

Óxido nítrico como tratamiento de la hipertensión pulmonar en prematuros

Nitric oxide as a treatment of
pulmonary hypertension in
preterm infants
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Óxido nítrico como tratamiento de la hipertensión pulmonar en prematuros

Nitric oxide as a treatment of
pulmonary hypertension in
preterm infants

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Respaldiza Salas, María de las Nieves

Óxido nítrico como tratamiento de la hipertensión pulmonar en prematuros. María de las Nieves Respaldiza Salas, Ana María Carlos Gil, Carmen Navarro Palenzuela, María Piedad Rosario Lozano, Soledad Benot López. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2015. 74 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

108 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

ISBN: 978-84-15600-88-6

1. Óxido Nítrico 2. Hipertensión pulmonar 3. Prematuros I. Carlos Gil, Ana María II. Navarro Palenzuela, Carmen III. Rosario Lozano, María Piedad IV. Benot López, Soledad V. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias VI. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VII. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: María de las Nieves Respaldiza-Salas, Ana María Carlos-Gil, Carmen Navarro-Palenzuela, María Piedad Rosario-Lozano, Soledad Benot-López.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud.
JUNTA DE ANDALUCÍA
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-88-6

NIPO: 680-15-192-9

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Óxido nítrico como tratamiento de la hipertensión pulmonar en prematuros

Nitric oxide as a treatment of
pulmonary hypertension in
preterm infants

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de autores

- Planificación y diseño de la investigación: María de las Nieves Respaldiza Salas, Ana María Carlos Gil, Carmen Navarro Palenzuela, Soledad Benot López.
- Búsqueda bibliográfica y documentación: María Piedad Rosario Lozano.
- Obtención de los datos: María de las Nieves Respaldiza Salas, Ana María Carlos Gil, Carmen Navarro Palenzuela.
- Análisis y presentación de resultados: María de las Nieves Respaldiza Salas, Ana María Carlos Gil, Carmen Navarro Palenzuela.
- Elaboración del informe: María de las Nieves Respaldiza Salas, Ana María Carlos Gil, Carmen Navarro Palenzuela, Soledad Benot López.
- Revisión del informe: María de las Nieves Respaldiza Salas, Ana María Carlos Gil, Carmen Navarro Palenzuela, María Piedad Rosario Lozano, Soledad Benot López.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones realizadas por:

Josefa Aguayo Maldonado, Doctora en Medicina. Especialista en Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesora asociada Universidad de Sevilla.

Antonio Pavón Delgado. Doctor en Medicina. Especialista en Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Elena Varela Rubio. Licenciada en Medicina. Especialista en Pediatría Hospital Universitario Virgen del Rocío.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y las autoras agradecen el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones como revisores expertos.

Las autoras agradecen a María Jesús Pérez Díaz su colaboración en la elaboración de estrategias de búsqueda y localización de documentos para la realización de este informe.

Los contenidos del informe son responsabilidad de las autoras, procediendo al eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras.....	13
Abreviaturas y acrónimos.....	15
Resumen ejecutivo.....	17
<i>Executive summary</i>	21
Introducción.....	23
Justificación y Objetivos.....	27
Metodología.....	29
Resultados	33
Discusión.....	73
Conclusiones.....	78
Referencias	79
Anexo 1: Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	85
Anexo 2: Evaluación de la calidad	94
Anexo 3: Herramienta Agree.....	102
Anexo 4: Nivel de evidencia	107

Índice de tablas y figuras

Figura 1: Diagrama de estudios de eficacia, efectividad, seguridad y documentos de recomendaciones de uso seleccionados.....	34
Figura 2: Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática de estudios económicos.....	36
Tabla 1: Descripción de los estudios incluidos de eficacia, efectividad y seguridad.....	40
Tabla 2: Resumen del estudio incluido en la revisión de estudios económicos...	42
Tabla 3: Variables de resultados.....	48
Tabla 4: Mortalidad.....	51
Tabla 5: Días de estancia Hospitalaria.....	53
Tabla 6. Tiempo de ventilación y de suplemento de oxígeno	55
Tabla 7: Parámetros ventilatorios.....	58
Tabla 8: Hemorragia Intraventricular.....	60
Tabla 9: Efectos adversos. ONi vs no ONi.....	62
Tabla 10: Recursos consumidos y costes a un año corregido por niño, procedentes del estudio de Field 2005.....	64
Tabla 11: Costes a un año corregido por niño, procedentes del estudio de Field 2005, en euros de 2015.....	66
Tabla 12. Análisis de coste-efectividad en base a los resultados obtenidos en Field 2015, en euros de 2015.....	67
Tabla 13: Impacto presupuestario.....	72

Abreviaturas y acrónimos

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

AIP: análisis de impacto presupuestario

INE: Instituto Nacional de Estadística

ON: óxido nítrico

ONi: óxido nítrico inhalado

CMPC: guanosina monofosfato cíclico

ECMO: oxigenación a través de membrana extracorpórea

FIO₂: fracción de Oxígeno Inspirada

HTP: hipertensión pulmonar

HPPN: hipertensión pulmonar persistente neonatal

kPa: kilopascal

ppm: partes por millón.

NO₂: nitrógeno gaseoso

PO₂: presión arterial de O₂

RCEI: ratio de coste-efectividad incremental

RIQ: rango intercuartílico

RR: riesgo relativo

SNS: Sistema Nacional de Salud

UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales

V_{max}FRC: flujo espiratorio máximo a capacidad residual

Resumen ejecutivo

Título: Óxido nítrico como tratamiento de la hipertensión pulmonar en prematuros.

Autores: María de las Nieves Respaldiza-Salas, Ana María Carlos-Gil, Carmen Navarro- Palenzuela, Soledad Benot-López.

Antecedentes

El uso de óxido nítrico (ONi) en España fue aprobado en 2002 como tratamiento de recién nacidos mayores de 34 semanas de edad gestacional, con fallo respiratorio hipoxémico con o sin hipertensión pulmonar. Actualmente existe controversia en relación con sus posibles beneficios en pacientes con menos de 34 semanas de gestación, aunque hay un aumento en la prescripción en los últimos años.

Objetivos

Evaluar la eficacia, efectividad, seguridad, y eficiencia del ONi en pacientes prematuros y grandes prematuros con hipertensión pulmonar (HTP) por fallo respiratorio.

Material y métodos

Revisión sistemática de la literatura y estudio económico. La revisión sistemática se realizó mediante búsqueda estructurada en bases de datos referenciales MEDLINE (Ovid), PREMEDLINE, y EMBASE, Cochrane Library, CRD, SCI, NICE, INAHTA, CADTH, Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales, CLEARINGHOUSE y PEDE (*Paediatric Economic Database Evaluations*), desde enero de 2005 hasta abril de 2015. Las variables de resultado más relevantes fueron mortalidad, broncodisplasia pulmonar, complicaciones neurológicas y hemorrágicas, parámetros de función respiratoria y costes directos e indirectos, ratios de coste-efectividad incremental, ratios de coste-utilidad incremental y valores de impacto presupuestario.

La evaluación de la calidad metodológica se realizó con herramientas adecuadas al tipo de estudio. El nivel de evidencia se realizó según la herramienta de la SIGN.

La evaluación, extracción de los datos y síntesis de los resultados fueron realizadas por dos evaluadores de forma independiente.

Resultados principales

Se localizaron 5 estudios primarios para la extracción de resultados de eficacia, efectividad y seguridad, uno de ellos con análisis económico y 3 documentos de recomendaciones sobre el uso del óxido nítrico.

La calidad de los estudios fue moderada-baja, con importante riesgo de sesgos, fundamentalmente de selección y realización. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con ONi y pacientes tratados con oxigenación, en términos de mortalidad, broncodisplasia pulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante, duración de tratamiento con oxígeno, la ventilación mecánica y estancia hospitalaria.

Se encontraron diferencias significativas entre niños tratados con ONi frente a los no tratados en la relación alveolo/arterial de PO₂ a las 6 horas ($0,20 \pm 0,09$ vs $0,15 \pm 0,04$; $p= 0,029$) y a las 12 horas ($0,21 \pm 0,09$ vs $0,14 \pm 0,07$; $p= 0,009$), en el índice de oxigenación a las 6 horas ($9,4 \pm 3,1$ vs $16,8 \pm 5,0$; $p< 0,0001$) y a las 12 horas ($9,1 \pm 4,0$ vs $14,9 \pm 6,1$; $p= 0,001$) y el índice de ventilación a las 6 ($461,6 \pm 154,5$ vs $742,1 \pm 123,8$; $p< 0,0001$) y a las 12 horas ($424,8 \pm 143,1$ vs $715,9 \pm 267,3$; $p< 0,0001$), no manteniéndose este efecto en el tiempo. No se encontraron diferencias en cuanto al V_{max}FRC entre niños tratados y no tratados con ONi ($-2,0$ vs $-2,6$; DM = $0,6$; IC 95 % = $-0,3$ a $1,6$; $p= 0,2$).

El estudio económico incluido fue un análisis de costes de un año de duración corregido por edad por niño tratado y no tratado con ONi. En este estudio se mostró una diferencia de costes medios de más de 15.000 libras (21.300 euros).

Con base a los resultados de la revisión sistemática de la literatura, se realizó una estimación del coste anual adicional para el SNS de la administración de ONi en la población objeto de este informe en comparación con la no administración.

Se estima que el coste de administrar ONi en esta población supone un gasto adicional para el SNS de más de 360.000 euros anuales hasta cerca de los 7 millones y medio de euros en comparación con no administrarlo.

Conclusiones principales

El tratamiento mediante ONi no ha mostrado beneficios frente al tratamiento con ventilación mecánica en pacientes menores de 34 semanas de gestación e hipertensión pulmonar por fallo respiratorio.

La evidencia disponible sobre la eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia del ONi en menores de 34 semanas con HTP por fallo respiratorio es

escasa y heterogénea, procedente de estudios cuya calidad es moderada-baja, debiendo considerar los resultados con cautela.

No se localizó ningún trabajo que estudiara la eficiencia del ONi en nuestra población. Al no existir eficacia o efectividad probada del ONi para esta población carece de sentido realizar un análisis de su eficiencia.

Las guías de práctica clínica y documentos de consenso de sociedades científicas localizados no recomendaron el uso del ONi para niños prematuros menores de 34 semanas con hipertensión pulmonar con fallo respiratorio.

Executive Summary

Title: Nitric oxide as a treatment of pulmonary hypertension in preterm infants.

Authors: María de las Nieves Respaldiza-Salas, Ana María Carlos-Gil, Carmen Navarro- Palenzuela, Soledad Benot-López.

Back ground

The iNO was approved in Spain in 2002 as treatment of preterm infants higher 34 weeks, with respiratory failure and pulmonary hypertension. In spite of the increased in the use in recent years, there are controversy of use of iNO in preterm less than 34 weeks.

Objectives

To evaluate the efficacy, effectiveness, safety and efficiency of iNO in preterm and very preterm infants with pulmonary hypertension due to a respiratory failure.

Material and Methods

A systematic review of the literature through search structured in MEDLINE (Ovid), PREMEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, CRD, SCI, NICE, INAHTA, CADTH, Agencies and Units of Health Technologies Evaluation CLEARINGHOUSE and PEDE (*Paediatric Economic Database Evaluations*), from January 2005 to April 2015. Studies about preterm infants less than of 34 weeks, lower birth weight less than 2500g, HTP with respiratory failure, with iNO therapy were included. Outcomes included were mortality, BPD, neurological complications, bleedings, respiratory function, and economic evaluation. Spanish, French, English and Italian studies were included. Evidence level was performed according SIGN tool. The assessment of methodological quality was performed using appropriate tools to the type of study. Two independent evaluators conducted the assessment, data extraction and outcomes synthesis.

Main Results

Five primary studies were included. One study included an economic analysis and 3 documents of iNO use recommendations. Quality of studies was low-moderate, with important bias of risk, mainly selection and performance. Death incidence, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular haemorrhage,

periventricular leukomalacia, retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis, length of stay in intensive care unit and in hospital, the duration of oxygen treatment and V'maxFRC were similar in treated and control group. The combination of death and BPD was less frequent in the iNO group than in the control group (50 % vs 90 %; $p= 0,016$). Preterm infants with iNO therapy present better arterial-alveolar oxygen ratio (a/APO₂) at 6 hours ($0,20 \pm 0,09$ vs $0,15 \pm 0,04$; $p= 0,029$) and at 12 hours ($0,21 \pm 0,09$ vs $0,14 \pm 0,07$; $p= 0,009$), a lower oxygenation index at 6 hours ($9,4 \pm 3,1$ vs $16,8 \pm 5,0$; $p < 0,0001$) and 12 hours ($9,1 \pm 4,0$ vs $14,9 \pm 6,1$; $p= 0,001$) and a lower ventilatory index at 6 ($461,6 \pm 154,5$ vs $742,1 \pm 123,8$; $p < 0,0001$) and 12 hours ($424,8 \pm 143,1$ vs $715,9 \pm 267,3$; $p < 0,0001$) than preterm with mechanical ventilation only, but this effect was not maintained over time.

In terms of efficiency, one study included economic information. This study provided resources consumed and costs during hospitalization in one year of follow-up. The results showed that the costs per child to a fixed year was higher in the treated group, due in part, to the cost of hospitalization in first stay.

The authors concluded that the higher cost of the group treated with iNO, oscillated in a range per year, from 14,000 to 15,000 pounds (21.300 Euros), and the iNO treatment was not sufficiently justified because of the low profit on the health.

Based on the results of the systematic review of the literature of this report it was carried out an estimation of the additional annual cost for the Spanish National Health System (SNS) of the administration of ONi in the study population, compared with the alternative of no administration.

The economic analysis indicates that the additional cost for the SNS with the use of ONi can range between €300.000 and to around 7.5 millions of Euros per year.

Conclusions

The available evidence on the efficacy, effectiveness, safety and efficiency of iNO in preterm infants less than 34 weeks of gestational age with respiratory failure HTP is heterogeneous, obtained from studies whose quality is low-moderate and must consider the results with caution. The iNO showed no benefit compared with treatment with mechanical ventilation in this population. iNO treated patients showed improvement of ventilatory parameters not maintained over time.

There was no evidence about iNO efficiency. Because of the lack of efficacy or effectiveness of the treatment, makes no sense an economic analysis.

Clinical guidelines and consensus documents does not recommend the use of iNO for any indication of preterm less than 34 weeks.

Introducción

La definición de recién nacido (RN) prematuro o pretérmino se puede considerar con base a la edad gestacional y/o al peso al nacimiento. Según la edad gestacional, se define como recién nacido prematuro aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación¹, siendo, además, recién nacidos “muy pretérminos”, aquellos con edad gestacional inferior a 32 semanas y “pretérminos extremos” los nacidos antes de la semana 28 de edad gestacional.

Según el peso al nacimiento se clasifica al neonato como “bajo peso al nacimiento” si éste es inferior a 2.500 gr., “muy bajo peso al nacimiento” cuando es inferior a 1.500 gr. y “extremado bajo peso” al inferior a 1.000 gr.

Es posible, además, realizar una clasificación dentro de la población de recién nacidos pretérminos, relacionando los dos parámetros, edad gestacional y peso, en: pretérminos de peso elevado, de peso adecuado y de bajo peso para su edad gestacional, situación que condiciona la probabilidad de presentar morbilidad postnatal determinada.

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)¹, la tasa de prematuridad global en España se situó desde 1996 a 2006 entre el 5,84 % y el 6,84 % respectivamente, con diferencias entre Comunidades Autónomas y entre los diferentes Hospitales, que superan en algunos casos al 10 % del total de nacimientos¹. En 2010, la tasa de niños prematuros por 100 nacidos registrada en España fue del 7,4 según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).².

La mayor parte de los recién nacidos muy pretérminos, y especialmente los pretérminos extremos presentan morbimortalidad asociada. La patología respiratoria constituye la causa más frecuente de morbilidad en el período neonatal, y puede afectar al 2—3 % de los recién nacidos y hasta al 20 % de los que tienen un peso al nacer menor de 2.500 gramos³. El grado de desarrollo anatómico y fisiológico del sistema respiratorio, especialmente en los recién nacidos pretérmino, y los rápidos cambios que deben producirse en el momento del nacimiento, cuando el recambio gaseoso pasa de la placenta al pulmón, son, junto con malformaciones e infecciones, los factores fundamentales que explican esta alta incidencia³.

La función pulmonar del pretérmino, además, está comprometida por diversos factores entre los que se encuentran la inmadurez neurológica central y debilidad de la musculatura respiratoria, asociada a pulmones con escaso desarrollo alveolar, déficit de síntesis de surfactante y aumento del grosor de la membrana alveolocapilar. Así mismo, la vascularización pulmonar tiene un

desarrollo incompleto con una capa muscular arteriolar de menor grosor y disminución del número de capilares alveolares¹.

Dentro de la patología respiratoria, uno de los cuadros que pueden presentar estos recién nacidos es el **fallo respiratorio que cursa con hipertensión pulmonar**, cuya incidencia en menores de 33 semanas de edad gestacional se cifra en un 2 % de los niños prematuros, cifras recogidas para el periodo de 2000 a 2005 en EE. UU⁴.

La hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN) es un síndrome de fallo respiratorio agudo, caracterizado por hipoxia a nivel sistémico asociada a *shunt* o cortocircuito extrapulmonar derecha-izquierda e incremento de la presión arterial pulmonar en ausencia de cardiopatía congénita. Supone un fallo en la circulación pulmonar neonatal que no alcanza o mantiene una baja resistencia vascular postnatal, persistiendo resistencias pulmonares elevadas sostenidas asociadas a menudo a una resistencia vascular sistémica normal o baja⁵.

La HPPN puede ser primaria o secundaria a anomalías del parénquima pulmonar, como hernia diafragmática congénita, enfermedad de membrana hialina, síndrome de aspiración de meconio, sepsis, neumonía, hipoplasia pulmonar, displasia capilar alveolar y taquipnea transitoria del recién nacido^{5,6}. Ha sido asociada también a diversas mutaciones, déficits y variantes genéticas⁵. El grado de hipertensión pulmonar, la localización de los cortocircuitos y el diagnóstico diferencial con una cardiopatía congénita se establecen mediante ecocardiografía. La existencia de *shunt* ductal se confirma si existe diferencia entre PaO₂ (> 15 mmHg) o SatO₂ (> 4 %) preductal y postductal.

La HPPN afecta entre 1-2/1000 de los niños nacidos vivos, habitualmente a término o casi a término, por la mayor reactividad y desarrollo muscular de las arteriolas pulmonares, sin anomalías congénitas asociadas, que cursan con fallo respiratorio grave que requiere intubación y ventilación mecánica⁷. Sin embargo, puede presentarse también en RN pretérmino³. De hecho, su diagnóstico está aumentando en recién nacidos pretérminos⁵.

Estos niños además, presentan un alto riesgo de complicaciones a largo plazo, entre las que se incluyen la enfermedad pulmonar crónica y la afectación del desarrollo neurológico, debidas a la hipoxemia y a los tratamientos agresivos que a menudo requiere la HPPN⁷.

El tratamiento habitual para el tratamiento de la HPPN incluye la ventilación asistida, administración de surfactante e incluso, en ocasiones, sedación/relajación muscular^{8,9}. A pesar de los nuevos tratamientos introducidos, la tasa de mortalidad de estos pacientes oscila entre el 10—20 % de los niños afectados⁷. Por su efecto vasodilatador pulmonar algunos autores consideran el ONi como una herramienta efectiva para el tratamiento de recién nacidos a término y casi a término con HPPN y fallo respiratorio hipoxémico¹⁰.

Descripción de la tecnología

El óxido nítrico (ON) es una molécula que actúa activando la enzima guanilato ciclasa, dando lugar al aumento de la producción de guanosina monofosfato cíclico (GMPc), con la consecuente relajación del músculo liso vascular, vasodilatación pulmonar y mejora de la relación ventilación/perfusión^{11,12}. Su efecto supone un importante papel en el aumento del flujo sanguíneo pulmonar tras el nacimiento¹³.

En su forma inhalada la FDA (U.S. Food and Drug Administration) aprobó su indicación en 1999 como tratamiento del fallo respiratorio hipoxémico en RN a término y casi a término⁵ y por las autoridades sanitarias europeas (EMEA) en 2001. En 2002 fue aprobado en España por las autoridades¹⁴, como INOMAX[®].

El óxido nítrico inhalado se administra después de su dilución con una mezcla de oxígeno y aire, a través de la ventilación asistida. Su vida media es muy corta, entre 2 y 6 segundos. Tras inhalarse, se libera en las vías aéreas periféricas, con acciones selectivas a nivel pulmonar, que incluyen vasodilatación pulmonar, con disminución de las resistencias pulmonares y de la presión de la arteria pulmonar y mejoría de la relación ventilación/perfusión en vías aéreas bien ventiladas, corrigiendo su perfusión sanguínea⁵. Este efecto está limitado localmente a nivel pulmonar ya que al difundir al espacio intravascular se une rápidamente a la hemoglobina formando metahemoglobina. Varios estudios han sido realizados en recién nacidos a término y casi a término con hipoxemia grave, mostrando la mejora de la oxigenación, la reducción de la mortalidad y la necesidad de oxigenación a través de membrana extracorpórea (ECMO)¹¹.

La dosis usada en recién nacidos varía entre 1 y 80 ppm (partes por millón). La dosis de inicio recomendada en recién nacidos a término es de 20 ppm, y si no hay respuesta la dosis puede aumentarse a 40 ppm. Dosis mayores de 40 ppm pueden aumentar la toxicidad sin beneficios adicionales. La respuesta al óxido nítrico es precoz, ocurriendo en los primeros 60 minutos. En función de la respuesta se habla de paciente buen respondedor y mal respondedor, considerado como aquel paciente que, tras 2 horas de administración del ONi, no experimenta un ascenso del 20 % sobre el valor basal de la PaO₂ postductal. Su retirada no se recomienda que sea de forma abrupta por la posibilidad de provocar una hipoxemia grave secundaria a la regulación a la baja de la producción del ON endógeno¹¹.

La falta de respuesta al ONi puede ser debida a varios motivos como a una administración incorrecta, a la presencia de neumopatía grave, alteración hemodinámica y alteración vascular pulmonar¹⁴.

Entre los efectos secundarios¹⁴ que puede provocar la administración de ONi se incluyen la aparición de metahemoglobinemia, producción de NO₂, estrés

oxidativo, lesión directa celular sobre el alveolo, alteración de la función plaquetaria (facilitando las hemorragias, sobre todo intracraneales), disfunción del surfactante y el deterioro clínico agudo^{11,14}. Sin embargo, a las dosis recomendadas, la toxicidad asociada a la administración de ONi es mínima, de forma que con dosis inferiores a 80 ppm y a 20 ppm, se obtienen niveles no significativos de producción de NO₂ y metahemoglobina, respectivamente¹¹.

Su indicación actual es como tratamiento de recién nacidos a término y casi a término, de más de 34 semanas de edad gestacional, con fallo respiratorio hipoxémico asociado o no a hipertensión pulmonar¹⁴, existiendo controversia en relación con su utilización en pacientes de menos de 34 semanas de gestación¹⁵. De hecho, la ficha técnica del producto no presenta indicación para su uso en esta población.

Justificación y objetivos

La eficacia y seguridad obtenida en algunos estudios en relación al tratamiento con ONi de niños a término y casi a término con fallo respiratorio hipoxémico, ha favorecido el aumento en los últimos años del uso de ONi en neonatos de menos de 34 semanas de edad gestacional como tratamiento fuera de indicación¹⁶, sin que esto se haya visto acompañado de un consenso por parte de los expertos ni de evidencia científica que lo avale. A esta circunstancia hay que añadir el alto coste de la intervención, que hace que sea particularmente importante evaluar la eficacia, la seguridad y la eficiencia del uso de este tratamiento, en recién nacidos de menos de 34 semanas de gestación.

Por este motivo, este informe de evaluación se ha realizado a propuesta de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

El objetivo de este informe es la evaluación de la eficacia y efectividad, en términos de mortalidad y morbilidad, evaluación de la seguridad, en términos de efectos adversos y posibles riesgos de la intervención, y la evaluación de la eficiencia en términos de ratios de coste-eficacia incremental, ratios de coste-efectividad incremental, ratios de coste-utilidad incremental y ratios de coste-beneficio del óxido nítrico inhalado en pacientes prematuros y grandes prematuros con hipertensión pulmonar (HTP) por fallo respiratorio.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es eficaz, efectivo, seguro y eficiente el uso del óxido nítrico inhalado en recién nacidos prematuros, de menos de 34 semanas de gestación, con bajo y muy bajo peso al nacer, con hipertensión pulmonar por fallo respiratorio?

Metodología

Para la elaboración de este informe de evaluación se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia del uso del óxido nítrico inhalado en niños prematuros de 34 semanas de gestación o menores, con hipertensión pulmonar por fallo respiratorio.

Asimismo se realizó un análisis económico propio basándonos en los resultados de la revisión sistemática, y aplicados al Sistema Nacional de Salud (SNS).

Búsqueda bibliográfica

Para la localización de documentos utilizados en la elaboración de la revisión sistemática de la literatura, se emplearon diferentes estrategias de búsqueda muy sensibles (con el objetivo de no perder ningún documento que pudiera contener información relevante sobre el tema de estudio) y centradas en los objetivos del documento, complementándose posteriormente con búsquedas más específicas. Por este motivo, se incluyeron documentos con cualquier tipo de diseño, limitados por idioma, a español, francés, inglés e italiano y publicados desde enero de 2005 hasta abril de 2015.

Se llevó a cabo una búsqueda preliminar en las bases referenciales habituales, encaminada a localizar artículos relevantes e identificar y extraer posibles términos descriptores relacionados con la eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia del óxido nítrico.

Posteriormente se realizó una búsqueda estructurada de documentos en las bases de datos referenciales MEDLINE (Ovid), incluido PREMEDLINE, y EMBASE (*Evidence Based Medicine*), utilizando descriptores MeSH y Emtree. Se utilizaron, además, términos libres con el objetivo de localizar documentos de síntesis de evidencia en la base de datos de Cochrane, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *Science Citation Index expanded* (SCI), *Nacional Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales. También se consultó la base de datos de PEDE (*Paediatric Economic Database Evaluations*) para la búsqueda de estudios económicos que contuviesen evaluaciones económicas completas del tipo análisis de coste-efectividad, análisis de coste-utilidad,

análisis de minimización de costes o análisis de coste-beneficio, así como estudios que contuviesen análisis de costes o de impacto presupuestario.

Por otro lado, se llevó a cabo una búsqueda utilizando términos libres para localizar guías de práctica clínica en NICE, CADTH y *National Guideline Clearinghouse*, con el objetivo de recoger las indicaciones y recomendaciones sobre la utilización del óxido nítrico a nivel nacional e internacional.

De forma complementaria, se realizó una búsqueda de referencias cruzadas de los artículos obtenidos en las estrategias de búsqueda utilizadas.

Las estrategias de búsqueda de estudios de eficacia, efectividad y seguridad, así como de estudios económicos en las bases de datos referenciales se encuentran recogidas en el Anexo 1.

Selección de estudios

La selección de los estudios se realizó por dos investigadores de manera independiente y la resolución de discrepancias se realizó por consenso.

Para la selección de los estudios se definieron los siguientes criterios de inclusión a partir de la pregunta de investigación formulada con el formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Outcomes/Resultados), identificados a continuación:

- Población: recién nacidos prematuros, <34 semanas de gestación, con bajo (< 2500 gr), muy bajo peso (< 1500 gr) y extremadamente bajo peso (< 1000 gr) al nacer, con hipertensión pulmonar por fallo respiratorio.
- Intervención: óxido nítrico inhalado.
- Comparación: cualquier comparador, incluido placebo, incluso sin comparador.
- Resultados: mortalidad, desarrollo de broncodisplasia pulmonar, duración de la ventilación mecánica, duración de hospitalización y estancia media en UCI, calidad de vida, complicaciones neurológicas a corto y largo plazo (hemorragia intraventricular de grado III o IV, leucomalacia periventricular y déficit neurológico), retinopatía, eventos hemorrágicos, reingreso por complicaciones. Costes directos e indirectos, ratio coste-eficacia incremental, ratio coste-efectividad incremental, ratio coste-utilidad incremental, ratio de coste-beneficio y valores de impacto presupuestario.

Igualmente, se establecieron los criterios de exclusión que se detallan a continuación:

- Referencias que no abordasen en título y/o resumen la intervención y las indicaciones establecidas para el estudio.
- Revisiones narrativas, cartas científicas, editoriales y comunicaciones a congresos.
- Artículos editados en idiomas diferentes a español, inglés, francés e italiano.
- Estudios con fecha de publicación anterior a 2005.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes.
- Estudios que no presentaran datos desagregados de la población estudiada.
- Estudios de serie de casos que incluyan menos de 10 pacientes.
- Estudios simulados o realizados en animales o *ex vivo*.

Se procedió a la identificación y eliminación de los estudios duplicados y se realizó una lectura de título y resumen de los artículos recuperados en la búsqueda. Finalmente, los artículos seleccionados fueron sometidos a lectura a texto completo, examinando la bibliografía para asegurar que se habían incluido todos los documentos relacionados con el objetivo de la revisión.

Evaluación de la calidad y síntesis de datos

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se utilizaron las herramientas disponibles en función del diseño del estudio en cuestión. De esta forma, se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁷ para los ensayos clínicos aleatorizados, mediante *Review Manager* versión 5.2, la herramienta del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* para estudios observacionales (SIGN)¹⁸, la plantilla de lectura crítica de Osteba para series de casos¹⁹ (Anexo 2) y el instrumento AGREE²⁰ para las guías de práctica clínica (Anexo 3). La calidad metodológica del estudio económico incluido fue realizada mediante la lista de comprobación elaborada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad²¹ (Anexo 2).

El nivel de evidencia se estableció siguiendo las recomendaciones de la SIGN, que se encuentra en el Anexo 4.

Cada evaluación fue realizada por dos evaluadores de forma independiente. En caso de discrepancias se llegó a un consenso entre ambos evaluadores. En el caso de la revisión económica la evaluación fue realizada por un único evaluador.

Síntesis de la evidencia

A través de la lectura de los documentos incluidos, se realizó la extracción de los datos y la síntesis de los resultados por dos evaluadores de forma independiente. Las discrepancias se resolvieron por consenso. Para ello, se clasificaron los estudios en dos grupos, presentándose en primer lugar los estudios primarios que evaluaban la eficacia, efectividad, seguridad y resultados económicos del uso del óxido nítrico y en segundo lugar los documentos de consenso y guías que aportaban recomendaciones de uso, por considerar que sus aportaciones podrían ser de interés.

Los resultados de los estudios sobre eficacia, efectividad y/o seguridad se sintetizaron en tablas incluyendo las características descriptivas sobre población, intervención y comparador, variables de resultados y diseño de los estudios, y tablas con los resultados más relevantes. No se realizó ninguna técnica de síntesis cuantitativa dada la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos y de los resultados obtenidos.

Los principales resultados económicos se presentaron tanto en la moneda utilizada en los estudios como en euros de 2015. Para la conversión a euros se utilizó la herramienta web: <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx> que utiliza datos del Fondo Monetario Internacional (FMI) y la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) para convertir los costes de la asistencia sanitaria de los trabajos originales, expresados en una determinada moneda y año, en la moneda y año de interés.

Análisis económico propio

Se planteó realizar una evaluación económica completa en términos de coste-efectividad, para evaluar la eficiencia de la administración del ONi en la población objeto de estudio de este informe y adaptado al SNS. Los resultados se presentarán en la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) para aportar el coste en euros que supondría la mejora en cada una de las variables de resultado que se han considerado. Los cálculos se realizarían mediante la fórmula:

$$\text{RCEI} = \frac{\text{Coste_ONi} - \text{Coste no ONi}}{\text{Eficacia_ONi} - \text{Eficacia_no ONi}}$$

Resultados

Resultados de la búsqueda

1. Eficacia, efectividad y seguridad

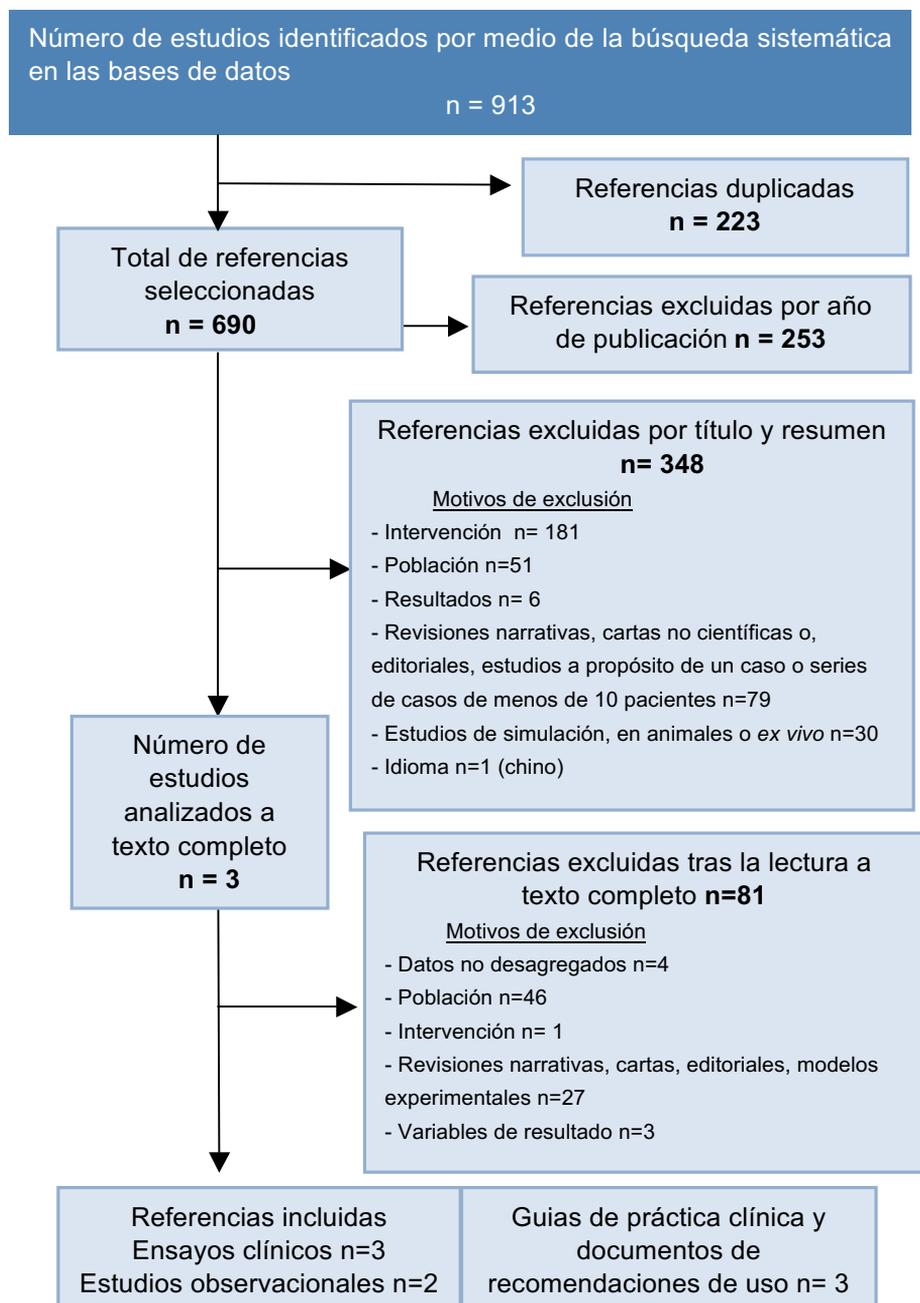
La estrategia de búsqueda permitió identificar un total de 913 documentos. De ellos 223 fueron duplicados. De los 690 artículos restantes, se descartaron 253 por año de publicación previo a 2005. Se seleccionaron 437 como potencialmente relevantes, descartándose 348 tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión descritos.

