



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ÓXIDO NÍTRICO EN EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR SEVERA EN NEONATOS MAYORES DE 34 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Enero, 2020



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.

REVISOR CLÍNICO

- Tania Patricia Solís Mezarino, Médica Neonatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad del óxido nítrico en el tratamiento de hipertensión pulmonar severa en neonatos mayores de 34 semanas de edad gestacional. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AHA/ATS	American Heart Association and American Thoracic Society
AT/CT	A término/Casi a término
DA	Ductus arterioso
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
ECA	Ensayo clínicos aleatorizado
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea (siglas originalmente en inglés)
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
FO	Foramen oval
GPC	Guías de Práctica Clínica
iNO	Óxido Nítrico inhalado (siglas originalmente en inglés)
IO	Índice de oxigenación
MA	Metaanálisis
PPHN	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (siglas originalmente en inglés)
PaO ₂	Presión parcial de oxígeno arterial
RVP	Resistencia vascular pulmonar
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión Sistemática
SAM	Síndrome de aspiración de meconio

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	8
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ÓXIDO NÍTRICO INHALADO	11
III. METODOLOGÍA.....	13
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	13
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	13
IV. RESULTADOS	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	16
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	16
ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS	17
V. DISCUSIÓN.....	21
VI. CONCLUSIONES	23
VII. RECOMENDACIONES	24
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
IX. ANEXO.....	27
ANEXO N°1: Condiciones de uso	27
X. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	29

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN, por sus siglas en inglés) es un síndrome que resulta de la falla en la transición de la circulación fetal a la neonatal extrauterina. La PPHN se caracteriza por presión vascular pulmonar elevada y persistente, que produce un cortocircuito (*shunt*) de la circulación de sangre no oxigenada de las cavidades derechas a las izquierdas del corazón a través del foramen oval patente y/o a través del ductus arterioso persistente con la consecuente hipoxemia sistémica. Las causas de la PPHN pueden ser idiopáticas o secundarias a enfermedad del parénquima pulmonar, como el síndrome de aspiración de meconio, el síndrome de dificultad respiratoria neonatal, neumonía, sepsis, hernia diafragmática e hipoplasia pulmonar.
- Clínicamente, los infantes afectados con PPHN muestran diferentes grados de falla respiratoria hipoxémica. La hipoxemia se debe a una discordancia de la tasa de ventilación/perfusión en los pulmones y también al *shunt* extrapulmonar de derecha a izquierda a través de canales fetales (foramen oval y ductus arterioso) debido a una alta resistencia vascular pulmonar. El índice de oxigenación (IO) es un parámetro apropiado para juzgar la gravedad de la enfermedad y se calcula de la siguiente manera: $((\text{presión media de la vía aérea} \times \text{FiO}_2 \times 100) / \text{presión parcial de oxígeno arterial [PaO}_2])$.
- El tratamiento convencional de la PPHN incluye la optimización de la función cardíaca, así como adecuada expansión y vasodilatación pulmonar con el uso de oxígeno suplementario a través de una ventilación asistida de alta frecuencia, agentes inotrópicos, sedantes y relajantes musculares. Este tratamiento se encuentra disponible actualmente en EsSalud. No obstante, para los casos más severos no existen otras opciones disponibles.
- Otras opciones de tratamiento incluyen la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés) y el uso del óxido nítrico inhalado (iNO). La primera, es una técnica invasiva y extremadamente compleja que proporciona soporte respiratorio y cardíaco en los casos severos (con IO >40). Aunque esta técnica mejora el flujo sanguíneo pulmonar sin aumentar el riesgo de barotrauma, requiere de un equipo especializado y aumenta el riesgo de daño neurológico por hemorragias o infartos. Por otro lado, el iNO también aumenta el flujo sanguíneo pulmonar, pero se administra por vía endotraqueal junto con el resto del tratamiento convencional como la ventilación asistida sin requerir de complejos instrumentos o ser más invasivo.
- Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad del uso de iNO comparado con el tratamiento

convencional (ventilación de alta frecuencia, sedación, inotrópicos, relajante muscular) como mejor terapia de soporte para el tratamiento de neonatos >34 semanas de gestación con hipertensión pulmonar severa (índice de oxigenación > 25).

- La mejor evidencia disponible a la fecha procede de una reciente revisión sistemática (RS) de Cochrane, la cual concluyó que existía información de alta calidad metodológica en relación a que el uso de iNO reduce la necesidad de la ECMO en infantes a término o casi a término con falla respiratoria hipóxica de etiología variada, incluida la PPHN asociada o no a enfermedades del parénquima pulmonar. Pero que el iNO, no disminuyó la incidencia de muerte.
- En dicha RS de Cochrane se incluyó información procedente de diez ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de moderada a alta calidad metodológica. El uso de iNO mostró ser seguro y eficaz en ayudar a neonatos AT/CT (a término/casi a término) con falla respiratoria que no respondieron a otros métodos de apoyo. El iNO aumenta los niveles de oxígeno en la circulación sanguínea y así los neonatos tienen mayor probabilidad de sobrevivir sin necesidad de ECMO, una terapia altamente invasiva con muchas complicaciones. Sin embargo, los beneficios del iNO no son claros en infantes cuya dificultad respiratoria es debida a una hernia diafragmática.
- Igualmente, la guía de la AHA/ATS (American Heart Association and American Thoracic Society) recomienda con el más alto grado de calidad y fuerza, el uso de iNO para reducir la necesidad de ECMO en infantes AT/CT con hipertensión pulmonar persistente o falla respiratoria, con un índice de oxigenación que excede a 25.
- El iNO no ha mostrado tener eventos adversos a corto ni a largo plazo. La frecuencia de eventos adversos reportados fue similar entre los grupos que usaron el iNO y los que no lo usaron. Ningún niño tuvo que discontinuar el tratamiento por toxicidad. El iNO no tuvo efecto detectable en la mortalidad. No obstante, se requiere monitorear el nivel de metahemoglobina y el NO₂ de manera periódica a lo largo del tratamiento. Por otro lado, se hicieron evaluaciones de seguimiento a los 18–24 meses en los niños, en estos periodos la evaluación mental, motor, auditiva o neurológica fueron similares en ambos grupos.
- En conclusión, existe evidencia que sugiere que agregar el uso de iNO al tratamiento convencional es seguro y eficaz en niños AT/CT que no han respondido a estos tratamientos convencionales. Aunque el iNO no aumentó la sobrevida global, sí incrementó los niveles de oxígeno en la sangre de los

infantes y disminuyó la necesidad de usar ECMO, una técnica altamente invasiva y con muchas complicaciones.

