puede resultar en la desaturación de oxígeno y un rebote en aumento en la presión de la arteria pulmonar. Tales manifestaciones también pueden ocurrir en los recién nacidos que no responden a la terapia con óxido nítrico inhalado. Para minimizar los efectos adversos asociados con la abstinencia de la terapia, se debe realizar una reducción gradual de la dosis y deben ser vigilados para evidenciar deterioro durante y después del retiro de la terapia.
 - La metahemoglobinemia: Posiblemente relacionada a la dosis; se presenta con poca frecuencia con las dosis recomendadas habituales, pero no se observó en el 35% de los recién nacidos que recibieron una dosis más alta (80 ppm). Las

²⁷ D. Field D, Elbourne D, Hardy P, Fenton C, Ahluwalia J. Neonatal Ventilation with Inhaled Nitric Oxide vs. Ventilatory Support without Inhaled Nitric Oxide for Infants with Severe Respiratory Failure Born at or Near Term: The INNOVO Multicentre Randomised Controlled Trial

²⁸ DynaMed. Óxido Nítrico. Actualizado 2014.

concentraciones de metahemoglobina generalmente retornan su nivel basal dentro de varias horas después del ajuste de dosis o interrupción de la terapia.

Se debe monitorear las concentraciones metahemoglobina en sangre periódicamente (por ejemplo, dentro de las 4 horas de iniciar el tratamiento y diariamente a partir de entonces). La metahemoglobinemia que no se resuelve después ajuste de la dosis de óxido nítrico se puede tratar con vitamina C IV, azul de metileno IV, o transfusión de sangre como sea clínicamente apropiado.

- Acumulación de Dióxido Nitrógeno: Las dosis recomendadas han dado lugar a la formación de una pequeña cantidad de dióxido de nitrógeno (<0,5 ppm), sin embargo, una dosis mayor (80 ppm) dió lugar a un pico de concentración media de dióxido de nitrógeno de 2,6 ppm.

El dióxido de nitrógeno puede interactuar con la oxihemoglobina para formar metahemoglobina, la exposición a concentraciones de dióxido de nitrógeno elevadas también puede causar lesión pulmonar aguda.

La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) ha establecido límites de exposición para óxido nítrico de 25 ppm y para el dióxido de nitrógeno de 5 ppm.

- Efectos adversos frecuentes:

Hipotensión, manifestaciones de abstinencia (por ejemplo, aumento de la presión pulmonar arterial, disminución de la presión parcial de oxígeno (PaO₂), aumento o retorno de la derivación de flujo de sangre derecho - izquierda, atelectasia, hematuria, hiperglucemia, sepsis, infección, estridor, celulitis

- Interacciones

Con medicamentos donadores de óxido nítrico (nitroprusiato de sodio, nitroglicerina) y prilocaine incrementan el riesgo de methahemoglobinemia

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

2.3 COSTO/DISPONIBILIDAD

En la guía de práctica clínica basada en la evidencia: óxido nítrico inhalado para los recién nacidos con insuficiencia respiratoria hipóxica aguda, de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)²⁹, se ha encontrado una revisión sobre estudios económicos farmacoeconómicos del uso de NOi en recién nacidos prematuros.

Un grupo de investigación realizó un análisis de costo-efectividad basado en 123 sujetos inscritos en el brazo Canadiense de 2 ensayos aleatorios controlados paralelos de NOi para la insuficiencia respiratoria hipoxémica. Se llevó a cabo desde la perspectiva del proveedor y el costo incluyó hasta el alta hospitalaria. Los costos se estimaron a partir de los recursos utilizados en un solo centro. Para los bebés sin hernia diafragmática congénita, los investigadores encontraron que los pacientes que reciben terapia con NOi tenían costos promedio de \$ 2,404 (dólares de los Estados Unidos) más que los pacientes que recibieron placebo, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,25). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad reportada. En un estudio de seguimiento, el grupo de investigación incorporo datos de costos durante 18 a 24 meses de seguimiento y los resultados de 96 bebés sin hernia diafragmática congénita, 68 de los cuales completaron el seguimiento (20 murieron). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los costos entre los recién nacidos tratados y no tratados

²⁹ Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. 2012.