Los motivos más frecuentes de exclusión de los documentos tras la lectura a título y resumen fueron una intervención no relacionada con la pregunta de investigación, descartándose 181 documentos, y una población diferente a la incluida en este informe, descartándose en este caso 52 documentos. Otros motivos fueron el tipo de estudio, por el cual se descartaron 80 documentos, la inclusión de variables no adecuadas para dar respuesta a la pregunta de investigación planteada en este informe y la publicación de los estudios en un idioma diferente al español, inglés, francés o italiano (1 documento publicado en chino).

De los 89 artículos seleccionados se eliminaron 81 tras la lectura a texto completo. Los motivos de exclusión fueron que el artículo no incluyera la población a estudiar (46 documentos), que los resultados no fueron presentados de forma desagregada (4 documento), intervención diferente (1 documento), variables de resultado no adecuadas (3 documentos) o que se tratase de revisiones narrativas, cartas científicas o editoriales y modelos experimentales (27 documentos). Finalmente se incluyeron para la elaboración de este informe 5 estudios primarios para la extracción de resultados de eficacia, efectividad y seguridad y 3 documentos de recomendaciones de uso del óxido nítrico.

El diagrama de flujo de los artículos se muestra de forma detallada a continuación, en la Figura 1.

Figura 1: Diagrama de estudios de eficacia, efectividad, seguridad y documentos de recomendaciones de uso seleccionados



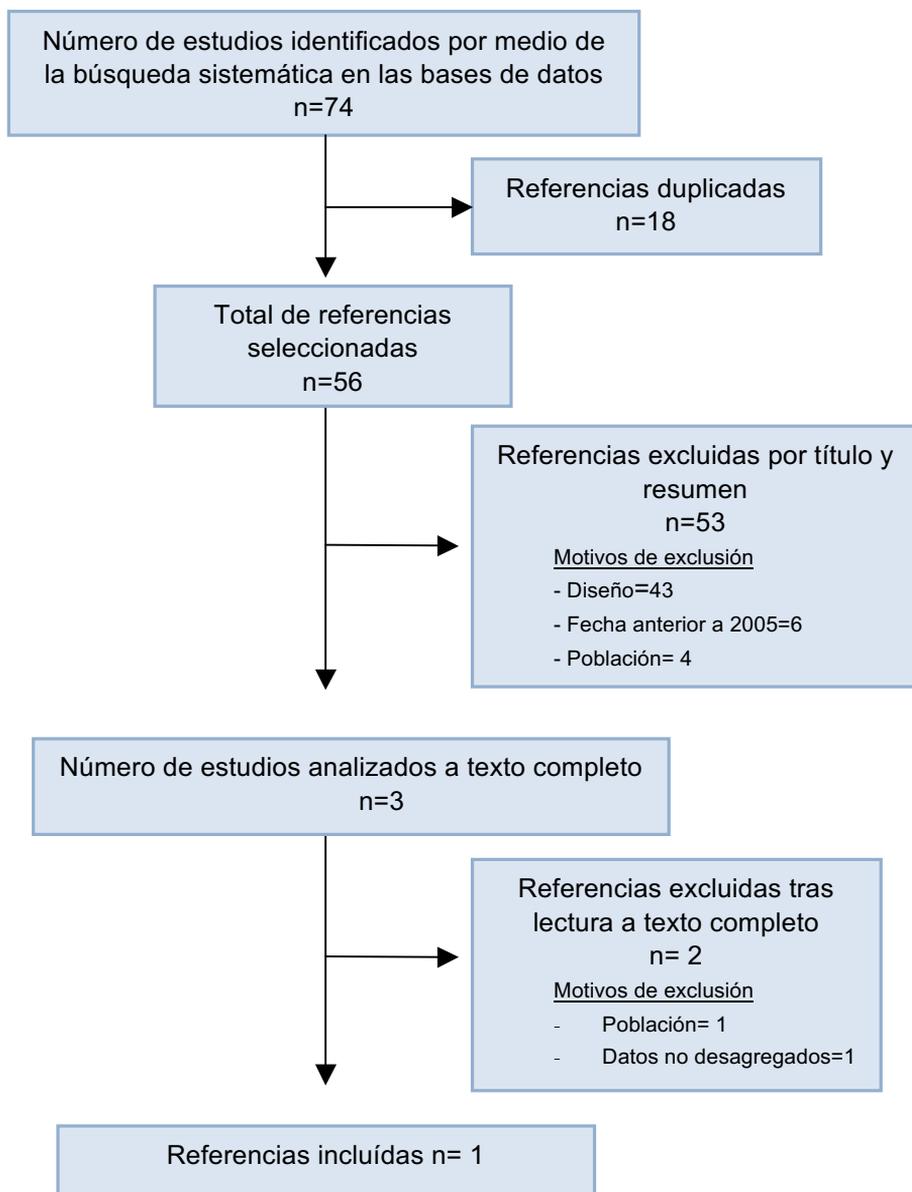
2. Estudios económicos

La estrategia de búsqueda permitió identificar un total de 74 documentos. Una vez eliminadas las duplicidades entre las distintas bases de datos, se revisaron por título y resumen 56 referencias, de las cuales 3 fueron seleccionadas para su lectura a texto completo²²⁻²⁴.

El principal motivo de exclusión de los documentos con base a título y resumen fue el tipo de estudio, por el cual se descartaron 43 estudios. Al aplicar los criterios de inclusión y exclusión 10 trabajos con evaluaciones económicas o estudios de costes fueron descartados, 6 por tener una fecha de publicación anterior a 2005 y 4 por basarse en una población diferente a la incluida en este informe. Finalmente, tras lectura a texto completo, solo un trabajo se ajustó a nuestra pregunta de investigación²⁴. El estudio de Watson²² fue descartado pues la población incluida en este estudio se basaba en la población incluida en el estudio de Kinsella²⁵, descartado en la selección de los estudios de eficacia por no confirmar la presencia de hipertensión pulmonar. Tras lectura a texto completo, el estudio de Huddy²³ también fue descartado pues los datos aportados no estaban desagregados.

En la Figura 2 se presenta el diagrama de flujo resumen del proceso de selección de documentos.

Figura 2: Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática de estudios económicos



Descripción de los estudios

Con la estrategia descrita se recuperaron 5 documentos que cumplieron los criterios de inclusión, 3 ECA^{24,26,27}, 1 estudio de cohortes¹³ y 1 serie de 10 casos²⁸, cuya características generales se presentan en la Tabla 1. Uno de estos estudios cumplió también los criterios de inclusión planteados para la síntesis de resultados económicos de este informe²⁴ por lo que fue recuperado para evaluar la eficiencia del ONi en la población objeto de estudio. En la Tabla 2 se recogen sus principales características.

Adicionalmente, se localizaron 1 guía de práctica clínica²⁹ y 2 documentos de consenso^{14, 30} que se describen en un apartado específico y donde se recogen las recomendaciones sobre la utilización de óxido nítrico a nivel nacional e internacional.

1. Eficacia, efectividad y seguridad

El ECA INNOVO²⁴ de 2005 (Field 2005), en el que participaron 15 unidades neonatales de Reino Unido, Irlanda, Finlandia y Bélgica fue diseñado con el objetivo de evaluar la eficacia clínica y el coste-efectividad del tratamiento con ONi en recién nacidos a término y pretérmino con fallo respiratorio grave, si bien, el análisis económico presentado fue un análisis de coste por niño en 1 año corregido por edad para aquellos prematuros que recibieron ONi en comparación con el grupo de prematuros que no lo recibieron. El seguimiento de los pacientes fue de 1 año. Todos salvo 2 niños recibieron surfactante.

La dosis inicial fue de 5 ppm, pudiéndose subir a 10 ppm si la respuesta no era satisfactoria, considerándose ésta como un aumento de la PaO₂ postductal de más de 3 kPa (kilopascal) (22,5 mmHg) tras los primeros 15 minutos de tratamiento con ONi, y si era necesario se podía incrementar a 20 ppm y a 40 ppm.

Los resultados se evaluaron al alta hospitalaria del servicio neonatal o antes de la muerte y al año. Los datos se presentaron como riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %).

Derivado de este ensayo, surge otro de los ECA incluidos en este informe²⁶ (Hoo *et al.* 2009) que se centró en el seguimiento de los pacientes para evaluar los parámetros respiratorios al año de edad, con la hipótesis de que, en este punto del seguimiento, la función respiratoria en niños que han sobrevivido a un cuadro de fallo respiratorio grave en comparación con niños a término sanos puede reducirse, y que esta función respiratoria se podría ver reducida en niños que no reciben tratamiento con ONi frente a los que si lo recibieron. Aunque el

estudio inicial incluyó 108 niños pretérminos, al año sobrevivieron 44, que fueron evaluados para realizarles los test de función respiratoria, de los cuales 27 niños fueron pretérminos. En 16 de ellos se obtuvieron resultados técnicos aceptables y fueron aleatorizados en dos grupos, para tratamiento o no con ONi. Este grupo es el que hemos considerado por ser la población que cumple los criterios de selección propuestos. Las características basales fueron similares en ambos grupos, salvo el peso al nacimiento, que fue mayor en los niños que recibieron tratamiento con ONi.

El ECA realizado por Dani *et al.* en 2006 planteó como hipótesis que el ONi podría disminuir la incidencia de broncodisplasia pulmonar y de muerte en pretérminos de menos de 30 semanas de gestación con síndrome de distress respiratorio grave²⁷. En este ECA se realizó un análisis adicional comparando las características clínicas de los niños tratados con ONi según fueran respondedores y no respondedores a dicho tratamiento, en función de si la PaO₂ se reducía o no más del 30 % a las 6 horas de haber iniciado el tratamiento. Todos los pacientes incluidos recibieron tratamiento con surfactante. Los resultados fueron expresados como media y desviación estándar, media y rango o bien como tasa y porcentaje, según la variable medida.

En el informe se incluyó un estudio de cohortes¹³ cuyo objetivo fue determinar si el ONi mejoraba los resultados en el desarrollo neuronal en niños pretérmino con hipertensión pulmonar persistente al nacimiento. Para ello se valoraron de forma retrospectiva las historias clínicas de 61 niños de menos de 34 semanas de edad gestacional con fallo respiratorio debido a hipertensión pulmonar persistente que fue evidenciada clínica y ecocardiográficamente. En todos se descartó la existencia de cardiopatía congénita. Se incluyeron los niños tratados con oxigenoterapia al 100 % entre enero de 1988 y septiembre de 1993 y los niños tratados con ONi desde octubre de 1993 a diciembre de 1999, en función del periodo en el que nacieron y fueron tratados. Cada grupo incluyó, respectivamente 15 y 16 pacientes. De los 61 niños, 30 fueron excluidos, si bien, los motivos de dichas exclusiones no fueron especificados en el estudio.

En el caso de tratamiento con ONi no se especificó si éste fue administrado de forma combinada con oxígeno terapia, si bien al ser la forma habitual de administración, podría considerarse que se realizó la administración conjunta. En cualquier caso, no se recoge el porcentaje de oxigenoterapia administrado a los niños tratados con ONi. Todos los integrantes del estudio fueron japoneses. Los pacientes fueron evaluados de forma retrospectiva a los 3 años de su nacimiento. De los 61 pacientes de la cohorte inicial, 26 fallecieron a los 3 años. Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio, fueron similares en ambos grupos, salvo la puntuación de Apgar a los 5 minutos (6,0 en grupo con ONi vs 7,0 en grupo con O₂; $p=0,01$) y el uso de surfactante (15/16 vs 9/15; $p=0,037$).

La serie de casos retrospectiva²⁸ analizó la mortalidad en niños pretérminos extremos por ruptura prematura de membranas durante más de 14 días. Durante un seguimiento de 8 años se identificaron 26 mujeres embarazadas que cumplían los criterios de inclusión. Se realizó una revisión de las historias clínicas, tanto maternas como neonatales de estos 26 casos. La media de edad gestacional en la que ocurrió la ruptura prematura de membranas fue de $19,3 \pm 2,8$ semanas, manteniéndose ésta durante un periodo de $7,7 \pm 4,6$ semanas. De los 26 casos, hubo 5 mortinatos, 1 fallecimiento tras el nacimiento y 20 ingresos en la unidad de cuidados intensivos neonatal de los que 15 necesitaron ventilación mecánica. En 12 de estos se realizó una ecocardiografía, que confirmó la existencia de hipertensión pulmonar en 10 casos. Estos son los pacientes considerados para su análisis en este informe por cumplir los criterios de inclusión establecidos. La administración de ONi duró una media de 2,3 días, comenzando el tratamiento dentro de las 24 horas tras el nacimiento. El tratamiento con ONi se inició con 5-10 ppm y se aumentó hasta un máximo de 20 ppm.

2. Estudio económico

El único estudio que cumplió los criterios de inclusión planteados para la síntesis de resultados económicos de este informe fue de el ensayo clínico aleatorizado INNOVO²⁴. En este trabajo, además de evaluar la eficacia clínica del tratamiento con ONi en recién nacidos a término y pretérmino con fallo respiratorio grave, se presentó un análisis de costes por niño en 1 año corregido por edad para aquellos prematuros que recibieron ONi en comparación con el grupo de prematuros que no lo recibieron. El análisis se realizó desde la perspectiva de la sociedad, incluyendo costes directos e indirectos.

En la Tabla 2 están recogidas las principales características del estudio.