- El evitar el uso de ECMO es relevante para el contexto de EsSalud ya que significa que los infantes tratados con iNO pueden sobrevivir sin la necesidad de ser sometidos a un procedimiento altamente invasivo y el cual, dentro de la institución se encuentra disponible de manera muy limitada para la población pediátrica, por lo que adicionalmente se evitaría incurrir en los costos derivados de su uso y el manejo de sus complicaciones.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI aprueba el uso de óxido nítrico inhalatorio por vía endotraqueal en recién nacidos a término y casi a término con hipertensión pulmonar y con índice de oxigenación > 25 . La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación. La continuación de dicha aprobación está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del uso del óxido nítrico inhalado por vía endotraqueal comparado con terapia convencional como (ventilación de alta frecuencia, sedación, inotrópicos, relajante muscular) considerada como mejor terapia de soporte, para el tratamiento de neonatos >34 semanas de gestación con hipertensión pulmonar severa (índice de oxigenación > 25). Así, la médica pediatra neonatóloga Tania Patricia Solís Mezarino del Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico óxido nítrico inhalado según la siguiente pregunta PICO inicial:

Pregunta PICO propuesta por el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

P	<p>Neonato > 34 semanas de edad gestacional con insuficiencia respiratoria grave caracterizada por hipoxemia grave rebelde al tratamiento con índice oxigenatorio > 25 en dos controles sucesivos separados por 30 minutos, con evidencia de hipertensión pulmonar persistente diagnosticada por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PaO₂ postductal < 60 mmHg • Gradiente PaO₂ pre-postductal > 15 mmHg y/o • Gradiente SatO₂ pre-postductal > 5% y/o <p>Evidencia por ecocardiografía doppler (hipertrofia ventrículo derecho, regurgitación tricuspídea, desviación del septum interventricular hacia la izquierda y mezcla ductal y/o auricular de derecha a izquierda o bidireccional, en ausencia de cardiopatía ductus dependiente). A pesar de haber optimizado todos los recursos para su tratamiento (ventilación de alta frecuencia y terapia hemodinámica plena)[sic].</p>
I	<p>Administración por vía endotraqueal de óxido nítrico inhalado, a dosis inicial de 20 ppm, para luego ir titulando hasta alcanzar la dosis mínima necesaria, pudiendo requerirse 3 a 4 días para los buenos respondedores.</p> <p>En el caso de no haber respuesta (mal respondedor si a las 2 horas la PaO₂ postductal no asciende un 20%) este deberá ser retirado como máximo dentro de las 4 horas siguientes de iniciado su uso[sic].</p>
C	<p>El único medicamento disponible en EsSalud para el manejo de la hipertensión pulmonar es el sildenafil vía oral (tabletas 100mg). Sobre este, la última revisión Cochrane (2017) postula que “en lugares donde no se dispone de óxido nítrico, el uso de sildenafil sería una terapia con potencial de mejorar los parámetros fisiológicos y disminuir la mortalidad en los pacientes con hipertensión pulmonar, sin embargo, la seguridad y eficacia de su uso no ha sido aún bien determinada en ensayos clínicos grandes randomizados”[sic].</p>

	Nosotros hemos venido tratando a los pacientes con hipertensión pulmonar severa con esta única alternativa disponible en el petitorio y hasta hace poco en el país, pero actualmente ya disponemos en el mercado farmacéutico nacional del óxido nítrico inhalado con dispositivos seguros de administración[sic].
O	Reducir el resultado combinado de morir o necesidad de ECMO (NNT reportado por la literatura de 5.3). Ya que en nuestra institución carecemos de la terapia de ECMO para neonatos, esperamos reducir significativamente sus posibilidades de morir. Es preferible sobre sildenafil (única terapia disponible en el petitorio) debido a su falta de efecto sobre la hemodinámica sistémica, junto con la seguridad relativa de la administración cuando se controla adecuadamente, y la falta de secuelas significativas del desarrollo neurológico a largo plazo (sildenafil carece de estudios sobre sus efectos en el neurodesarrollo a largo plazo)[sic].

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

Pregunta PICO validada con especialista

P	Neonatos >34 semanas de edad gestacional con hipertensión pulmonar severa*
I	Óxido nítrico inhalado vía endotraqueal
C	Mejor terapia de soporte**
O	Mortalidad Uso de ECMO Oxigenación Deterioro cognitivo Enfermedad pulmonar crónica Eventos adversos Calidad de vida

*índice de oxigenación >25

** ventilación de alta frecuencia, sedación, inotrópicos, relajante muscular. Actualmente, a nivel nacional, solo se realiza ECMO en el INCOR.

B. ASPECTOS GENERALES

Al nacer se producen cambios fisiológicos que permiten la separación de la circulación pulmonar de la sistémica y el establecimiento de una circulación normal extrauterina. En este proceso se debe producir un rápido descenso de la resistencia vascular pulmonar (RVP) para aumentar el flujo sanguíneo a los pulmones con el consecuente mayor retorno venoso pulmonar y mayor presión en la aurícula izquierda (Abman 2016). El incremento de la presión en la aurícula izquierda promueve el cierre del foramen oval (FO). Conforme la RVP disminuye, el flujo a través del ductus arterioso (DA) se revierte de derecha-izquierda a izquierda-derecha. La transición normal es mediada en parte por la vía del óxido nítrico - guanosina monofosfato cíclica (c-GMP) así como por la vía de la adenosina monofosfato prostaciclina cíclica. Ambas vías conducen a la vasodilatación pulmonar a través de la disminución de las concentraciones intracelulares de calcio (Storke 2013).