Otro grupo de investigadores ha creado un modelo de decisión utilizando los resultados publicado de 6 ensayos aleatorios controlados de NOi en los recién nacidos hipoxémicos y de una cohorte de 123 recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) tratados en un solo hospital durante un período de 11 años. Los costos se estimaron a partir de los recursos utilizados por la cohorte de un solo centro. Llevaron a cabo su análisis desde la perspectiva de la sociedad de Estados Unidos. En el estudio, NOi aumentó el costo de la atención por \$ 1,141 por niño, con un coste-efectividad de \$ 33.234 por vida salvada y \$ 19.022 por años de vida ganado ajustados calidad (AVAC) (con análisis de costos de la intervención y 1 año después del alta). Extender el tiempo para el análisis de costos de vida mejoró la relación de \$ 976 por AVAC.

Un grupo utilizó un modelo de decisión para evaluar el costo-efectividad de NOi, utilizando los datos de los resultados de los 2 más grandes ensayos controlados aleatorios. Varias fuentes se utilizaron para convertir los recursos a los costes, incluido un análisis de las facturas detalladas del hospital de los 260 bebés de 1 de los 4 centros de ECMO. El análisis se realizó desde la perspectiva de la sociedad de Estados Unidos. Los investigadores informaron que si NOi sólo se utiliza en los centros de ECMO es tanto más eficaz y más barato que el placebo (un ahorro de \$ 1.880 por caso, intervalo de confianza [IC] 95% \$ 7,420 el más barato \$ 3.550 el más caro). El ahorro de costos fue predominantemente debido a la menor necesidad de ECMO en el grupo de NOi. El costo-efectividad era \$ 62.666 salvado por AVAC. Los relativamente pequeños tamaños de muestra de los 2 ensayos en que se basan los análisis dieron lugar a una gran incertidumbre en torno a las estimaciones puntuales de coste-efectividad. Cabe señalar que estos estudios de coste-efectividad se basan en el supuesto uso aprobado de acuerdo al inserto, y el horizonte temporal se limita al primer año de vida, de manera conservadora en el supuesto de que todos los costos y efectos de NOi han desaparecido en 1 año.

El estudio INNOVO³⁰ sobre la costo-efectividad de una política de añadir o no NO a los gases de ventilación de los recién nacidos con insuficiencia respiratoria grave report la siguiente información

Los costos de NO fueron compensados por la reducción de los costos de usar la membrana de oxigenación extracorpórea en el grupo de NOi, aunque la diferencia de medias (1.697 £) no fue estadísticamente significativa (intervalo de confianza del 95% =-14472 a 11478).

Precio de medicamento y costo por día de tratamiento en el Perú

En la siguiente tabla se muestra el precio del medicamento y el costo de los 3-7 días que dura el tratamiento solamente considerando el precio del medicamento

Medicamento inyectable	Dosis diaria	Costo diario	Duración del Tratamiento	Costos de Tratamiento
		S/.	S/.	S/.

³⁰ D. Field D, Elbourne D, Hardy P, Fenton C, Ahluwalia J. Neonatal Ventilation with Inhaled Nitric Oxide vs. Ventilatory Support without Inhaled Nitric Oxide for Infants with Severe Respiratory Failure Born at or Near Term: The INNOVO Multicentre Randomised Controlled Trial



Óxido Nítrico Gas inhalado	Comenzar con 20 ppm	100.00 ³¹	3-7 días	300.00- 700.00
-------------------------------	------------------------	----------------------	----------	----------------

VIII. Resumen del estatus regulatorio

EMA/FDA

Se encuentra aprobado por la FDA y la EMA para la siguiente indicación

- Para el tratamiento de neonatos ≥ 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfico de hipertensión pulmonar, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea.

La EMA há aprobado una segunda indicación

- Como parte del tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca en adultos, recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0-17 años para reducir selectivamente la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo derecho y la oxigenación.

Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS vigente

No se encuentra incluido en la 19va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales

IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Óxido Nítrico gas para inhalación, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que actualmente no se encuentra en el mercado farmacéutico nacional requiriendo infraestructura y equipamiento que no se dispone en el país.

³¹ Instituto Nacional Materno Perinatal. Solicitud de inclusión de Oxido Nítrico gas para inhalación a la Lista Complementaria de medicamentos Materno Neonatal al PNUME. 2015