Tabla 1 : Descripción de los estudios incluidos de eficacia, efectividad y seguridad

Autor y año	Tipo de estudio	Población	Intervención-Comparador	Variables de resultado
Fied 2005	ECA multicéntrico	108 Prematuros <34 SEG; edad <28 días; fallo respiratorio grave; confirmación de HTP (ecocardiografía)	ONi y ventilación- Ventilación solo	<p>Primarias: Mortalidad o Discapacidad severa antes del alta y al año Enfermedad pulmonar crónica</p> <p>Secundarias: Duración de estancia en hospital, de suplemento de oxígeno y de apoyo ventilatorio, hemorragias pulmonar, alteraciones cerebrales mayores, enterocolitis necrotizante, tratamiento de retinopatía del prematuro, infección al año: discapacidad y/o daño del desarrollo neuromotor, visual y auditivo, problemas respiratorios, convulsiones, problemas de crecimiento y admisiones hospitalarias</p>
Dani 2006	ECA	40 Prematuros < 30 SEG; 0 a 7 días de vida; síndrome de distress respiratorio grave (hipoxemia con una Fracción de Oxígeno Inspirada o FIO2 por encima de 0,5 y una relación oxígeno arterial/alveolar menor de 0,15 a pesar de recibir ventilación mecánica y tratamiento con surfactante); HTP confirmada por ecocardiografía	ONi -Ventilación	<p>Primarias: Incidencia de muerte o broncodisplasia pulmonar (requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de edad postconcepcional)</p> <p>Secundarias: Evaluación de relación arterial/alveolar de la PO2; cambios en índice de oxigenación y en índice de ventilación; duración del tratamiento con oxígeno, de presión positiva continua nasal y de ventilación mecánica; incidencia de ductus arterioso persistente, HTP, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante y sepsis; duración de la estancia en la unidad de cuidados intensiva y en el hospital</p>
Hoo 2009	ECA multicéntrico	108 Prematuros <34 SEG; edad <28 días; fallo respiratorio grave; confirmación de HTP por ecocardiografía	ONi -Ventilación	Parámetros respiratorios al año de edad: índice de oxigenación a la entrada; días de suplemento de oxígeno; días de estancia hospitalaria; días de necesidad de ventilación asistida; flujo máximo espiratorio a capacidad funcional residual

ECA: ensayo clínico aleatorizado; SEG: semanas de edad gestacional; HTP: hipertensión pulmonar

Tabla 1 : Descripción de los estudios incluidos de eficacia, efectividad y seguridad (continuación)

Autor y año	Tipo de estudio	Población	Intervención-Comparador	VARIABLES DE RESULTADO
Tanaka 2007	Estudio de cohortes. Valoración retrospectiva de historias clínicas	31 niños pretérmino < 34 semanas; fallo respiratorio; HPPN (clínica y ecocardiografía)	ONi-Oxigenoterapia 100%	Primaria: Parálisis cerebral a los 3 años Secundarias: Aumento de la PaO ₂ más de 10 mmHg. Se midieron los niveles de metahemoglobina y la presencia de hemorragias
Shah 2011	Serie de casos retrospectiva	10 Niños pretérminos extremos de 24 semanas o menos de gestación por ruptura prematura de membranas durante más de 14 días HTP confirmada ecocardiográficamente (cortocircuito derecha-izquierda en el ductus o por estimación de la presión arterial pulmonar)	ONi más ventilación de alta frecuencia Ventilación de alta frecuencia solo	Primaria: Supervivencia al alta Secundarias: Presencia de distress respiratorio; sepsis; enfermedad pulmonar crónica; hemorragia intraventricular; leucomalacia periventricular y retinopatía del prematuro

ECA: ensayo clínico aleatorizado; SEG: semanas de edad gestacional; HTP: hipertensión pulmonar; HPPN: hipertensión pulmonar persistente neonatal

Tabla 2: Resumen del estudio incluido en la revisión de estudios económicos

Autor Año	País. Moneda y año	Tipo de estudio/ Perspectiva	Población	Tipo modelo Horizonte temporal	Tasa de descuento	Análisis de sensibilidad	Conflicto de intereses
Field 2005	Reino Unido.GBP. 2002-2003	Análisis de costes. Perspectiva de la sociedad	ECA INNOVO: Prematuros<34 SEG, <28 días con fallo respiratorio grave y confirmación de presencia de HTP	No modelo 1 año corregido	n.p	Sí. Univariante	Sí

ECA: ensayo clínico aleatorizado; GBP: libra esterlina; n.p: no procede; SEG: semanas de edad gestacional; HTP: hipertensión pulmonar

Descripción de la calidad

1. Eficacia, efectividad y seguridad

Una gran limitación de todos los estudios fue el tamaño muestral, que osciló entre 10 y 108 pacientes, por lo cual, los resultados deben ser interpretados con precaución.

Ensayos clínicos aleatorizados

En el caso de los 3 ensayos clínicos aleatorizados la calidad ha sido considerada como moderada-baja, con un nivel de evidencia 1-, según la clasificación de la SIGN, por presentar una probabilidad de riesgo de sesgos alta. En el Anexo 2 se recoge la evaluación realizada por pares de los tres ECA, mediante la herramienta específica utilizada, cuyos dominios aparecen en dicha evaluación¹⁷. El principal riesgo de sesgo que presentaron, fue el sesgo de realización, debido a la falta de enmascaramiento de los clínicos, a causa de la imposibilidad de ocultar el tratamiento con ONi.

Dos de los ECA incluidos^{24,27} explicitaron el método de aleatorización a cada rama del ensayo, que fue realizado mediante el uso de sobres opacos cerrados²⁷ y a través de llamada de una centralita independiente²⁴. En uno de los ECA²⁶ no hubo especificación del método de ocultación utilizado para la asignación de los pacientes a cada grupo de tratamiento, si bien los autores señalan que estos aspectos se recogen en el estudio inicial²⁴. Dos de los ECA presentaron enmascaramiento de los investigadores que evaluaron los resultados del estudio^{24,26} mientras que en uno de los ECA²⁷ no se explicitó la existencia o no de cegamiento de los evaluadores de los resultados. En todos se realizó un análisis por intención de tratar.

Además, cada uno de estos estudios presentan una serie de limitaciones propias. Por un lado, en el estudio de Hoo *et al.* 2009, se excluyeron los niños más enfermos, con lo cual puede haber ocurrido una subestimación de la reducción de la función de la vía aérea, lo cual puede comprometer la validez externa o la generalización de los resultados del estudio, ya que éstos no pueden ser extrapolados a toda la población de recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación²⁶. Además, los dos grupos presentaron diferencias en cuanto al peso año de nacimiento, si bien, para evaluar los resultados de función pulmonar, este aspecto fue solventado al agrupar la población de ambos grupos por edad y tamaño corporal. El ensayo no fue cegado para los clínicos, pero los

investigadores si fueron enmascarados para la asignación hasta que se recogieron y analizaron todos los datos.

En uno de los ECA²⁷ las características basales de los grupos control e intervención fueron similares. Un aspecto a tener en cuenta en este trabajo es el análisis adicional realizado en el grupo de niños en tratamiento con ONi, en función de su respuesta al tratamiento, en relación a las características basales de ambos grupos. De esta forma, aquellos niños considerados como no respondedores presentaron menor peso al nacer y una relación alveolo/arterial de PO₂ menor que los respondedores, de forma estadísticamente significativa, lo cual puede haber motivado una falta de respuesta en los no respondedores, debido a su menor grado de madurez.

Por último, varias son las limitaciones encontradas en el estudio INNOVO²⁴. Aunque el análisis realizado por los autores mostró que ambos grupos podrían ser similares, el peso medio de los niños que recibieron tratamiento con ONi fue mayor, si bien los autores del estudio señalaron que el manejo de ambos grupos una vez iniciado el ensayo fue similar. Además, los niños incluidos en el estudio eran los que presentaban una afectación pulmonar más grave, y puede que el tratamiento con ONi se haya administrado demasiado tarde. Este estudio no proporciona evidencias sobre el efecto del ONi en niños con una enfermedad respiratoria menos grave. Este hecho puede comprometer la validez externa del estudio, ya que los resultados no pueden ser extrapolados a toda la población de recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación. Por otro lado, el grupo control fue tratado con otros fármacos vasodilatadores que pueden conducir a una disminución de las diferencias en los resultados entre ambos grupos.

Estudios observacionales

Se han incluido en el informe un estudio de cohorte histórica¹³ y una serie de casos²⁸ cuya mayor limitación fue el reducido número de pacientes que incluyeron, concretamente 31 y 10 niños prematuros, respectivamente.

El estudio de cohortes¹³ presenta una calidad baja, con un nivel de evidencia de 2-, al tratarse de un estudio de cohortes histórica con riesgo alto de sesgo de selección, y de realización. Las características basales de los dos grupos presentaron diferencias importantes estadísticamente significativas, en relación a la puntuación de Apgar a los 5 minutos y en el uso de surfactante. Además, en el estudio se excluyó prácticamente la mitad de los pacientes sin determinar los motivos que propiciaron dicha disminución en el número de pacientes incluidos para el análisis. Esta pérdida de sujetos en el seguimiento puede afectar a los resultados, ya que si la pérdida de sujetos afecta heterogéneamente a las cohortes, podría dar lugar a un sesgo de selección. No se especificó, si hubo cegamiento ni cómo pudo influir la falta de enmascaramiento en la evaluación de los resultados.

Por otro lado, el tratamiento al que fue sometido cada paciente fue determinado en base al momento en el que fue incluido en el estudio, por la disponibilidad del ONi que, según indican los autores del trabajo, se produjo a partir de 1992, pudiendo esta circunstancia generar heterogeneidad en la población de estudio y por tanto limitar la validez interna del mismo.

Existen muchas variables en el estudio que podrían ser confusoras, ya que se trata de factores asociados a riesgo de parálisis cerebral, si bien, se realizaron varios modelos de análisis multivariable ajustando por dichas variables confusoras para estimar su efecto.

La generalización o extrapolación de los resultados también puede verse limitada por tratarse de población japonesa y considerarse que la raza puede estar asociado un factor pronóstico en estos pacientes⁷.

La serie de casos²⁸ presenta un nivel de evidencia de 3, con una calidad que en principio sería moderada, fundamentalmente por presentar sesgo de selección, debido al reducido número de pacientes incluidos, que presentan HTP (10 pacientes), de los cuales solo 6 reciben tratamiento con ONi. El periodo de seguimiento no fue detallado. Sin embargo, la calidad del estudio se ha aumentado en base a que la pregunta de investigación y la selección de los pacientes estuvo claramente definida, la metodología empleada muestra la validez interna del estudio, los resultados estuvieron claramente descritos y las conclusiones se basaron

en los resultados obtenidos, teniendo en cuenta las limitaciones del estudio. Por tanto, la calidad de este estudio puede calificarse como alta.

2. Estudio económico

La calidad del estudio puede calificarse como baja siguiendo como referencia la lista de comprobación de López Bastida²¹, disponible en el Anexo 2.

La principal carencia del estudio es que, aunque como objetivo planteado fue evaluar el coste-efectividad del tratamiento con ONi en recién nacidos a término y pretérmino con fallo respiratorio grave, los resultados presentados solo se refieren a los recursos consumidos y sus costes, no presentando análisis incrementales de costes y consecuencias. Si bien, la estrategia de administrar ONi presenta mayores costes y pocas o ningunas mejoras clínicas, según la variable evaluada, con lo que se podría concluir que es una estrategia dominada con respecto a la opción de la no administración de ONi, se debería recoger de manera clara, una tabla que sintetizara los costes y al, menos, los principales resultados clínicos, de ambas alternativas.

La perspectiva del análisis no se recoge explícitamente. Si bien, ofrecen información sobre costes personales y por tanto, se entiende que la perspectiva adoptada es la de la sociedad. No se especifica de qué costes se trata, si se refieren a la pérdida de productividad laboral de los padres, o a otros conceptos. Las dos perspectivas del análisis (del sistema sanitario y de la sociedad) no se recogen de manera separada y diferenciada.

Los costes y recursos consumidos fueron presentados separadamente, sin embargo, solo se recogieron los costes totales, no los unitarios, no quedando claro en algunos casos cómo fueron calculados los costes totales. Los costes unitarios de los recursos consumidos durante la hospitalización fueron recogidos de la base de datos oficial del NHS (*National Health Service*)³¹, mientras que los datos de los servicios sociales se obtuvieron de la literatura³². Aunque ambas fuentes de información de datos son transparentes y accesibles, no se explicitan qué costes son los recogidos, y en el caso de los costes de servicios sociales, cuáles son sus costes unitarios con base a su fuente de información.

Los costes y recursos consumidos tras el alta médica, obtenidos a través del cuestionario enviado a los padres, fueron los recogidos de la respuesta de los 36 padres que respondieron al primer cuestionario. Hubo 8 pérdidas (padres que no contestaron al primer cuestionario) que fueron

tratados imputándoles la media de los padres respondedores de ambos grupos, tratamiento y no tratamiento, de manera que no se perdiera esta información. Esta técnica puede ser válida si bien, debería justificarse que no hubiera ninguna variable común que pudiera responder a la no respuesta por parte de estos padres y que por tanto, distorsionase los resultados. Al segundo cuestionario solo lo respondieron 20 padres, es decir, más del 50 % de los padres no contestaron. En el trabajo se asume que, como los resultados fueron similares al del primer periodo muestral (6 primeros meses), los resultados del primer periodo eran extrapolables al segundo. La extrapolación de resultados, con tantos casos perdidos, debería estar bien justificada.

En el trabajo no se especifica si se intentó solventar la limitación de falta de respuesta de los padres, a través de llamadas telefónicas o visitas a domicilio que garantizasen un aumento del tamaño muestral.

Otra limitación importante es que los costes no fueron definidos, así, algunos de las partidas de costes recogidas como, costes personales, no se sabe a qué hacen referencia.

Tampoco se obtuvieron datos de calidad de vida.

El análisis de sensibilidad realizado fue univariante, modificando solo dos variables del estudio, y no se justificó la no idoneidad de realizar un análisis de sensibilidad probabilístico.

Por tanto, aunque el estudio es relevante en cuanto que recoge los recursos consumidos y costes a un año corregido de ambos grupos de estudio, hay ciertas carencias metodológicas sobre todo referentes a la descripción de la metodología y resultados presentados.

Resultados de los estudios

1. Eficacia, efectividad y seguridad

Se describen a continuación los resultados de los estudios incluidos, así como una tabla resumen de las principales variables consideradas en cada uno de ellos.

Tabla 3: Variables de resultados			
Variable	Significación estadística		Autor y año de los estudios que incluyen la variable indicada
Mortalidad	Ns		Field 2005, Dani 2006, Tanaka 2007, Shah 2011
BDP	Ns		Dani 2006
HIV	Ns		Dani 2006, Tanaka 2007, Shah 2011
Parálisis cerebral	Ns		Tanaka 2007
Estancia hospitalaria	Ns		Dani 2006, Field 2005, Shah 2011
Tº de ventilación	Ns		Dani 2006, Field 2005,
VmaxFRC	Ns		Hoo 2009
a/A PO2	6 horas	0,029	Dani 2006
	12 horas	0,009	
IO	6 horas	< 0,001	Dani 2006
	12 horas	0,001	
IV	6 horas	< 0,0001	Dani 2006
	12 horas	< 0,0001	
Efectos adversos	Ns		Dani 2006, Tanaka 2007

BPD: broncodisplasia pulmonar; HIV: hemorragia intraventricular; VmaxFRC: flujo espiratorio máximo a capacidad residual; IO: índice de oxigenación; IV: índice de ventilación; a/A PO2: relación alveolo-arterial de presión de oxígeno.

Mortalidad

Cuatro de los estudios incluidos^{13,24,27,28} consideraron como variable la mortalidad, en diferentes puntos del seguimiento de los pacientes. La calidad de los dos ECA^{24,27} fue moderada-baja, con un nivel de evidencia de 1-. El estudio de cohortes¹³ presentó una baja calidad con nivel de evidencia 2- y la serie de casos²⁸ fue valorada como de calidad alta y nivel de evidencia 3.

El ECA de Field *et al.* 2005 estudió la incidencia de mortalidad en la fecha esperada de parto, a las 36 semanas de edad postmenstrual y al año de seguimiento, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en ningún momento del seguimiento²⁴. Los datos se presentaron como riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %). El 59 % (64/108) de los niños incluidos en el estudio falleció al año del seguimiento, no mostrando diferencias entre el grupo tratado con ONi y el no tratado con ONi ($p=0,3$).

El ECA realizado por Dani *et al.* 2006 también analizó esta variable²⁷. La tasa de mortalidad fue similar en ambos grupos (20 % vs 30 %; $p=0,494$). El análisis resultó estadísticamente significativo a favor del grupo tratado con ONi cuando se evaluó la variable combinada de muerte y broncodisplasia pulmonar, con una frecuencia del 50 % en el grupo de prematuros tratados con ONi frente al 90 % en el grupo control ($p=0,016$).

En cuanto a los estudios observacionales, el estudio de cohortes¹³ de calidad baja y nivel de evidencia 2-, incluyó 31 pacientes prematuros que formaban parte de una cohorte histórica de 61 pacientes. Los pacientes fueron evaluados de forma retrospectiva a los 3 años de su nacimiento. De los 61 pacientes de la cohorte inicial, 26 fallecieron a los 3 años. La pérdida de pacientes fue relevante, superior a un 42 %, aunque esta mortalidad pareció afectar a ambos grupos de forma similar, no presentando diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con ONi y el grupo tratado con oxígeno al 100 % (44,1 % vs 40,7 %, respectivamente; $p=0,791$). Teniendo en cuenta las limitaciones del estudio, y su baja calidad, los resultados deben ser tomados con cautela.

La serie de casos²⁸ no mostró diferencias en cuanto a la supervivencia en relación al tratamiento con o sin ONi en los niños prematuros que presentaban HTP, encontrando que todos los niños, tratados y no tratados con ONi, sobrevivieron. No obstante, debido al escaso número de pacientes, y aunque la calidad de este estudio ha sido valorada como alta y nivel de evidencia 3, estos resultados deben ser considerados con mucha precaución.

En la Tabla 4 se recogen los datos aportados por estos 4 trabajos. Hay que tener en cuenta que estos datos no han podido ser agregados ya que las medidas de resultados son diferentes en cada uno de ellos y no todos los estudios han analizado esta variable en el mismo periodo de tiempo.

Tabla 4: Mortalidad

Autor Año	Diseño	Calidad y Nivel de evidencia	Medidas de resultados	Mortalidad		Muerte o discapacidad severa al año		Muerte o suplemento de oxígeno en la fecha esperada de parto		Muerte o suplemento de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual		Tasa de mortalidad a los 3 años (%)	
				ONI vs no ONI	p	ONI vs no ONI	p	ONI vs no ONI	p	ONI vs no ONI	p	ONI vs no ONI	p
Field 2005	ECA	Moderada-baja 1-	RR; IC 95 %	30/55 vs 34/53; 0,85; 0,62 a 1,16	0,3	37/55 vs 36/53 0,99; 0,76 a 1,29	0,94	39/55 vs 45/53 0,84; 0,68 a 1,02	0,08	49/55 vs 48/53 0,98; 0,87 a 1,12	0,08	ND	
Dani 2006	ECA	Moderada-baja 1-	Tasa	4/20 vs 6/20	0,49	ND		ND		ND		ND	
Tanaka 2007	Cohorte	Baja 2-	Tasa	ND		ND		ND		ND		44,1 % vs 40,7 %	0,79
Shah 2011	Serie de casos	Alta 3	Tasa	0 % vs 0 %	NS	ND		ND		ND		ND	

ND: no determinada por los autores del estudio original.