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) se define como la falla en lograr o mantener una RVP baja normal en el nacimiento. Las consecuencias de la PPHN incluyen elevación sostenida de la RVP e hipoxemia secundaria al flujo de sangre poco oxigenada de derecha a izquierda a través del DA y FO. La PPHN puede ser idiopática o asociarse con enfermedad del parénquima pulmonar, como el síndrome de dificultad respiratoria neonatal, síndrome de aspiración de meconio (SAM), neumonía/sepsis, hernia diafragmática congénita e hipoplasia pulmonar. Aunque cambios anatómicos como la hipertrofia del músculo liso vascular pulmonar pueden ocurrir y contribuir con el aumento de la resistencia pulmonar, la vasoconstricción pulmonar y la reactividad vascular alterada es clave en la fisiopatología de este síndrome.

El tratamiento de la PPHN incluye la optimización del volumen y función pulmonar, el uso de oxígeno suplementario y el soporte de la función cardiaca. La presión arterial sistémica debe mantenerse en niveles normales para la edad y se debe ofrecer terapia cardiotónica con el objetivo primario de reducir la disfunción de ambos ventrículos, así como aumentar el transporte sistémico del oxígeno. El uso de oxígeno por medio de la ventilación mecánica o la ventilación de alta frecuencia, se utiliza para revertir la hipoxemia, pero deben evitarse las altas concentraciones ($FiO_2 > 0.6$) ya que pueden ser inefectivas debido al shunt extra pulmonar y podría agravar el daño pulmonar. El índice de oxigenación (IO) es un parámetro apropiado para juzgar la gravedad de la enfermedad. El IO se calcula de la siguiente manera: $(\text{presión media de la vía aérea} \times FiO_2 \times 100) / PaO_2$.

En los casos más severos de falla respiratoria hipoxémica, como por ejemplo con IO > 40 , se recurren a procedimientos terapéuticos más invasivos, como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés). Los infantes con PPHN pueden ser tratados con ECMO ya que aumenta su oxigenación al mejorar el flujo sanguíneo pulmonar y sin aumentar el riesgo de barotrauma (Mugford 2008). Sin

embargo, esta técnica constituye un procedimiento de excepción realizado por un equipo especializado y entrenado. Esta técnica oxigena a la sangre fuera del cuerpo. Para ello se requiere la cateterización y con frecuencia el ligamiento de los grandes vasos cervicales (vena yugular y arteria carótida), la anticoagulación de la sangre y el uso de productos sanguíneos de reemplazo. Los potenciales efectos adversos serios incluyen el riesgo de hemorragia o infarto cerebral, así como un incierto pronóstico en la vida adulta. El ECMO es una técnica invasiva y extremadamente compleja que provee de apoyo a la vida en casos severos, pero potencialmente reversibles, de insuficiencia respiratoria.

La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos aprobó desde 1999 el uso de un vasodilatador específico pulmonar para la PPHN en infantes a término y casi a término. Su uso está basado en datos provenientes de ensayos controlados con placebo que mostraron que el uso de iNO mejora la oxigenación y disminuye la necesidad de uso de ECMO en neonatos con PPHN y un IO>25. En nuestra institución no se encuentra disponible el iNO. Por ello el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible respecto a los beneficios y efectos de daño del uso de óxido nítrico inhalado comparado con la mejor terapia de soporte (ventilación de alta frecuencia, sedación, inotrópicos, relajante muscular) para el tratamiento de neonatos de >34 semanas de gestación con hipertensión pulmonar severa (índice de oxigenación >25).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ÓXIDO NÍTRICO INHALADO

El óxido nítrico inhalado (INOmax®¹) está indicado para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea en neonatos a término o casi a término con falla respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o por ecocardiografía de hipertensión pulmonar, en conjunción con apoyo ventilatorio y otros agentes apropiados.

La aprobación otorgada por la FDA se basó en los resultados procedentes de dos ECA, doble ciego y controlados con placebo en neonatos con falla respiratoria hipóxica de etiología variada (FDA 1999), el estudio NINOS y el estudio CINRGI.

Tabla 1. Registros sanitarios de iNO (DIGEMID - MINSA 2019)

Registro sanitario	Nombre Composición	Fabricante	Fecha de vencimiento
GME0001	GHIP 800 PPM V/V	PRAXAIR MEXICO, S. DE R.L. DE C.V.	7/5/2023

Fuente: Registro sanitario de productos farmacéuticos MINSA. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

¹ Nombre comercial con el cual fue aprobado para su comercialización.

De acuerdo a la información proporcionada por el médico solicitante en la Carta N° 747 HNERM-GRPR-EsSalud-2019, el costo diario del tratamiento con iNO es de aproximadamente S/ 2,000.00. Así, considerándose una duración del tratamiento de 6 a 10 días, el costo total del tratamiento con iNO oscilaría los S/ 12,000.00 a S/ 20,000.00 por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de uso de óxido nítrico inhalatorio por vía endotraqueal comparado con mejor terapia de soporte (ventilación de alta frecuencia, sedación, inotrópicos, relajante muscular), para el tratamiento de neonatos >34 semanas de gestación con hipertensión pulmonar severa (índice de oxigenación > 25). Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), *National Library of Medicine* (PubMed-Medline) y *Health Systems Evidence*. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, *the National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), the Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ), *the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *the Scottish Medicines Consortium* (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

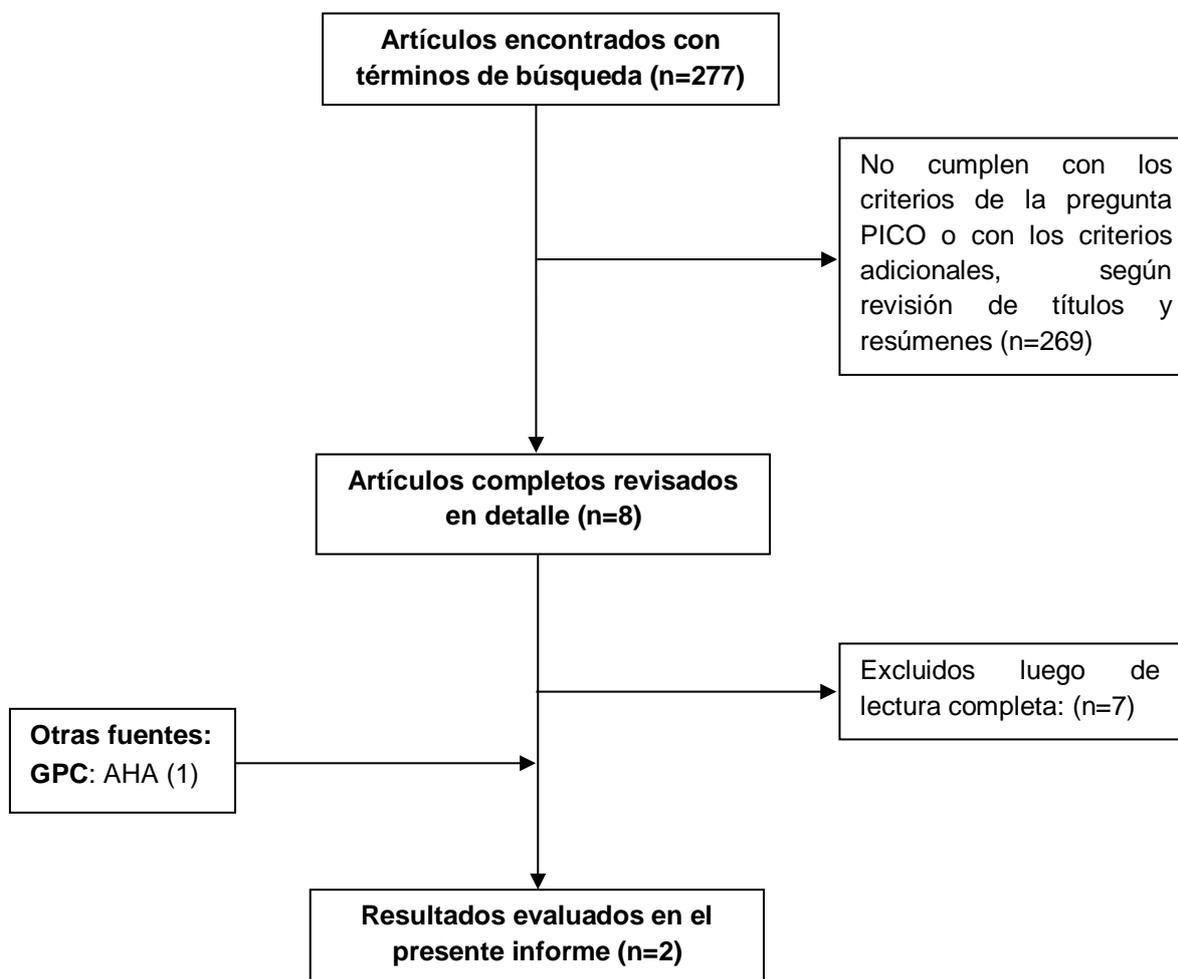
Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos MeSH², lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- **Óxido nítrico:** Nitric OR Nitric Oxide.
- **Neonates:** neonates.

² Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de óxido nítrico inhalatorio por vía endotraqueal comparado con mejor terapia de soporte (ventilación de alta frecuencia, sedación, inotrópicos, relajante muscular) para el tratamiento de neonatos >34 semanas de gestación con hipertensión pulmonar severa (índice de oxigenación > 25).

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- AHA 2015 - ATS 2015 (American Heart Association and American Thoracic Society) - Pediatric Pulmonary Hypertension Guidelines.

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

No se identificaron ETS que respondan a la pregunta PICO de interés.

Revisiones sistemáticas

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane. Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1.

Ensayos clínicos aleatorizados

No se identificaron ECA que respondan a la pregunta PICO de interés publicados con fecha posterior a la búsqueda de literatura de la revisión sistemática incluida en esta evaluación.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

AHA - ATS 2015 (American Heart Association and American Thoracic Society) - Pediatric Pulmonary Hypertension Guidelines

Esta guía desarrollada por la AHA y la ATS sobre la hipertensión pulmonar pediátrica utilizó la metodología desarrollada por la AHA para graduar sus recomendaciones. Esta metodología incluye una valoración de clase y nivel. La clase (I o II) es un estimado de la magnitud del efecto del tratamiento con consideración de los riesgos versus el beneficio. El nivel de la evidencia (A, B y C) es un estimado de la certeza o precisión del efecto del tratamiento.

En esta guía se recomienda el uso de iNO para reducir la necesidad de la ECMO en infantes a término o casi a término con hipertensión pulmonar persistente o falla respiratoria, con índice de oxigenación que excede a 25. Esta recomendación esta graduada como clase I y nivel de evidencia A. La clase I califica que el beneficio sobrepasa el riesgo y el nivel A que la evidencia evaluada en múltiples poblaciones y los datos provienen de múltiples ECA o metaanálisis (MA).

Dentro del documento no se especifican los estudios que constituyen la evidencia evaluada por los desarrolladores de esta guía. Solo se menciona que el iNO está aprobado por la FDA como terapia vasodilatadora específica para PPHN en infantes a término o casi a término y que su uso está basado en datos extensos de seguridad y eficacia procedentes de ECA controlados con placebo que muestran que el iNO mejora de manera aguda la oxigenación y disminuye la necesidad de soporte con ECMO en los recién nacidos con PPHN y un IO >25. Se señala también que el iNO no reduce la mortalidad o la duración de la hospitalización, así como que entre el 30 % y 40 % de los infantes no logran una mejora sostenida en la oxigenación con iNO.