Broncodisplasia pulmonar

Solo un ensayo clínico aleatorizado²⁷, de calidad moderada-baja y nivel de evidencia 1-, incluyó esta variable entre sus resultados, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de la misma entre ambos grupos (6/20; 30 % vs 12/20 (60 %; $p= 0,067$), si bien se observó una tendencia a una menor incidencia de desarrollo de broncodisplasia pulmonar en niños tratados con óxido nítrico.

Al analizar la variable BDP combinada con la variable mortalidad, el resultado fue estadísticamente significativo a favor de ONi (50 % vs 90 %; $p= 0,016$).

Parálisis cerebral

Solo en el estudio de cohortes¹³, de baja calidad y nivel de evidencia 2-, se evaluó en estos pacientes la presencia de parálisis cerebral a los tres años tras el nacimiento. Este estudio incluyó 31 pacientes prematuros que formaban parte de una cohorte histórica de 61 pacientes. Los pacientes fueron evaluados de forma retrospectiva a los 3 años de su nacimiento. De los 61 pacientes de la cohorte inicial, 26 fallecieron a los 3 años.

Se registró una menor incidencia de parálisis cerebral en el grupo tratado con ONi que en el tratado con oxígeno al 100 % [2/9 (22,2 %) de pacientes con parálisis cerebral tratados con ONi vs 14/22 (63,6 %) de pacientes con parálisis cerebral tratados con oxígeno 100 %; $p= 0,048$]. Los autores realizaron cinco modelos de regresión para evaluar el efecto del ONi en la incidencia de parálisis cerebral, ajustando para variables confusoras, observando que el riesgo de parálisis cerebral disminuyó, de forma no estadísticamente significativa, en pacientes tratados con ONi comparado con el tratamiento con oxígeno al 100 %.

Estancia hospitalaria

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto al tiempo medio de estancia hospitalaria en ninguno de los estudios^{24,26-28}, si bien, uno de los ECA²⁴ apuntó una tendencia a necesitar más tiempo de ingreso hospitalario entre los niños tratados con ONi [43 (2–104) vs 7 (1– 86); $p= 0,06$]. En el estudio de Field²⁴ se realizó el análisis de esta variable por subgrupos, encontrando que en niños que sobrevivieron la estancia media y rango fue de 84 (49–107) en los que recibieron tratamiento con ONi frente a 100 (57–112) en los que no lo recibieron. Los autores del estudio no aportaron datos de significación estadística. Por el contrario, la estancia media de los niños fallecidos en el grupo de tratamiento fue de 3,5 (1–28) vs 2 (1–7) en el grupo de no

tratamiento ($p=0,05$). Solo uno de los ECA²⁷ consideró también la duración media de estancia en la UCIN no encontrando diferencias tampoco entre ambos grupos.

Tabla 5: Días de estancia Hospitalaria

Autor Año	Diseño	Calidad Nivel de evidencia	Medidas de resultados	ONi	no ONi	p
Field 2005*	ECA	Moderada- baja 1-	Media; RIQ	43 (2–104)	7 (1–86)	0,06
Dani 2006 (supervivientes)	ECA	Moderada- baja 1-	Media y desviación estándar	97,1±34,7	93,4±34,4	0,736
Dani 2006 (UCIN) (supervivientes)				65±22,4	62,1±23,5	0,692
Hoo 2009	ECA	Moderada- baja 1-	DM; IC 95 %	41 (17–84)	42 (21– 106)	0,6
Shah 2011 (UCIN)	Serie de casos	Alta 3	Media y rango	75 (48–105)	72 (55– 105)	ND

DM: diferencia de medias; RR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza; ND: no determinadas por los autores del estudio; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

*Datos de todos los pacientes incluidos en el estudio.

RIQ: rango intercuartílico

Tiempo de ventilación y de suplemento de oxígeno

Los tres ECA^{24,26,27} evaluaron el tiempo necesario de ventilación en estos niños. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estas variables, si bien, uno de los estudios²⁴ mostró que los niños que recibieron tratamiento con ONi presentaron una tendencia a necesitar más tiempo la ventilación mecánica [7 (2–26) vs 4 (1–9); $p= 0,06$] y de suplemento de oxígeno [15 (2–71) vs 6 (1–17); $p= 0,24$]. En este estudio se realizó también el análisis del tiempo de ventilación que necesitaron los niños que sobrevivieron [15 (6–28) vs 12 (5–36)] y los que fallecieron [3,5 (1–21) vs 2 (1–7)], así como el tiempo requerido de

suplemento de oxígeno, que para los niños que sobrevivieron que habían recibido ONi fue menor que para los no tratados [59 (30—78) vs 81 (14—100)]. En el grupo de niños que fallecieron aquellos que recibieron tratamiento con ONi necesitaron mayor tiempo de suplemento de oxígeno que los no tratados con ONi [3,5 (1—28) vs 2 (1—7)].

Además de estas variables, en uno de los estudios evaluaron la duración de tratamiento con oxígeno, la presión positiva continua y la ventilación mecánica que fueron similares en ambos grupos²⁷.

Tabla 6. Tiempo de ventilación y de suplemento de oxígeno

Autor y año	Diseño, calidad, nivel de evidencia	Medidas de resultado	Tiempo la ventilación mecánica en días. Media (rango)			Suplemento de oxígeno		
			ONi	No ONi	p	ONi	No ONi	p
Field 2005	ECA; moderada-baja; 1-	Media; RIQ	7 (2–26)	4 (1–9)	0,06	15 (2–71)	6 (1–17)	0,24
Dani 2006	ECA; moderada-baja; 1-	Media; DS	12,5±10,1	14,9±18,1	0,608	47,3±39,4	69,4±30,2	0,054
Hoo 2009	ECA; moderada-baja; 1-	Media; DM; IC 95%	7 (3–14)	8 (4–12)	0,5	21 (7–65)	21 (9–85)	0,6

RIQ: rango intercuartílico; DS: desviación estándar; DM: diferencia de media

Parámetros ventilatorios

Dos ECA analizaron como variable primaria los parámetros ventilatorios, si bien, no coincidieron en el parámetro completo que estaban evaluando^{25,26}. Uno de estos estudios²⁶ surge como continuación del estudio INNOVO²⁴ del año 2005 y muestra el resultado del seguimiento al año de los pacientes incluidos en el mismo. Los resultados incluidos en este informe se centran únicamente en los niños prematuros, no teniendo en cuenta los datos de niños nacidos después de la 34 semana de gestación, al no tratarse de la población estudio del actual. Los resultados mostraron que al año de vida, sobrevivieron 44 niños de los 108 prematuros. De estos 44, 27 fueron seleccionados para realización de las pruebas de función pulmonar siendo 17 no elegibles para ello. Se obtuvieron resultados técnicamente aceptables en 16 niños que habían nacido con menos de 34 semanas de gestación, 10 incluidos en el grupo tratado con ONi y 6 en el grupo sin ONi. Los niños fueron apareados por edad y tamaño al hacer el test de funcionalidad. Los resultados fueron expresados en valores Z ajustados por tamaño y sexo. No se encontraron diferencias en cuanto al flujo espiratorio máximo a capacidad funcional residual ($V'_{\max\text{FRC}}$) entre niños tratados y no tratados con ONi (-2,0 vs -2,6; DM = 0,6; IC 95 % = -0,3 a 1,6; $p=0,2$). Si bien los datos no están desagregados por edad gestacional y patología de base, los autores del estudio destacaron que estos valores fueron menores en niños de menos de 34 semanas de edad gestacional en comparación con niños más maduros si bien, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (-2,3 vs -2,1; IC 95 % = -1,1 a 0,7; $p=0,6$). Los autores del estudio señalaron además, que el 63 % de los niños con menos de 34 semanas de gestación necesitó al menos un ingreso hospitalario por enfermedad respiratoria. Además valoraron el índice de oxigenación a la entrada, no encontrando diferencias significativas en los valores de ambos grupos (media: 34 (19—48) vs 25 (19—42); Diferencia de medias: 6,3; Rango intercuartílico: (-8,2; 20,9); $p=0,4$).

Los parámetros ventilatorios considerados por Dani *et al.* 2006 fueron la relación alveolo/arterial de PO_2 , el índice de oxigenación y el índice de ventilación que fueron medidos al inicio y a las 6, 12 y 72 horas en ambos grupos²⁷. En la Tabla 7 se muestran los datos a las 6 y 12 horas en estas tres variables. Los autores del estudio no aportaron resultados numéricos exactos en el punto de corte de las 72 horas. Solo mostraron un gráfico de barras, en el que se observan resultados similares en pacientes tratados con ONi y el grupo control en los tres parámetros determinados (relación alveolo/arterial de PO_2 , el índice de oxigenación y el índice de ventilación). Comparando en el grupo de niños tratados con ONi encontraron que los niños no respondedores presentaron una menor relación alveolo-arterial de PO_2 que los respondedores. En este sentido,

se detectó que un peso < de 750 gramos tenía un valor predictivo significativo para la falta de respuesta a la terapia con ONi.

Tabla 7: Parámetros ventilatorios

Autor, Año, Diseño	V'maxFRC			a/APO2				IO				IV			
				6 horas (media ± DS)		12 horas (media ± DS)		6 horas (media ± DS)		12 horas (media ± DS)		6 horas (media ± DS)		12 horas (media ± DS)	
	ONi vs no ONI	DM; IC 95 %	p	ONi vs no ONI	p	ONi vs no ONI	p	ONi vs no ONI	p	ONi vs no ONI	p	ONi vs no ONI	p	ONi vs no ONI	p
Hoo 2009 ECA	-2,0 vs - 2,6	0,6; -0,3 a 1,6	0,2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Dani 2006 ECA	ND	ND	ND	0,20± 0,09 vs 0,15± 0,04	0,029	0,21 ± 0,09 vs 0,14 ± 0,07	0,009	9,4 ± 3,1 vs 16,8± 5,0	< 0,0001	9,1 ± 4,0 vs 14,9± 6,1	0,001	461,6± 154,5 vs 742,1± 123,8	< 0,0001	424,8± 143,1 vs 715,9± 267,3	< 0,0001

V'maxFRC: flujo espiratorio máximo a capacidad funcional residual; a/APO2: relación PO2 arterial/alveolar; IO: índice de oxigenación; IV: índice de ventilación; ND: no determinado; IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; RIQ: rango intercuartílico; NS: no significativa [34 (19–48) vs 25 (19–42); DM: 6,3 (- 8,2; 20,9); p=0,4]

Hemorragia Intraventricular

Tres estudios^{13,27,28} de los 5 incluidos evaluaron la aparición de hemorragia intraventricular en estos niños prematuros, comparando el grupo tratado con ONi frente al no tratado con ONi. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de HIV. Los datos se muestran en la Tabla 8. En la serie de casos de Shah²⁸ el número de pacientes que presentó hemorragia intraventricular fue similar en ambos casos, con una frecuencia del 50 %, aunque fue de menor magnitud en niños tratados con ONi, si bien, en ninguno de los pacientes el grado fue superior a 2. No obstante, y aunque la calidad del estudio se ha calificado como alta, debido a que se trata de una serie de casos, con un escaso número de pacientes, estos resultados deben ser considerados con mucha precaución.

Tabla 8: Hemorragia Intraventricular

Autor	Año	Diseño	Calidad Nivel de evidencia	Medida de resultado	ONi vs no ONi			
					HIV cualquier grado Incidencia (p)	HIV grado I	HIV grado II	HIV grado III y IV
Dani	2006	ECA	Moderada-Baja 1-	Tasa	25 % vs 20 % (p= 0,725)	ND	ND	10 % vs 10 % (p= 1,00)
Tanaka	2007	Cohorte	Baja 2-	Incidencia	17,6 % vs 25,9 %	ND	ND	17,6 % vs 25,9 %
Shah	2011	Serie de casos	Alta 3	Tasa	50 % vs 50 %	50 % vs 25 %	0 % vs 25 %	0 % vs 0 %

HIV: hemorragia intraventricular; ND: no determinado; los autores de los estudios observacionales no aportaron datos de p.

Seguridad

Para realizar la evaluación de la seguridad del tratamiento con ONi en los niños prematuros se analizaron los posibles efectos adversos que se han atribuido a dicho tratamiento, que incluyen presencia de fenómenos hemorrágicos, leucomalacia periventricular, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante, sepsis, desarrollo de metahemoglobinemia, niveles de dióxido de nitrógeno (NO₂). Dos ECA^{24,26} y el estudio de cohortes¹³ valoraron los posibles efectos adversos derivados del tratamiento con ONi en su población, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en ninguno de esos estudios^{13,24,26}.

Según los autores del único ECA que evaluó el nivel de metahemoglobinemia y de dióxido de nitrógeno²⁷, ninguno de los niños tratados presentó elevación de los mismos por encima de los límites normales. Los autores no aportaron datos numéricos.

Tabla 9: Efectos adversos. ONi vs no ONi

Autor/año	Tipo de estudio	Calidad y nivel de evidencia	Medida de resultados	Incidencia de enterocolitis necrotizante (%)	Incidencia de hemorragia (%)	leucomalacia periventricular	retinopatía del prematuro	Sepsis
Field 2005*	ECA	Moderada-baja 1-	Tasa	ND	4/55 vs 5/53	ND	8/55 vs 4/53	
Dani 2006	ECA	Moderada-Baja 1-	Tasa	5 % vs 0 % $p= 0,5$	15 % vs 20 % p no aportada	0 % vs 5 % $p= 0,5$	15 % vs 15 % $p= 1,0$	40 % vs 50 % $p= 0,751$
Tanaka 2007	Cohorte	Baja 2-	Incidencia	8,8 % vs 0 %	11,8% vs 16%	ND	ND	ND

* Resultados antes del alta hospitalaria. Ninguna variable presentó diferencias estadísticamente significativas; ND: no determinado por los autores del estudio

2. Estudio económico

El resultado principal del estudio realizado por Field *et al.* 2005 fue el coste por niño en 1 año corregido por edad para aquellos prematuros que recibieron ONi en comparación con el grupo de prematuros que no lo recibieron²⁴. Los costes totales se estimaron multiplicando cada uno de los recursos consumidos por su correspondiente coste unitario, en libras de 2002–2003 (se proporcionó el tipo de cambio a dólar, para facilitar los cálculos en esta moneda, no así los resultados). También se aportaron los costes agrupados por categorías: óxido nítrico, hospitalización inicial (excluyendo el coste del óxido nítrico), hospitalizaciones posteriores, consultas externas, costes de servicios sociales y costes personales. Se ofrecieron datos en medias e intervalos de confianza al 95 %, estimados mediante técnicas de *bootstrapping*.

Se recogieron tanto el uso de recursos sanitarios y costes consumidos durante la estancia en el hospital, como durante un año de seguimiento (corregido por edad). Los datos para la primera estancia en el hospital fueron recogidos en hojas de cálculo específicas diseñadas para recoger esta información durante el ensayo clínico. La información sobre el uso de recursos y costes después del alta médica se recogió a través de cuestionarios transversales enviados a los padres a casa por correo postal. Se enviaron dos cuestionarios, con un margen de 6 meses. Algunos de los padres recibieron solo un cuestionario desde el alta médica hasta el año de seguimiento, mientras que otros recibieron los 2.

Los costes unitarios de hospitalización fueron obtenidos de la base de datos de costes referenciales del NHS (*Department of Health, 2002*)³¹, mientras que los costes de servicios sociales fueron obtenidos de la literatura, del trabajo de Netten³².

Se presentó un análisis de sensibilidad univariante variando el coste del óxido nítrico y el coste de hospitalización.

Los recursos y costes totales consumidos por niño en un año corregido por edad, están recogidos en la Tabla 10. También se presentan los resultados del análisis de sensibilidad.