El criterio más importante para empezar el iNO es el diagnóstico de PPHN con cortocircuito *-shunt-* extrapulmonar de derecha a izquierda diagnosticado por ecocardiografía. Existe menor evidencia para guiar los procedimientos de discontinuación óptima. Una vez que la oxigenación se mejora el iNO puede ser discontinuado relativamente rápido hasta 5 ppm sin dificultad y discontinuarlo dentro de los cinco días (Clark 2000).

A partir de esta recomendación general, en esta guía se brindan algunos comentarios adicionales respecto al uso de iNO, aunque sin la evaluación formal de la evidencia o incluso sin referencia del estudio pertinente. Así, para sugerir que no existe un beneficio claro en el inicio del tratamiento con grados moderados de hipoxemia, se señala que un ensayo clínico (no referenciado) que enroló a infantes en un estadio temprano de falla respiratoria (IO=15–25) en el que el iNO no disminuyó la incidencia de ECMO o muerte

ni mejoró otros desenlaces, que incluyen la incidencia de enfermedad pulmonar crónica o deterioro del neurodesarrollo. De otro lado, los autores de esta guía señalan que los infantes que permanecen hipoxémicos y con evidencia de PPHN por más de cinco días, tienen mayor probabilidad de tener una desregulación del tono de los vasos pulmonares como la displasia alveolar capilar (Bishop 2011), hipoplasia pulmonar severa o daño pulmonar progresivo.

En esta guía se recomienda con el mayor nivel de graduación el uso de iNO para reducir la necesidad del uso de ECMO en infantes a término o casi a término con PPHN o falla respiratoria e IO>25. Pero no se describe de donde procede la evidencia que sustenta esta recomendación. Aunque su recomendación es concordante con la autorización que le otorgó la FDA, esta guía es de baja calidad al no ofrecer los estudios que sustenten sus recomendaciones.

ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Barrington et al., 2017- Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane

Esta RS tuvo como objetivo determinar si el tratamiento de neonatos a término o casi a término con iNO mejora la oxigenación y reduce la tasa de muerte, reduce el uso de la ECMO o afecta al neurodesarrollo a largo plazo.

Se incluyeron solo a ECA en neonatos a término o casi a término (> 34 semanas de gestación) con hipoxemia debido a sospecha de enfermedad pulmonar, hipertensión pulmonar con cortocircuito *-shunt-* de derecha a izquierda o ambos. La comparación fue la administración de iNO versus un "control" (ningún gas o gas placebo).

Se excluyeron a neonatos con *shunt* intracardiaco debido a enfermedad cardiaca congénita estructural y aunque se incluyeron a infantes con hernia diafragmática congénita, los resultados de este grupo fueron evaluados de manera separada debido a que pueden responder de manera diferente.

Desenlaces primarios

1. Muerte o uso de ECMO.
2. Muerte antes de salir de alta del hospital.
3. Uso de ECMO antes del alta del hospital.

Desenlaces secundarios

1. Mejora en la oxigenación (como variable dicotómica) dentro de 30 a 60 minutos.
2. Efectos en el índice de oxigenación después de 30-60 minutos de terapia (valores absolutos y cambios respecto al basal).
3. Efectos en la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) después de 30-60 minutos de terapia (valores absolutos y cambios respecto al basal).

4. Discapacidad del neurodesarrollo a los 18-24 meses.
5. Parálisis cerebral.
6. Discapacidad cognitiva a los 18-24 meses.
7. Sordera.

Desenlaces agregados *post hoc*

1. Cambio en el índice de oxigenación después del tratamiento.
2. Cambio en PaO₂ después del tratamiento.
3. Enfermedad pulmonar crónica.

Resultados

Se identificaron 17 ECA en infantes AT/CT. Los estudios variaron en el tamaño de la muestra desde n=17 a n=235. Los criterios de inclusión fueron considerablemente homogéneos. Algunos estudios excluyeron a infantes con hipoplasia pulmonar por cualquier causa, otros estudios excluyeron a infantes con hernia diafragmática congénita. Diez estudios compararon iNO con un control (placebo o cuidado estándar sin iNO en niños con enfermedad de gravedad moderada o severa), un estudio permitió el uso de iNO tanto en el grupo control y de intervención, según criterio del médico tratante. Este estudio no fue incluido en el análisis. Dos estudios aplicaron otras restricciones: un estudio solo incluyó a niños con hernia diafragmática y comparó iNO con placebo y otro incluyó solo a niños con aspiración de meconio.

Comparación: iNO versus control (no iNO) en infantes con insuficiencia respiratoria hipóxica (10 ECA)

Muerte o uso de ECMO

El MA de ocho ECA que no permitieron el uso de iNO en los controles y sin participantes con hernia diafragmática congénita (HDC) revelaron que el tratamiento con iNO resultaba en una reducción de la incidencia de muerte o requerimiento de ECMO (riesgo relativo [RR]:0.66, intervalo de confianza [IC] 95%: 0.57 - 0.77; ocho estudios, 859 infantes; RD-0.18, IC 95%: -0.25 a -0.12) (evidencia de alta calidad) con pequeña heterogeneidad ($I^2=21$ %) (Christou 2000, Clark 2000, Davidson 1997, INNOVO 2007, Liu 2008, Ninos 1996, Roberts 1996, Wessel 1996). Los análisis de sensibilidad mostraron que la exclusión de estudios con alto riesgo de sesgo (Wessel 1996; Liu 2008) no afectaron la tasa de riesgo de este desenlace, pero se redujo la heterogeneidad a cero ($I^2=21$ %).

Muerte antes de salir del hospital

Fueron los mismos estudios que el desenlace anterior. Ninguno de los estudios encontró de forma individual algún efecto significativo. El MA reveló que no había un efecto

estadísticamente significativo para este desenlace (RR:0.89, IC 95%: 0.60 - 1.31; ocho estudios, 860 infantes; RD -0.01, IC 95% -0.05 a 0.03) (evidencia de alta calidad).

ECMO antes de salir del hospital

El MA mostró diferencias significativas a favor de iNO (RR 0.60, IC 95%: 0.50 - 0.71; siete estudios, 815 infantes; RD -0.20, IC 95% -0.27 a -0.14) (evidencia de alta calidad).