Tabla 10: Recursos consumidos y costes a un año corregido por niño, procedentes del estudio de Field 2005

	iNO (n=55). Media (DS)	No iNO (n=53) Media (DS)	Diferencia de medias (95 % IC)
Recursos consumidos por niño			
Durante estancia hospitalaria			
Óxido nítrico (en horas)	84,4 (115,7)	7,1 (29,6)	77,3 (44,8 a 109,8)
Días con ventilación	23,1 (41,6)	14,4 (23,5)	10,7 (-2,2 a 23,7)
Días con oxigenación suplementaria	50,1 (56,3)	32,0 (46,6)	18,1 (-1,7 a 37,8)
Días iniciales de hospitalización	58,0 (57,6)	37,4 (48,7)	20,6 (0,20 a 41,0)
Días de hospitalización posteriores	3,8 (12,6)	1,6 (4,2)	2,2 (-1,44 a 5,76)
Durante el seguimiento			
Consultas externas	1,55 (1,87)	1,25 (1,33)	0,30 (-0,81 a 1,41)
Visitas de cirugía práctica general	2,20 (4,72)	0,81 (0,91)	1,40 (-1,05 a 3,82)
Vistas domiciliarias generales	0,20 (0,41)	0,06 (0,25)	0,14 (-0,10 a 0,37)
Asistencia médica en casa	1,65 (2,50)	0,50 (0,89)	1,15 (-0,19 a 2,49)
Coste total (en libras) por niño en el año corregido y análisis de sensibilidad			
Caso base			
Óxido nítrico	1.777 (1.200)	167 (654)	1.610 (1.239 a 1.980)*
Hospitalización inicial (†)	30.442 (35.389)	18.501 (20.367)	11.941 (184 a 23.699)*
Hospitalizaciones posteriores	1.312 (4.357)	563 (1.444)	749 (-499 a 1.997)*
Consultas externas	946 (1.836)	623 (1.232)	322 (-277 a 921)*
Costes servicios sociales	771 (1.463)	420 (123)	351 (-114 a 815)*
Costes personales	58 (154)	117 (546)	-58 (-210 a 94)*
Costes totales	35.306 (35.941)	20.391 (26.680)	14.915 (2.803 a 27.026)*
Análisis de sensibilidad			
Coste más bajo del óxido nítrico	35.214 (35.918)	20.382 (26.669)	14.832 (2.727 a 26.937)*
Mayor coste de hospitalización	40.571 (42.315)	23.478 (30.940)	17.093 (2.907 a 31.279)*

DS: desviación típica; IC: intervalo de confianza

† Excluyendo el coste del óxido nítrico

(*) El IC se calculó utilizando el *bootstrap* no paramétrico para permitir la distribución asimétrica de los costes

Fuente: Elaboración propia a partir de los resultados del trabajo de Field 2005

El coste unitario del óxido nítrico lo fijaron en 33 libras por hora, de acuerdo a las tarifas del NHS para pacientes con un consumo superior a 96 horas. El coste por un día de hospitalización para el nivel 1 de UCIN (Unidad de cuidados intensivo de neonatología) lo fijan en 793 libras, para el nivel 2 en 589 libras, y para cuidados especiales en 347 libras. Estas dos variables fueron modificadas en el análisis de sensibilidad univariante. En concreto, contemplaron la opción de que el coste de óxido nítrico variara en un rango de 31,50 a 35 libras por hora (en la Tabla 10, en el análisis de sensibilidad, se recoge el coste total del óxido nítrico considerando el coste unitario más bajo), y que el coste de hospitalización en UCIN fuese de 946, 600 y 392 libras para los niveles 1,2 de UCIN y cuidados especiales, respectivamente. El resto de costes unitarios no fueron recogidos en el trabajo.

En cuanto al coste post-hospitalización obtenido a través de los cuestionarios, el trabajo recoge que de los 44 padres, 36 completaron al menos uno de los cuestionarios que se le envió a casa. Para los 8 padres que no contestaron, se asumió que los costes consumidos fueron la media de los costes asumidos por los prematuros del grupo de tratamiento y grupo control no fallecidos. Como estos costes suponen un porcentaje pequeño dentro del coste total no contemplaron cambios en el análisis de sensibilidad. Los datos presentados son los del primer cuestionario. Los resultados mostraron que, de media, el mayor consumo de recursos en consultas externas y servicios sociales se hizo en las cuatro primeras semanas de seguimiento, con un intervalo de confianza muy amplio, debido al pequeño tamaño muestral. Un total de 20 padres también contestaron al segundo cuestionario con lo que se pudieron obtener datos en un periodo muestral mayor. Los resultados fueron similares a los del primer cuestionario, con lo que, para dar respuesta al uso de recursos y coste en un año (corregido), los resultados obtenidos en el primer periodo fueron extrapolados a un año.

Los resultados obtenidos fueron un coste total medio por niño a un año corregido significativamente mayor en el grupo de ONi, que el de no ONi con una diferencia, de media, de casi 15.000 libras. Esta diferencia se debe en parte al coste del ONi, aunque principalmente fue debido al coste inicial de hospitalización. El coste de las hospitalizaciones posteriores, consultas externas y servicios sociales también fueron sensiblemente mayores en el grupo de tratamiento.

El análisis de sensibilidad realizado, en el que se contempló una bajada en el precio del ONi, no modificó las conclusiones del estudio, siendo la diferencia entre el brazo de tratamiento y no tratamiento muy cercana también a las 15.000 libras (14.832 libras de media). Al variar el coste de hospitalización en UCIN al alza, la diferencia entre ambos grupos se incrementa, con una diferencia del

coste del niño tratado con ONi con respecto al no tratado de más de 17.000 libras.

En la Tabla 11 se recogen los costes totales, desglosados por categorías y de los análisis de sensibilidad determinísticos del trabajo de Field *et al.* 2005²⁴ convertidos¹ a euros de 2015.

Tabla 11: Costes a un año corregido por niño, procedentes del estudio de Field 2005, en euros de 2015

Coste total (euros 2015) por niño en el año corregido y análisis de sensibilidad			
Caso base			
	ONi (n=55). Media (sd)	No ONi (n=53). Media (sd)	Diferencia de medias (IC 95%)
Óxido nítrico	2.538,89 (1.714,50)	238,60 (934,40)	2.300,29 (1.770,22 a 2.828,93)*
Hospitalización inicial (†)	43.494,04 (50.562,07)	26.433,32 (29.099,37)	17.060,72 (262,89 a 33.859,97)*
Hospitalizaciones posteriores	1.874,52 (6.225,07)	804,39 (2.063,12)	1.070,13 (-712,95 a 2.853,22)*
Consultas externas	1.351,60 (2.623,19)	890,11 (1.760,22)	460,06 (-395,76 a 1.315,88)*
Costes servicios sociales	1.101,57 (2.090,26)	600,08 (175,74)	501,49 (-162,88 a 1.164,43)*
Costes personales	82,27 (220,03)	167,16 (780,10)	-82,87 (-300,04 a 134,30)*
Costes totales	50.443,49 (51.350,74)	29.133 (38.119,08)	21.309,82 (4.004,79 a 38.613,43)*
Análisis de sensibilidad			
Coste más bajo del óxido nítrico	50.312,04 (51.317,88)	29.120 (38.103,36)	21.191,24 (3.896,20 a 38.486,27)*
Mayor coste de hospitalización	57.965,86 (60.457,60)	33544,22 (44.205,56)	24.421,64 (4.153,38 a 44.689,91)*

Sd: desviación típica; IC: intervalo de confianza
 † Excluyendo el coste del óxido nítrico
 (*) El IC se calculó utilizando el *bootstrap* no paramétrico para permitir la distribución asimétrica de los costes

¹ Conversión de libras de 2002 a euros de 2015 a través de la herramienta web: <http://epi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>. Se han utilizado los datos del FMI por ser los datos más actualizados.

Como se puede ver en la Tabla 11, el coste total medio a un año corregido por edad para el grupo de tratamiento sería de casi 50.500 euros, siendo el coste del grupo de no tratamiento de casi 29.100 euros. Esto hace una diferencia cerca de los 21.300 euros, con un intervalo de confianza muy amplio que va desde los 4.000 a 39.000 euros aproximadamente. El análisis de sensibilidad realizado estima una diferencia de costes medio mínimo de 21.200 euros y máximo alrededor de los 24.500 euros.

Con esta información, a continuación, se recoge una tabla resumen de la relación entre coste-efectividad de las dos alternativas. Las variables clínicas utilizadas son los resultados principales del ECA evaluados al año de seguimiento y que incluye muerte o discapacidad severa al año, como una única variable y muerte al año. El coste recogido es el coste total medio para cada grupo estimado por Field et al., 2005 convertido a euros de 2015.

Tabla 12. Análisis de coste-efectividad en base a los resultados obtenidos en Field 2005, en euros de 2015

	ONi (n=55)	No ONi (n=53)	Incrementos de costes/consecuencias
Costes medios totales (en euros de 2015)	50.443,49	29.133	21.309, 82
Muerte o discapacidad severa al año	37 (67,27%)	36 (67,92%)	Variable no significativa
RCEI			Estrategia dominada
Muertes al año	30 (54,55%)	34 (64,15%)	Variable no significativa
RCEI			Estrategia dominada

Fuente: Elaboración propia a partir de los resultados del trabajo de Field 2005

Guías de práctica clínica y documentos de recomendaciones de uso adecuado

En la búsqueda bibliográfica estructurada se localizaron 3 documentos que incluían recomendaciones de uso del ONi en niños pretérmino de menos de 34 semanas de edad gestacional con hipertensión pulmonar por fallo respiratorio^{14,29,30}.

Se localizó una guía de práctica clínica²⁹ que se calificó como de baja calidad metodológica según la herramienta AGREE II. Este documento expone una serie de recomendaciones sobre el uso del ONi en prematuros en diferentes escenarios clínicos sin aportar la metodología empleada para la búsqueda de la evidencia científica. El documento presenta nivel de evidencia aunque sin grado de recomendación. En el Anexo 3 se muestra el resumen de la evaluación de la calidad de esta guía en base al listado de comprobación AGREE II. En función de la calidad metodológica obtenida, esta guía sería recomendada para su uso pero con modificaciones.

En el caso de niños prematuros con fallo respiratorio severo, como terapia de rescate, se basan en la evidencia aportada por varios ECA, varios estudios de cohortes pequeñas y series de casos y un documento de consenso del *National Institutes of Child Health and Development* (NICHD). En base a estos documentos, la guía recomienda que el uso rutinario de ONi en esta población (niños prematuros con fallo respiratorio severo, como terapia de rescate) no está indicado y puede estar específicamente contraindicado.

Se incluyeron también dos documentos de consenso, uno del NIH³⁰ que realizó una revisión sistemática de la literatura acerca del tratamiento con ONi en prematuros de < 34 semanas de gestación. En esta revisión incluyeron 14 ensayos, que dividieron en función de las características de los pacientes y estrategias de tratamiento, en tres grupos de terapia temprana de rutina, rescate temprano y rescate tardío. Un comité de planificación desarrolló 6 preguntas que se abordaron en un panel de consenso. El panel de expertos estuvo constituido por especialistas en neonatología, neumología pediátrica, neurología pediátrica, epidemiología perinatal, ética, seguimiento del desarrollo neurológico, enfermería, y familiares de pacientes. No se especificó la estrategia de búsqueda. No se aportaron niveles de evidencia ni grados de recomendación en este documento.

Las seis preguntas formuladas se centran en la posible mejora en la población prematura que recibe apoyo respiratorio en cuanto a tasas de supervivencia (11 ECA), BDP (8 ECA), riesgos a corto plazo, efectos en el desarrollo pulmonar y / o neurológico a largo plazo (2 ECA), diferencias entre subgrupos de prematuros, variación según momento de inicio, tipo de parto,

dosis y la duración, o terapias concurrentes, y en las líneas futuras de investigación.

Este documento recomienda no usar el ONi de forma rutinaria en el tratamiento precoz, en la terapia de rescate temprana o en régimen de rescate tardío en el cuidado de prematuros de < 34 semanas de gestación que requieran apoyo respiratorio. Hay situaciones clínicas poco frecuentes, incluyendo la HTP y la hipoplasia, que han sido estudiadas de forma inadecuada, en las cuales el ONi podría ser beneficioso en niños de < 34 semanas de gestación. El NIH recomienda una especial precaución en los estudios de uso de rescate temprano de óxido nítrico inhalado en prematuros de < 34 semanas de gestación y < 1000 gramos de peso.

Dadas las características de este estudio, no se ha realizado la evaluación de la calidad mediante la herramienta AGREE, al no tratarse propiamente de una guía de práctica clínica. Dado que se trata de un documento de consenso podría asignarse el nivel de evidencia más bajo (4).

En 2006, Figueras *et al.* realizaron una revisión de las recomendaciones elaboradas por la Sociedad Española de Neonatología en 2001 para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal¹⁴. En el documento no se ha especificado si han elaborado una estrategia de búsqueda. No se han aportado niveles de evidencia ni grados de recomendación en este documento. Las indicaciones del ONi que plantean son para recién nacidos de > 34 semanas de edad gestacional, con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a HTP evidenciada clínicamente o mediante estudio ecocardiográfico, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación mediante membrana extracorpórea. Sin embargo, incluyen una conclusión respecto a recién nacidos de menos de 34 semanas, indicando que no existe evidencia científica de su utilidad y seguridad en estos prematuros, en los cuales solo se consideraran dosis bajas de 5 ppm de ONi y en presencia de hipoxemias graves. No se han aportado niveles de evidencia ni grados de recomendación en este documento.

Dadas las características de este estudio, no se ha realizado la evaluación de la calidad mediante la herramienta AGREE, al no tratarse propiamente de una guía de práctica clínica. Dado que se trata de un consenso de expertos podría asignarse el nivel de evidencia más bajo (4).

Evaluación económica propia

En vista de los resultados obtenidos en la revisión sistemática de la literatura no se ha podido llevar a cabo el análisis de coste-efectividad de la administración de ONi en comparación con la no administración de ONi para la población objetivo de este informe.

El objetivo de una evaluación económica es comparar la eficiencia de intervenciones alternativas mediante un índice que incorpore tanto los costes como los beneficios clínicos. La evidencia localizada a cerca de la eficacia y efectividad del óxido nítrico frente al tratamiento con ventilación mecánica en la población objeto de estudio sugiere que no hay un beneficio potencial del tratamiento y, por tanto, carece de sentido evaluar su eficiencia.

El análisis realizado se basa, por tanto, en estimar el coste anual para el SNS de administrar ONi en la población objeto de este informe en comparación con no administrarlo. Para cada una de las variables consideradas se va a establecer un rango (valor mínimo y máximo de la variable), por tanto, no vamos a distinguir entre caso base (valores esperados de las variables) y análisis de sensibilidad, sino un análisis de escenarios.

El número de casos de prematuros en España recién nacidos de < 34 semanas de gestación con bajo peso (< 2500 gr), muy bajo (< 1500 gr) y extremadamente bajo peso (< 1000 gr) al nacer con HTP lo hemos cifrado alrededor de los 250 a 550 casos, basándonos en los datos de la base de datos del INE (Instituto Nacional de Estadística) que proporciona información sobre el número de nacimientos en España por semana de edad gestacional (SEG) y peso al nacer, y revisando los datos epidemiológicos de la HPPN en nuestra población.

Los datos más actualizados disponibles en el INE sobre el número de nacimientos en España teniendo en cuenta la edad gestacional y el peso al nacer son del año 2013. En este año hubo en España 425.715 partos, de los cuales tuvieron bajo peso al nacer 22.846, muy bajo peso 2.753 y extremadamente bajo peso 1.024. Por edad gestacional, el INE clasifica a los recién nacidos en prematuros de menos de 28 SEG, de 28 a 31 SEG y de 32 a 36 SEG. Para esta población las cifras de nacimientos fueron de 939, 2.649 y 23.427 respectivamente. Para el año 2014, están publicados algunos datos provisionales sobre el número de nacimientos en España clasificados por diferentes variables, no así las relevantes para nuestro estudio. Se estima que el número de nacimientos totales en 2014 fue algo mayor (426.303 partos) que para el año anterior, pero con un crecimiento porcentual casi insignificante.

Por tanto, partiendo de estos datos, podemos aproximar que el número de nacimientos prematuros en España en 2015 con menos de 34 SEG y bajo, muy

bajo y extremadamente bajo al nacer podría oscilar en un rango entre los 26.600 y 27.000 nacimientos.

En cuanto a la prevalencia de la enfermedad, solo hemos encontrado en la literatura un trabajo (Kumar *et al.* 2007) que estima el porcentaje de niños prematuros menores de 33 SEG que nacen con un fallo respiratorio que cursa con hipertensión pulmonar, situando esta cifra en alrededor del 2 % de los niños prematuros. Esta cifra fue recogida para el periodo de 2000 a 2005 en el ámbito de EE.UU. En España, en el trabajo de Hernández-Díaz *et al.* 2007, se recoge que la HTP afecta entre 1—2/1000 nacidos vivos, habitualmente niños a término o casi a término, por la mayor reactividad y desarrollo muscular de las arteriolas pulmonares, sin anomalías congénitas asociadas, que cursan con fallo respiratorio grave que requiere intubación y ventilación mecánica, sin aportar cifras de cual puede ser su prevalencia en recién nacidos prematuros. Figueras *et al.* 2006 cifra que el 1 % de los ingresos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatológicos se debe a HPPN¹⁴.

Con base a estos datos, hemos considerado que la prevalencia de la hipertensión pulmonar por fallo respiratorio en nuestra población podría situarse alrededor del 1-2 % de los niños nacidos prematuros en España. Con estas cifras se estima que en España se podría dar unos 250-550 casos al año.

La revisión sistemática de eficacia y efectividad no mostró diferencias estadísticamente significativas en las variables referentes al uso de recursos sanitarios, estas son, estancia hospitalaria, tiempo de ventilación y de suplemento de oxígeno entre los niños tratados con ONi y no tratados. Por tanto, no podemos asumir que haya diferencias en coste entre un niño tratado y no tratado más allá del coste del tratamiento en sí. Los costes comunes a ambos grupos no son recogidos en este informe, es decir, no se trata de estimar cuanto le cuesta al SNS tratar a esta población, sino de estimar el coste adicional que supone el tratamiento con ONi.

Según información suministrada por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, el precio de INOmax según procedimiento de fijación de precios del Ministerio de Sanidad y Consumo español, está fijado en PVL 129,33 euros por hora de tratamiento (IVA no incluido). Para dicho hospital, la oferta vigente a fecha 2015 es de 70 euros la hora de tratamiento, que, aplicando un IVA del 4 % asciende a 72,80 euros/hora.

Para estimar el número de horas de administración de ONi hemos recurrido a los datos aportados por los estudios incluidos en la revisión sistemática de la literatura. Establecemos el supuesto de que no hay diferencias en horas de tratamiento con ONi en función de si responden o no al tratamiento, basados en el ECA de Dani *et al.* 2006 que clasifica a los prematuros que recibieron ONi en respondedores y no respondedores, en función de si la PaO₂ se reducía o no más del 30 % a las 6 horas de haber iniciado el tratamiento. En este estudio, las horas

de tratamiento entre respondedores y no respondedores fueron muy similares, siendo la diferencia estadísticamente no significativa.

Por tanto, basados en estos estudios, establecemos un rango de valores medios mínimos y máximos de horas de tratamiento con ONi que oscila entre las 19,8 horas de media (Tanaka *et al.* 2007) hasta las 98,5 horas (Dani *et al.* 2006). En la alternativa de no administración de ONi, no se aplica dosis alguna de tratamiento.

Con esta información, estimamos un escenario de impacto presupuestario mínimo, y máximo.

Escenario de mínimo impacto:

- N° de casos anuales en España: 250 casos en un año (estimación).
- N° de horas de ONi: 19,8 horas (Tanaka *et al.* 2007).
- Precio de INOmax: 72,80 €/hora (precio para el Hospital Universitario Virgen del Rocío).

Escenario de máximo impacto:

- N° de casos en España: 550 casos (estimación).
- N° de horas de ONi: 98,5 horas (Dani *et al.* 2006).
- Precio de INOmax: 134,50 €/hora (precio fijado por Ministerio de Sanidad y Consumo español, aplicando un IVA del 4 %).

En la Tabla 13 queda recogida esta información.

Tabla 13: Impacto presupuestario			
Nº de casos	Nº de horas de ONi (media)	Coste del ONi	Impacto presupuestario
250	19,8	72, 80 €/h	360.360
550	98,5	134,50 €/h	7.286.537,5

Fuente: Elaboración propia

Estimamos que el coste de administrar ONi en esta población supone un gasto adicional para el SNS de más de 360.000 euros anuales hasta cerca de los 7 millones y medio de euros en comparación con no administrarlo.

Discusión

Este informe recoge el análisis de los resultados obtenidos de 5 estudios que, en general, son de calidad moderada-baja, con importantes riesgos de sesgos, fundamentalmente sesgo de selección y realización. La mayor limitación de este informe radica en la evidencia científica encontrada, que ha sido muy reducida, con pocos estudios, en los cuales el número de pacientes incluidos ha sido muy escaso y con importante heterogeneidad en sus características basales (test de Apgar, peso, edad gestacional, dosis de ONi, tiempo de tratamiento, patologías, gravedad,...). Por otro lado, las variables de resultado consideradas en los estudios también han sido muy heterogéneas, siendo las más relevantes la tasa de mortalidad, el desarrollo de broncodisplasia pulmonar, la aparición de complicaciones neurológicas y hemorrágicas y parámetros de función respiratoria.

En cuanto a los resultados obtenidos, destacar que la evidencia localizada no mostró beneficio a favor de utilizar ONi en niños pretérmino de menos de 34 semanas de gestación, en términos de mortalidad^{13,24,27,28}. Solo un estudio señaló que los resultados parecían mostrar una tendencia hacia el beneficio del ONi en relación a la mortalidad, y que entre los supervivientes parecía observarse una tendencia mayor a la presencia de deterioro y discapacidad²⁴.

Solo uno de los estudios incluidos evaluó el desarrollo de broncodisplasia pulmonar²⁷, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con ONi y el grupo control. Solo al realizar un análisis de los resultados considerando las variables de forma combinada, los autores encontraron que la variable combinada de muerte y broncodisplasia pulmonar fue menos frecuente en el grupo de prematuros tratados con ONi que en el grupo control.

En este estudio²⁷ se realizó también la evaluación de parámetros ventilatorios (relación alveolo/arterial de PO₂, el índice de oxigenación y el índice de ventilación). El estudio mostró valores superiores y por tanto, mejores, en los pacientes tratados con ONi a las 6 y 12 horas tras el inicio del tratamiento, aunque este efecto no se mantuvo en el tiempo y a las 72 horas, desapareció. Los parámetros de función aérea fueron también evaluados en el estudio de Hoo 2009²⁶, encontrándose valores similares en el flujo espiratorio máximo a la capacidad residual funcional al año de vida de los pacientes tanto en los tratados con oxigenoterapia, como los tratados con ONi, no encontrándose diferencias entre ambos grupos de pacientes.

Otra variable de resultado que se consideró en este informe fue la afectación neurológica. Se observó que la incidencia de parálisis cerebral fue menor en los niños tratados con ONi que en los tratados con oxígeno¹³ aunque

los resultados presentaron una significación estadística al límite. Además, los datos fueron extraídos de un estudio de baja calidad y con alto riesgo de sesgos, con limitaciones muy importantes que podrían comprometer su validez interna por lo que la extrapolación de los resultados no sería adecuada y los resultados deberían ser tomados con mucha cautela.

En relación con la estancia hospitalaria, los resultados obtenidos muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con ONi y los tratados con oxígeno²⁸. Únicamente se detectó una tendencia al aumento del tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos para el grupo de niños tratados con ONi²⁴. Estos datos están en consonancia con los obtenidos por otros autores que han planteado la posibilidad de una tendencia a un mayor tiempo de estancia en unidades de cuidados intensivos de los pacientes tratados con ONi, junto a mayor tiempo de ventilación, de uso de suplemento de oxígeno, de hospitalización y de costes, sin evidencia de beneficio en relación al tratamiento con ONi³³.

Además de la evaluación del resultado a corto plazo del tratamiento de ONi, en este informe se planteó la valoración de resultados a medio plazo. Son pocos los estudios de seguimiento de la función respiratoria en niños tratados con ONi al nacimiento. Solo uno de los ECA llevó a cabo un análisis de la función respiratoria de los pacientes incluidos al año del nacimiento²⁶, por lo que el efecto a largo plazo no ha sido evaluado desde la perspectiva de eficacia y seguridad.

Los trabajos localizados que analizaron el uso de ONi como terapia en recién nacidos prematuros y que se excluyeron de este informe^{8,25,34-40} presentaron dos motivos de exclusión principalmente. Por un lado, los estudios incluyeron pacientes con fallo respiratorio, pero sin especificar la presencia de HTP, por lo que fueron excluidos, o bien, identificaron pacientes con HTP pero no especificaron si la etiología fue cardíaca o respiratoria.

Por otra parte, se optó por limitar por fecha de publicación, incluyendo los estudios con fecha de publicación posterior al 2005, debido fundamentalmente al volumen de publicaciones sobre el tema de estudio, a que el uso de ONi fue aprobado en 2002 en España¹⁴ y que los estudios con fecha de publicación anterior a 2005 no modificaban los resultados incluidos en este informe. Esto unido a que, los procedimientos de las unidades de cuidados intensivos han presentado avances técnicos y terapéuticos en el manejo de los pacientes que podrían infraestimar la magnitud del efecto del tratamiento, hizo que se propusiera esta limitación en la selección de estudios.

Uno de los factores que apuntan algunos autores como condicionante de la respuesta al tratamiento con óxido nítrico es la raza³⁴, de forma que los recién nacidos de raza negra e hispana parecían mostrar mejores resultados al tratamiento del ONi. Así mismo, en el estudio de Hernández-Díaz *et al.*

identificaron la raza como factor asociado al riesgo de desarrollar HTP, tras realizar un análisis multivariante, de forma que este riesgo estaría aumentado en pacientes negros y asiáticos⁷. En este sentido, habría que destacar que en el estudio de Tanaka *et al.* 2007 todos los pacientes son japoneses, lo cual podría influir en los resultados obtenidos¹³.

En relación a la seguridad de la administración de ONi, la literatura describe diferentes complicaciones, entre las que se encuentran la alteración de la función plaquetaria, aparición de hemorragias, pulmonar e intraventricular, edema pulmonar, metahemoglobinemia y producción de subproductos tóxicos como nitratos⁵ y las complicaciones neurológicas^{13,14}, si bien, los resultados obtenidos por los estudios incluidos no han identificado diferencias entre la terapia con ONi y la ventilación mecánica en las variables estudiadas (metahemoglobinemia, hemorragia pulmonar e intraventricular). El único estudio que mostró diferencias en la presencia de hemorragia intraventricular presentó una menor magnitud de la misma, en los pacientes tratados con ONi, aunque en ninguno de los pacientes presentó un grado superior a 2, por lo que la relevancia clínica de estos datos parece ser escasa^{27,28}.

En cuanto a la eficiencia del ONi en la población objeto de estudio no se ha localizado en la literatura ningún estudio que responda a esta cuestión. Por el contrario, sí existe evidencia referente a la eficiencia del ONi en otras poblaciones, estudiada a través de evaluaciones económicas rigurosas basadas en ensayos clínicos^{22,23,41-50} que avalan, según criterios de eficiencia, la administración del ONi. La ausencia de beneficio clínico probado del tratamiento con ONi en la población prematura menor de 34 semanas de gestación justifica que no se haya estudiado su eficiencia.

El único estudio localizado que aportó información económica fue el ECA realizado por Field *et al.* 2005. En este trabajo²⁴ se evaluaron los recursos consumidos y costes, durante la estancia hospitalaria y tras un año de seguimiento, tanto para el grupo de pacientes prematuros tratados con ONi como los que no. Los resultados mostraron que, el coste por niño a un año, corregido, era mayor en el grupo tratado, debido en parte al coste del tratamiento pero fundamentalmente al aumento en el coste de hospitalización en primera estancia. Al evaluar el coste de seguimiento, los costes evaluados, principalmente costes sociales, también fueron mayores en el grupo tratado. Los autores concluyeron que, el mayor coste del grupo tratado con ONi, con una diferencia que osciló en un rango de 14.000 a 15.000 libras (21.000 a 24.000 euros aproximadamente) con respecto al coste a un año de no tratamiento con ONi, no estaba suficientemente justificado debido al escaso beneficio potencial que tendría dicho tratamiento en la salud de la población estudiada. El estudio se calificó con una calidad baja según la lista de comprobación utilizada debido

fundamentalmente a ciertas carencias relacionadas con la descripción de la metodología utilizada y la presentación de resultados.

Se planteó realizar una evaluación económica propia para establecer la ratio de coste-efectividad incremental de la administración del ONi en comparación con la no administración según las distintas variables de eficacia y efectividad consideradas en este informe, desde la perspectiva del SNS. Sin embargo, la evidencia localizada no mostró beneficio del óxido nítrico en términos de eficacia y efectividad y, por tanto, carece de sentido evaluar la eficiencia de una tecnología que previamente no ha demostrado ser eficaz, al menos frente a placebo.

Por lo cual, el análisis realizado se ha encaminado a aportar información a cerca de cual es el coste adicional que supone para el SNS tratar con ONi en comparación con no tratar. La revisión sistemática de eficacia y efectividad mostró que ninguna de las variables clínicas estudiadas referentes al uso de recursos sanitarios por el grupo de tratamiento y no tratamiento era estadísticamente significativa, siendo además muy heterogéneas entre estudios. El estudio localizado en la revisión sistemática de eficiencia (Field *et al.* 2005)²⁴ que estimó el uso de recursos sanitarios y costes de uno y otro grupo a un año, si encontró diferencia en los recursos usados, y por tanto en los costes, sobre todo referente al número de días de hospitalización. Sin embargo, este resultado no es concordante con nuestra revisión, no pudiendo afirmar que las diferencias encontradas en el uso de recursos estén directamente relacionadas con el tratamiento recibido. Por tanto, hemos supuesto que la diferencia en coste de un paciente tratado y no tratado con ONi, no va más allá del coste que supone en sí el tratamiento.

La principal limitación del estudio radica precisamente en la escasa evidencia localizada para estimar cada una de las variables incluidas en el análisis. Esta limitación la hemos solventado aportando un análisis de escenarios en que, para cada una de las variables se ha establecido el valor mínimo y máximo dentro del cual estaría el valor real de dicha variable.

En España, teniendo en cuenta el número de prematuros nacidos según edad gestacional y peso al nacer, disponible en la base de datos del INE, y la literatura, hemos establecido que el número de casos puede situarse en torno a los 250 —550 casos anuales. Hemos establecido un rango amplio pues la literatura referente a la epidemiología de la enfermedad para esta población es muy escasa. Las horas de administración de ONi la hemos obtenido de los estudios incluidos en este informe. Hemos revisado las horas de tratamiento medio de cada estudio, estableciendo un rango con el valor mínimo de horas de tratamiento registrado en los estudios, y el valor medio máximo recogido. Para la alternativa de no tratamiento, no se ha contemplado la administración de ninguna dosis de ONi. El precio de INOmax ha sido obtenido por información del

Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. En este caso, hemos tenido en cuenta también un posible rango en el que se sitúe el precio del ONi por hora, que va desde los 72,80 €/hora negociados por este hospital hasta los 134,50 €/hora según procedimiento de fijación de precios del Ministerio de Sanidad y Consumo español.

El objetivo de este análisis ha sido, por tanto, estimar cuanto le cuesta al año, adicionalmente, al SNS administrar ONi en nuestra población, situando esta cifra en un rango que oscila entre los 300.000 a 7 millones y medio de euros. Nótese, que se trata de un coste adicional, por tanto, las partidas de costes que están presentes en ambos grupos como coste de hospitalización, recursos humanos, etc, no han sido recogidas.

Por último señalar, que los documentos de consenso de sociedades científicas y guías de práctica clínica localizadas acerca de la utilidad y seguridad del uso del ONi en el tratamiento de niños prematuros menores de 34 semanas no han incluido niveles de evidencia científica ni grado de recomendación, lo que señala las limitaciones metodológicas de dichos documentos. Sin embargo, se ha considerado relevante incluir esta información ya que ante la ausencia de evidencia robusta que apoye la utilización del ONi se consideró importante conocer qué recomendaciones realizaban los profesionales de otros sistemas sanitarios, si había consenso al respecto. La información coincidente de estos documentos se centraba en la ausencia de evidencia de calidad y la coincidencia en no recomendar el uso de forma rutinaria del ONi debido a la falta de evidencia sobre su eficacia, efectividad y seguridad.

Conclusiones

La evidencia localizada no mostró beneficio del óxido nítrico en términos de eficacia y efectividad (tasa de mortalidad, BDP, complicaciones neurológicas, función pulmonar, días de estancia hospitalaria, tiempo de ventilación y suplemento de oxígeno) frente al tratamiento con ventilación mecánica en niños prematuros de menos de 34 semanas con hipertensión pulmonar por fallo respiratorio.

En cuanto a la seguridad y presencia de efectos adversos, no se han encontrado diferencias entre la terapia con ONi y la ventilación mecánica.

No se localizó ningún trabajo que estudiara la eficiencia del ONi en nuestra población. Al no existir eficacia o efectividad probada del ONi para esta población careció de sentido realizar un análisis de su eficiencia.

Según las guías de práctica clínica y documentos consenso de sociedades científicas localizados, en general, no se recomienda el uso del ONi en niños prematuros menores de 34 semanas con hipertensión pulmonar por fallo respiratorio.

Los resultados obtenidos deben ser considerados con precaución ya que la evidencia disponible sobre la eficacia y efectividad es escasa y heterogénea, procedente de estudios cuya calidad, en general, es moderada-baja.

Referencias bibliográficas

1. Rellan Rodríguez S, Garcia de Ribera C y Aragón Garcia MP. Protocolos actualizados. El recién nacido prematuro. [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [citado 20 may 2015] URL: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf
2. March of Dimes, ASMRNN, Save the Children, OMS. Nacido demasiado pronto. Informe de acción global sobre nacimientos prematuros. Resumen ejecutivo. [Internet]. New York: Organización Mundial de la Salud;2012 [citado 11 may 2015]. URL: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/borntoosoon_execsum_es.pdf
3. Dificultad respiratoria en el recién nacido. Etiología y diagnóstico. Pérez-Rodríguez, J. Elorza D. *An Pediatr Contin* 2003; 1(2):57-66.
4. Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin FC, 3rd, Wynn RJ, Ryan RM. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J Perinatol*. 2007 Apr;27(4):214-9.
5. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol*. 2014 Mar;38(2):78-91.
6. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009 Apr 28;119(16):2250-94.
7. Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2007 Aug;120(2):e272-82.
8. Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD000509.