Falla en mejorar la oxigenación (PaO₂)

Solo dos estudios reportaron este desenlace (Ninos 1996; Roberts 1996). Ambos mostraron un beneficio estadísticamente significativo a favor de iNO con menos niños que fallaron a mejorar la oxigenación (RR 0.50, IC 95%: 0.34 - 0.75; dos estudios, 287 infantes).

IO 30 a 60 minutos después del inicio del tratamiento

El MA mostro que el IO 30 a 60 minutos después del inicio del tratamiento fue significativamente menor en el grupo de iNO (diferencia de medias: -8.45, IC 95%: -11.42 a -5.48; cinco estudios, 709 infantes).

Desarrollo neurológico y otros desenlaces tardíos

Cuatro estudios reportaron este desenlace (Ninos 1996; Wessel 1996; Davidson 1997; Ninos 1997). Para los sobrevivientes del estudio de Ninos 1996, los investigadores aplicaron la evaluación la prueba de BSID II (n=154), una evaluación neurológica (n=172) y una prueba de audición (n=157).

Los resultados no mostraron diferencias significativas en la aparición de secuelas neurológicas entre los niños que usaron iNO y los del control: 18/87 en el grupo de control y 19/85 del grupo de iNO, no tuvieron una evaluación neurológica normal y 9/87 del grupo de control comparada con 10/85 del grupo de iNO tuvieron parálisis cerebral (PC).

Los investigadores no observaron diferencias en la aparición de deficiencias auditivas (definida como un umbral > 40 db; 23/82 en el grupo de control vs 24/75 en el grupo de iNO) ni tampoco en las puntuaciones del BSID (Mental Development Index (MDI) 87 ± 18.7 para los niños del grupo de control vs 85 ± 21.7 para los niños del grupo de iNO o en el Physical Development Index (PDI) 93.6 ± 17.5 para el grupo control vs 85.7 ± 21.2 en el grupo de iNO).

La aparición de convulsiones fue menor entre los niños que usaron iNO (13/87 en el grupo control vs 4/85 en el grupo iNO; P=0.046). Adicionalmente, los investigadores reportaron que no encontraron diferencias en los requerimientos por reingresos hospitalarios posteriores o tardíos, uso de medicación en casa, monitores de apnea, oxígeno en casa, uso de tubos de gastrostomía o requerimientos de terapia del habla. Los investigadores no reportaron los desenlaces para todos los infantes en el estudio Ninos (1997) y manifestaron que ellos no encontraron diferencias en los resultados

generales de las evaluaciones BSID y las proporciones con puntuaciones inferiores a 70 fueron similares.

La mayoría de los estudios (siete de diez) calificaron como de moderada a alta calidad metodológica para la comparación del uso de iNO vs placebo, incluyendo tres estudios con alta calidad. La calidad se redujo en cuatro estudios debido a inciertos métodos de ocultamiento de la asignación aleatoria y de cegamiento de la intervención. Tres de los diez ECA calificaron como de baja calidad debido que eran abiertos y tenían inciertos métodos de asignación aleatoria y ocultamiento de la asignación.

Conclusiones de los autores de la RS

En base a la información disponible actualmente, el iNO ha mostrado ser un tratamiento efectivo para los neonatos a término o casi a término con insuficiencia respiratoria hipóxica y que no responden a otras terapias, con la posible exclusión de infantes con hernia diafragmática congénita. Su uso reduce la necesidad de ECMO y parece ser el único vasodilatador pulmonar selectivo para el cual existe prueba disponible de su eficacia.

La falta del efecto en la hemodinámica sistémica, unido con una seguridad relativa en su administración cuando es apropiadamente monitoreado y la ausencia de secuelas a largo plazo significativas en el neurodesarrollo apoyan el uso de iNO sobre otros vasodilatadores.

Parece ser apropiado el uso del tratamiento en aquellos severamente enfermos (con $IO \geq 25$, o $PaO_2 < 100$ mmHg con suplemento de oxígeno al 100 %). El comenzar el tratamiento tempranamente no parece reducir más el requerimiento de ECMO o la mortalidad (sin embargo, existe incertidumbre alrededor de esto, ya que los intervalos de confianza del RR son muy amplios [0.61 - 1.24]).

Los autores de esta RS opinaron que no es ético realizar estudios posteriores en infantes a término o casi a término con falla respiratoria hipóxica utilizando un grupo control sin tratamiento. En cambio, si pueden ser de valor otros diseños que incluyan la comparación de iNO con otros agentes activos o con dosis diferentes de iNO.

Comentarios Finales

En esta RS se muestra que el uso de iNO comparado con su no uso, no redujo la mortalidad, pero sí redujo significativamente el uso de ECMO antes del alta hospitalaria. El uso de iNO mejoró significativamente la oxigenación, redujo el índice de oxigenación a los 30-60 minutos y aumentó el PaO_2 a los 30-60 min. Los neonatos que recibieron iNO no tuvieron incremento del riesgo de deterioro en el neurodesarrollo y no sufrieron complicaciones pulmonares después del alta hospitalaria, comparados con el grupo control. La calidad de la evidencia fue de moderada a alta, por lo que la confianza es adecuada para esperar un beneficio del uso de iNO comparado a su no uso (tratamiento convencional) en términos de mejora de la oxigenación y disminución de la necesidad de usar un procedimiento altamente complejo e invasivo como es el ECMO.

V. DISCUSIÓN

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) se da por una falla en la producción de los cambios fisiológicos que permiten la separación de la circulación pulmonar de la sistémica y el establecimiento una circulación normal extrauterina o postnatal. La PPHN puede asociarse a otras enfermedades como el síndrome de dificultad respiratoria neonatal, síndrome de aspiración de meconio, neumonía/sepsis, hernia diafragmática congénita e hipoplasia pulmonar o no tener causa identificable (idiopática).

La alta resistencia de los vasos pulmonares produce alteraciones de la tasa ventilación/perfusión y consecuentemente hipoxemia. La administración de óxido nítrico por vía inhalatoria relaja al músculo liso de los vasos sanguíneos debido al aumento intracelular de guanosina cíclica 3',5'-monofosfato, que resulta de la activación de la guanilato ciclasa. El iNO parece incrementar la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) al dilatar los vasos pulmonares en áreas mejor ventiladas del pulmón y redistribuir el flujo sanguíneo pulmonar fuera de las regiones del pulmón con baja tasa de ventilación/perfusión hacia regiones con tasas normales.

En EsSalud el tratamiento de la PPHN se basa en el uso de oxigenación suplementaria con ventilación de alta frecuencia, uso de agentes cardiotónicos, sedación y relajantes musculares. Si los pacientes no responden a este tratamiento convencional no existen más opciones disponibles. Por ello, el objetivo del presente dictamen fue la evaluación de la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia clínica y perfil de toxicidad del óxido nítrico inhalado en neonatos mayores de 34 semanas de gestación con hipertensión pulmonar severa y con índice de oxigenación >25. La búsqueda de la literatura científica identificó una guía AHA-2015 y una reciente revisión sistemática Cochrane (Barrington 2017). No se identificaron ETS.

La principal evidencia proviene de una reciente RS publicada por Barrington et al. (2017) cuyo objetivo fue comparar el tratamiento con iNO versus placebo, en mejorar la oxigenación, reducir la mortalidad o el uso de ECMO, o un deterioro del neurodesarrollo a largo plazo en neonatos AT/CT (> 34 semanas de gestación) y con hipoxemia por una probable enfermedad pulmonar e hipertensión pulmonar. Se excluyeron a los neonatos con hernia diafragmática o enfermedad cardíaca estructural.

Ocho ECA compararon el uso de iNO con placebo en neonatos con falla respiratoria hipoxémica de diversa etiología principalmente pulmonar y grados diferentes de severidad. Cinco de los ocho estudios requerían evidencia por ecocardiografía de hipertensión pulmonar. La gravedad de la hipoxemia se midió de manera heterogénea, usando la PaO₂ o el IO donde los parámetros tuvieron valores variables entre los estudios. En general, la calidad de la evidencia para esta comparación es de moderada a alta calidad metodológica. El desenlace principal de eficacia estuvo compuesto de muerte o uso de ECMO.

Existe evidencia de moderada a alta calidad de que el tratamiento con iNO en neonatos AT/CT con falla respiratoria hipóxica de diversa etiología, principalmente pulmonar, disminuye la necesidad de ECMO durante la hospitalización, aunque no disminuye la mortalidad. La evidencia está apoyada por los ECA que incluyeron neonatos >34 semanas hipoxémicos en ventilación mecánica con un índice de oxigenación >25, o $\text{PaO}_2 < 100$ mmHg con suplemento de oxígeno al 100 %. Por otro lado, el MA de cuatro estudios no mostró diferencias significativas en la aparición de secuelas neurológicas a largo plazo (18 a 24 meses) entre los niños sobrevivientes que usaron iNO y los del control. El análisis acumulado de ocho ECA mostró un beneficio del iNO sobre placebo en reducir el requerimiento de ECMO y sin diferencias en la aparición de secuelas neurológicas a largo plazo

Respecto a los eventos adversos, el uso de iNO debe ir acompañado de un monitoreo cuidadoso de sustancias tóxicas que podrían aparecer como productos de la reacción del óxido nítrico con otros elementos. Por ejemplo, la reacción del óxido nítrico con el oxígeno forma el dióxido de nitrógeno y con la hemoglobina forma la metahemoglobina.

El ECMO es invasivo, caro y está asociado con importantes complicaciones clínicas. El uso de iNO reduce el uso de ECMO y por lo tanto reduce la incidencia de efectos adversos asociados con esta técnica invasiva. Este beneficio tiene una implicancia importante en el contexto de la institución donde los pacientes que no responden al tratamiento convencional no cuentan con otras opciones de tratamiento y que podrían beneficiarse del uso de iNO que ha mostrado ser seguro y ser eficaz en mejorar la oxigenación, condiciones que aumentan la probabilidad de que el neonato pueda sobrevivir sin tener la necesidad de ser sometido a un método invasivo y complejo.

VI. CONCLUSIONES

- La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) se define como la falla en lograr o mantener una RVP baja normal en el nacimiento. Las consecuencias de la PPHP incluyen elevación sostenida de la RVP e hipoxemia secundaria al flujo de derecha a izquierda a través del ductus arterioso y foramen oval. Puede asociarse a enfermedades del parénquima pulmonar o ser idiopático.
- El índice de oxigenación (IO) es un parámetro apropiado para juzgar la gravedad de la PPHP. El IO se calcula de la siguiente manera: $\text{presión media de la vía aérea} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{PaO}_2$. Un IO >40 es indicación para considerar el uso de ECMO.
- El óxido nítrico administrado por vía inhalatoria es efectivo a una concentración inicial de 20 ppm en neonatos a término y casi a término con falla respiratoria hipóxica y que no tienen hernia diafragmática.
- El óxido nítrico se administra por inhalación y produce la relajación del músculo liso de los vasos sanguíneos mediante la unión y activación de la guanilato ciclasa, con el consiguiente incremento de los niveles intracelulares de guanosina cíclica 3',5'-monofosfato los que conducen a la vasodilatación.
- Por otro lado, la incidencia de discapacidad, sordera y puntuación en el desarrollo del infante fue similar entre los sobrevivientes que recibieron iNO y en aquellos que no lo usaron.
- Así, existe evidencia que sugiere que agregar el uso de iNO al tratamiento convencional es seguro y eficaz en niños AT/CT que no han respondido a estos tratamientos convencionales. Si bien el iNO no aumentó la supervivencia global si disminuyó la necesidad de usar ECMO debido al incremento de los niveles de oxígeno. Esto último es de especial relevancia ya que los infantes tratados con iNO pueden sobrevivir sin necesidad de un procedimiento altamente invasivo, el cual a su vez se encuentra disponible de una manera limitada para la población de interés del presente dictamen.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI aprueba el uso de óxido nítrico inhalatorio por vía endotraqueal en recién nacidos a término y casi a término con hipertensión pulmonar y con índice de oxigenación > 25. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación. La continuación de dicha aprobación está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizar el producto farmacéutico óxido nítrico inhalado vía endotraqueal los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N° 1)

1. Uso de ECMO
2. Muerte
3. Cambio en el IO
4. Días de hospitalización
5. Días con ventilación asistida
6. Efectos adversos

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abman SH, Benitz WE, Rowitch D, et al. Fetal and neonatal physiology. In: Laskminrusimha S, Steinhorn RH, editors. *Fetal and Neonatal Physiology*. Elsevier Health Science; Elsevier Health Sciences; Elsevier, New York, USA, 2016;1576–88.

Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane. Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1.

Bishop NB, Stankiewicz P, Steinhorn RH. Alveolar capillary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184:172–179.

Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn: Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. *N Engl J Med*. 2000; 342:469–474.

Christou H, Van Marter LJ, Wessel DL, Allred EN, Kane JW, Thompson JE, et al. Inhaled nitric oxide reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Critical Care Medicine* 2000; 28:3722–7.

Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatrics* 1998; 101: 325–34.

FDA 1999. INOMAX (nitric oxide) gas, for inhalation Initial U.S. Approval: 1999. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/020845Orig1s017.pdf

Field D, Elbourne D, Hardy P, Fenton AC, Ahluwalia J, Halliday HL, et al. INNOVO Trial Collaborating Group. 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. *Neonatology* 2007;91(2):73–82

Liu CQ, Ma L, Tang LM, He XJ, Wei SF, Wang SX, et al. A randomized controlled study on the efficacy of inhaled nitric oxide in treatment of neonates with meconium aspiration syndrome. *Zhonghua Er Ke za Zhi [Chinese Journal of Pediatrics]* 2008;46(3):224–8.

Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16:CD001340

Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *Journal of Pediatrics* 2000; 136:611–7.

Roberts JD Jr, Fineman J, Morin FC III, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *New England Journal of Medicine* 1997; 336:605–10.

Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106:169–77.

The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full term infants with hypoxic respiratory failure. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 597–604.

UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet*. 1996; 348: 75–82.

Wessel D, Adata I, Thompson J, Kane J, Van Marter L, Stark A, et al. Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitric oxide for PPHN. *Pediatric Research* 1996; 39:252A.

IX. ANEXO

ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir óxido nítrico inhalado por vía endotraqueal debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016:

Diagnóstico/ condición de salud	Neonatos a término o casi a término (>34 semanas de gestación) con hipertensión pulmonar severa (IO ^a >25).
Grupo etario	Neonatos >34 semanas de gestación
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	1 mes
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[†]	<p>Necesidad de ventilación asistida por falla respiratoria hipóxica y con un IO >25 en dos mediciones hechas con al menos 15 minutos de diferencia.</p> <p>Evidencia por clínica o ecocardiografía de hipertensión pulmonar sin cardiopatía de flujo sistémico dependiente del flujo pulmonar ni corto circuito de izquierda a derecha importante.</p> <p>No tener una hernia diafragmática congénita</p>
Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento y al seguimiento[†] con el Anexo N.º 07	<p>Cambio en el índice de oxigenación</p> <p>Cambio en la PaO₂ (mm Hg)^b</p> <p>Requerimiento de ECMO^c</p> <p>Muerte</p> <p>Duración de la hospitalización</p> <p>Días con ventilación asistida</p> <p>Fugas de aire</p> <p>Displasia broncopulmonar</p> <p>Evaluación neurológica (escala de Bayley en caso se realice)</p> <p>Evaluación de la audición</p>

<p>Criterios de suspensión</p>	<p>Mal respondedor: si al iniciar con dosis de 20ppm (10ppm en caso de cardiopatías congénitas) no se produce una mejoría rápida en los primeros 30 - 60 min de la PaO₂ postductal ($\geq 20\%$ del valor previo) y esta persiste luego de las 2 horas, se puede hacer un ensayo de aumento de dosis hasta 40ppm, aunque es poco probable que se obtenga una mejoría. Ante la falta de respuesta, disminuir iNO en forma progresiva y lenta (10, 5, 3, 1 ppm cada 10 a 15 minutos) hasta retirarlo, o alcanzar la mínima dosis necesaria para que no se produzca deterioro (descenso de la PaO₂). No existe motivo para retrasar más de 4 horas el retiro de iNO en un mal respondedor, ya que retrasa el traslado a un centro con ECMO.</p> <p>Mejoría del paciente: En caso de buena respuesta (aumento de PaO₂ > 20% del basal en 60 min) y después de un periodo de estabilidad de 4 a 6 horas, en el que el requerimiento de FiO₂ cae a 0,6 - 0,8 y el IO ≤ 10, iniciar el descenso del 50 % de iNO cada 4 horas, hasta la mínima dosis eficaz, próxima a 5 ppm y que puede llegar a 1 ppm, manteniendo FiO₂ <0,6 y PaO₂ ≥ 60. Con el descenso, puede ser necesario elevar FiO₂ transitoriamente (no más de 1 hora) hasta 0,8. Si esta elevación se hace permanente volver a la concentración previa e intentar retirada luego de 12 a 24 horas. Los pacientes respondedores suelen requerir la terapia por 3 a 4 días, pudiendo ser un poco más.</p>
---------------------------------------	--

^aIO: índice de oxigenación; ^bPaO₂: Presión parcial de oxígeno arterial; ^cECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de oncología.

† El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la Historia clínica digital o física.

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla N° 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)	Resultado
Estrategia	#4 #3 AND (Clinical Trial[ptyp] OR systematic[sb])	277
	#3 #1 AND #2	4903
	#2 (infant, newborn [MeSH] OR newborn OR neonate)	745326
	#1 Nitric [All Fields] OR ("nitric oxide"[MeSH Terms] OR ("nitric"[All Fields] AND "oxide"[All Fields]) OR "nitric oxide"[All Fields])	173238