9. Rite Gracia S, Ruiz Moreno JA, Sanchez Gimeno J, Molina Chica MI, Marco Tello A, Rite Montanes S.[Inhaled nitric oxide in the treatment of persistent pulmonary hypertension in a newborn]. *An Esp Pediatr*. 1999 Aug;51(2):181-5.
10. Kumar P. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants. *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):164-70.
11. Peliowski A. Inhaled nitric oxide use in newborns. *Paediatr Child Health*. 2012 Feb;17(2):95-100
12. Sánchez Luna M, Franco M, Zamora E, Bernardo B. Nitric Oxide for preterm infants. *J Pediatr Neonat. Individual Med*. 2013;2:e020217
13. Tanaka Y, Hayashi T, Kitajima H, Sumi K, Fujimura M. Inhaled nitric oxide therapy decreases the risk of cerebral palsy in preterm infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2007 Jun;119(6):1159-64.
14. Figueras J, Castillo F, Elorza D, Sánchez Luna M, Pérez Rodríguez J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal. *Asociación Española De Pediatría. An Pediatr (Barc)* 2006;64(3):260-6
15. Kinsella JP, Cutter GR, Steinhorn RH, Nelin LD, Walsh WF, Finer NN, et al. Noninvasive inhaled nitric oxide does not prevent bronchopulmonary dysplasia in premature newborns. *J Pediatr*. 2014 Dec;165(6):1104-8 e1.
16. Ellsworth MA, Harris MN, Carey WA, Spitzer AR, Clark RH. Off-label use of inhaled nitric oxide alter release of NIH consensus statement. *Pediatrics*. 2015 Apr;135(4):643-8
17. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. URL: <http://www.cochranehandbook.org>
18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburg: SIGN; 2014 [citado 15 mar 2015]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
19. López de Argumedo R, Rico E, Andrio E, Reviriego I, Hurtado de Saracho J, Asua K. Fichas de lectura crítica de la literatura científica. [Internet]. Vitoria-

Gasteiz: Osteba-Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Departamento de Sanidad Gobierno Vasco; 2006 [citado 8 mar 2015]. URL: www.osanet.euskadi.net/r85-osteba/es/contenidos/informacion/osteba_formacion/es_osteba/osteba_fichas_cri_tica.html

20. Consorcio AGREE. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. [Internet]. [citado 15may 2015]. URL: http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf

21. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCO No 2006/22.

22. Watson RS, Clermont G, Kinsella JP, Kong L, Arendt RE, Cutter G, et al. Clinical and economic effects of iNO in premature newborns with respiratory failure at 1 year. *Pediatrics*. 2009 Nov;124(5):1333-43.

23. Huddy CL, Bennett CC, Hardy P, Field D, Elbourne D, Grieve R, et al. The INNOVO multicentre randomised controlled trial: neonatal ventilation with inhaled nitric oxide versus ventilatory support without nitric oxide for severe respiratory failure in preterm infants: follow up at 4-5 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 Nov;93(6):F430-5.

24. Field D, Elbourne D, Truesdale A, Grieve R, Hardy P, Fenton AC, et al. Neonatal Ventilation With Inhaled Nitric Oxide Versus Ventilatory Support Without Inhaled Nitric Oxide for Preterm Infants With Severe Respiratory Failure: the INNOVO multicentre randomised controlled trial (ISRCTN 17821339). *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):926-36.

25. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, Gerstmann DR, Bose CL, Hart C, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med*. 2006 Jul 27;355(4):354-64.

26. Hoo AF, Beardsmore CS, Castle RA, Ranganathan SC, Tomlin K, Field D, et al. Respiratory function during infancy in survivors of the INNOVO trial. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Feb;44(2):155-61.

27. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Filippi L, Cecchi A, Rubaltelli FF. Inhaled nitric oxide in very preterm infants with severe respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2006 Sep;95(9):1116-23.
28. Shah DM, Kluckow M. Early functional echocardiogram and inhaled nitric oxide: usefulness in managing neonates born following extreme preterm premature rupture of membranes (PPROM). *J Paediatr Child Health.* 2011 Jun;47(6):340-5.
29. Keszler M. Guidelines for Rational and Cost-Effective Use of iNO Therapy in Term and Preterm Infants. *J Clin Neonatol.* 2012 Apr;1(2):59-63.
30. Cole FS, Alleyne C, Barks JD, Boyle RJ, Carroll JL, Dokken D, et al. NIH Consensus Development Conference statement: inhaled nitric-oxide therapy for premature infants. *Pediatrics.* 2011 Feb;127(2):363-9.
31. Department of Health. Reference Costs 2002—National Schedule of Reference Costs. Leeds, United Kingdom: Department of Health; 2002
32. Netten A, Curtis L, University of Kent at C, Personal Social Services Research U. Unit costs of health and social care 2002. Canterbury: Personal Social Services Research Unit; 2002.
33. Van Meurs K, Hintz S, Rhine W, Benitz W. The use of inhaled nitric oxide in the premature infant with respiratory distress syndrome. *Minerva Pediatr.* 2006 Oct;58(5):403-22.
34. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2006 Jul 27;355(4):343-53.
35. Hascoet JM, Fresson J, Claris O, Hamon I, Lombet J, Liska A, et al. The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants. *J Pediatr.* 2005 Mar;146(3):318-23.
36. Desandes R, Desandes E, Droulle P, Didier F, Longrois D, Hascoet JM. Inhaled nitric oxide improves oxygenation in very premature infants with low pulmonary blood flow. *Acta Paediatr.* 2004 Jan;93(1):66-9.
37. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr.* 2001;1:1.

38. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR, Labella JJ, Sardesai S, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 Sep 25;354(9184):1061-5.
39. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. The Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. *Lancet*. 1999 Sep 25;354(9184):1066-71.
40. Subhedar NV, Shaw NJ. Changes in oxygenation and pulmonary haemodynamics in preterm infants treated with inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997 Nov;77(3):F191-7.
41. Angus DC, Clermont G, Watson RS, Linde-Zwirble WT, Clark RH, Roberts MS. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide in the treatment of neonatal respiratory failure in the United States. *Pediatrics*. 2003 Dec;112(6 Pt 1):1351-60.
42. Armstrong EP, Dhanda R. Cost-effectiveness of early compared to late inhaled nitric oxide therapy in near-term infants. *Curr Med Res Opin*. 2010 Dec;26(12):2795-800.
43. Field D, Elbourne D, Hardy P, Fenton AC, Ahluwalia J, Halliday HL, et al. 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.
44. Hoffman GM, Ross GA, Day SE, Rice TB, Nelin LD. Inhaled nitric oxide reduces the utilization of extracorporeal membrane oxygenation in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Crit Care Med*. 1997 Feb;25(2):352-9.
45. Jacobs P, Finer NN, Fassbender K, Hall E, Robertson CM. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide in near-term and term infants with respiratory failure: eighteen- to 24-month follow-up for Canadian patients. *Crit Care Med*. 2002 Oct;30(10):2330-4.
46. Jacobs P, Finer NN, Robertson CM, Etches P, Hall EM, Saunders LD. A cost-effectiveness analysis of the application of nitric oxide versus oxygen gas

for near-term newborns with respiratory failure: results from a Canadian randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 2000 Mar;28(3):872-8.

47. Joshi R, Patil SS, Dominic S, Pratap U, Rajhans AP, Devaskar UP. Is inhaled nitric oxide therapy in neonates with primary pulmonary hypertension in developing countries like India feasible? *Perinatology* 2007;9(3):101-105

48. Lonnqvist PA. Efficacy and economy of inhaled nitric oxide in neonates accepted for extra-corporeal membrane oxygenation. *Acta Physiol Scand.* 1999 Oct;167(2):175-9.

49. Lorch SA, Cnaan A, Barnhart K. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2004 Aug;114(2):417-26.

50. Zupancic JA, Hibbs AM, Palermo L, Truog WE, Cnaan A, Black DM, et al. Economic evaluation of inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *Pediatrics.* 2009 Nov;124(5):1325-32.

Anexo 1: Estrategias de búsqueda

Estrategias de búsqueda eficacia

BÚSQUEDA MEDLINE

Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1996 to March Week 3 2015, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations March 20, 2015, Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 20, 2015.

- 1 *Infant, Newborn/
- 2 Infant, Premature.mp. or Infant, Premature/
- 3 Infant, Extremely Premature/ OR Infant, Extremely Premature.mp.
- 4 Infant, Premature, Diseases/pc, th [Prevention & Control, Therapy]
- 5 ((prematu* OR pre-term or preterm) AND (newborn* OR neonat* OR infant? OR children)).ab,ti.
- 6 Infant, Very Low Birth Weight.mp. OR Infant, Very Low Birth Weight/
- 7 Infant, Low Birth Weight.mp. OR Infant, Low Birth Weight/
- 8 (low adj birth adj weight).tw.
- 9 (lbw OR vlbw).tw.
- 10 Infant, Small for Gestational Age.mp. OR Infant, Small for Gestational Age/
- 11 (small adj5 gestational age).tw.
- 12 (large adj5 gestational age).tw.
- 13 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12
- 14 *Nitric Oxide/
- 15 Nitric Oxide.ti.
- 16 iNO.ab,ti.
- 17 Nitric Oxide/ad, ae, tu [Administration & Dosage, Adverse Effects, Therapeutic Use]
- 18 Endothelium-Dependent Relaxing Factors.mp. OR Endothelium-Dependent Relaxing Factors/
- 19 *Vasodilator Agents/ad
- 20 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19
- 21 13 AND 20
- 22 limit 21 to (english OR french OR italian OR spanish)
- 23 remove duplicates from 22

BÚSQUEDA PREMEDLINE

#1 Search (((("Infant, Premature"[Mesh] OR "Infant,Premature"[Title/Abstract]) OR "Infant, Newborn"[Mesh]) OR "Infant, Extremely Premature"[Mesh])) OR ("Infant, Premature, Diseases/prevention and control"[Mesh] OR "Infant, Premature, Diseases/therapy"[Mesh])

#2 Search ((prematuro[Title/Abstract] OR pre-term[Title/Abstract] OR preterm[Title/Abstract])) AND (newborn[Title/Abstract] OR neonat*[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract])

#3 Search (((("Infant, Low Birth Weight"[Mesh]) OR "Infant, Small for Gestational Age"[Mesh]) OR "Infant, Very Low Birth Weight"[Mesh]) OR "Infant, Extremely Low Birth Weight"[Mesh])

#4 Search "low birth weight"[Title/Abstract]

#5 Search ("lbw"[Title/Abstract] OR "vlbw"[Title/Abstract])

#6 Search "small gestational age"[Title/Abstract]

#7 Search "large gestational age"[Title/Abstract]

#8 Search ((((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7

#9 Search "Nitric Oxide"[Mesh] OR "Nitric Oxide"[Title/Abstract] OR "iNO"[Title/Abstract]

#10 Search "Endothelium-Dependent Relaxing Factors"[Mesh] OR "Endothelium-Dependent Relaxing Factors"[Title/Abstract] OR "Endothelium Dependent Relax: Factor"[Title/Abstract] OR "endothelium derived relax: factor"[Title/Abstract]

#11 Search "Vasodilator Agents/administration and dosage"[Mesh]

#12 Search ((#9) OR #10) OR #11

#13 Search pubstatusaheadofprint OR inprocess[sb]

#14 Search ((#8) AND #12) AND #13

#15 Search ((#8) AND #12) AND #13 Filters: English; French; Italian; Spanish

BÚSQUEDA EN EMBASE

#1 'newborn'/exp/mj

#2 'prematurity'/exp/mj

#3 'prematurity':ti

#4 prematur*:ti OR 'pre term':ti OR preterm:ti

#5 newborn*:ti OR neonat*:ti OR infant*:ti OR children:ti
 #6 #4 AND #5
 #7 'low birth weight'/exp OR 'low birth weight':ti
 #8 'extremely low birth weight'/exp OR 'extremely low birth weight':ti
 #9 'small for date infant'/exp OR 'small for date infant':ti
 #10 'very low birth weight'/exp OR 'very low birth weight':ti
 #11 'low adj birth adj weight':ti OR lbw:ti OR vlbw:ti OR 'small adj5 gestational age':ti OR 'large adj5 gestational age':ti
 #12 #1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
 #13 'nitric oxide'/exp/mj
 #14 'nitric oxide':ti
 #15 'ino':ab,ti
 #16 'nitric oxide'/exp
 #17 #16 AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'inhalational drug administration'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk)
 #18 'endothelium derived relaxing factor'/exp OR 'endothelium derived relaxing factor':ab,ti
 #19 'vasodilator agent'/exp/mj
 #20 #19 AND ('drug administration'/lnk OR 'drug dose'/lnk)
 #21 #13 OR #14 OR #15 OR #17 OR #18 OR #20
 #22 #12 AND #21
 #23 #12 AND #21 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim)
 #24 #22 NOT #23
 #25 #22 NOT #23 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim

BÚSQUEDA WEB OF SCIENCE

#1 TS="Infant Newborn" OR TI="Infant Newborn"
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años
 #2 TI="Infant Premature" OR TS="Infant Premature"
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años
 #3 TS="Infant Extremely Premature" OR TI="Infant Extremely Premature"
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

#4 TS="Infant Low Birth Weight" OR TI="Infant Low Birth Weight"
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

#5 TS="Infant Small for Gestational Age" OR TI="Infant Small for Gestational Age"
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

#6 TS="Infant Very Low Birth Weight" OR TI="Infant Very Low Birth Weight"
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

#7 TS="Infant Extremely Low Birth Weight" OR TI="Infant Extremely Low Birth Weight"
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

#8 TS="(large NEAR/5 gestational NEAR age) OR TI="(large NEAR/5 gestational NEAR age)
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

#9 #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

#10 TS="nitric oxide" OR TI="nitric oxide"
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

#11 TS="Endothelium-Dependent Relaxing Factors" OR TI="Endothelium-Dependent Relaxing Factors"
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

#12 TS="Vasodilator Agents"
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

#13 TS="iNO" OR TI="iNO"
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

#14 #13 OR #12 OR #11 OR #10
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

#15 #14 AND #9
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

#16 (#14 AND #9) AND Idioma: (English OR French OR Italian OR Spanish)
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

BÚSQUEDA COCHRANE

- #1 MeSH descriptor: [Infant, Low Birth Weight] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Infant, Small for Gestational Age] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Infant, Very Low Birth Weight] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Infant, Premature] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Infant, Premature] explode all trees

#6 MeSH descriptor: [Infant, Extremely Premature] explode all trees
 #7 "low birth weight":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 #8 "lbw" OR "vlbw":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 #9 "small gestational age":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 #10 "large gestational age":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 #11 "prematur*" OR "pre-term" OR "preterm":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 #12 "newborn*" OR "neonat*" OR "infant?" OR "children":ti,ab,kw
 (Word variations have been searched)
 #13 #11 AND #12
 #14 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
 OR #13
 #15 MeSH descriptor: [Nitric Oxide] explode all trees
 #16 MeSH descriptor: [Endothelium-Dependent Relaxing Factors] explode all trees
 #17 MeSH descriptor: [Vasodilator Agents] this term only and with
 qualifier(s): [Administration & dosage - AD]
 #18 #15 OR #16 OR #17
 #19 #14 AND #18

BUSQUEDA CRD

1 (MeSH DESCRIPTOR Infant, Newborn)
 2 (MeSH DESCRIPTOR Infant, Premature EXPLODE ALL TREES)
 3 (MeSH DESCRIPTOR Infant, Extremely Premature EXPLODE ALL TREES)
 4 (("Infant Premature") OR ("Infant Extremely Premature"))
 5 (MeSH DESCRIPTOR Infant, Premature, Diseases EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIERS PC, TH)
 6 ((premature OR pre-term OR preterm) AND (newborn* OR neonat* OR infant* OR children))
 7 MeSH DESCRIPTOR Infant, Low Birth Weight EXPLODE ALL TREES
 8 MeSH DESCRIPTOR Infant, Small for Gestational Age EXPLODE ALL TREES
 9 MeSH DESCRIPTOR Infant, Very Low Birth Weight EXPLODE ALL TREES
 10 MeSH DESCRIPTOR Infant, Extremely Low Birth Weight EXPLODE ALL TREES
 11 (low ADJ birth ADJ weight)

12 (lbw OR vlbw)
13 (small ADJ5 gestational age)
14 (large ADJ5 gestational age)
15 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16 (MeSH DESCRIPTOR Nitric Oxide EXPLODE ALL TREES)
17 (Nitric Oxide)
18 (iNO)
19 (MeSH DESCRIPTOR Endothelium-Dependent Relaxing Factors
EXPLODE ALL TREES)
20 (Endothelium-Dependent Relaxing Factors)
21 (MeSH DESCRIPTOR Vasodilator Agents WITH QUALIFIER AD)
22 #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
23 #15 AND #22

Estrategias de búsqueda de estudios económicos

MEDLINE_OVID

Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1996 to May Week 3 2015, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 26, 2015, Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 26, 2015.

- 1 *Infant, Newborn/
- 2 Infant, Premature.mp. OR Infant, Premature/
- 3 Infant, Extremely Premature/ OR Infant, Extremely Premature.mp.
- 4 Infant, Premature, Diseases/pc, th [Prevention & Control, Therapy]
- 5 ((prematu* OR pre-term OR preterm) and (newborn* OR neonat* OR infant? OR children)).ab,ti.
- 6 ((prematu* OR pre-term OR preterm) and (newborn* OR neonat* OR infant? OR children)).ab,ti.
- 7 Infant, Low Birth Weight.mp. OR Infant, Low Birth Weight/
- 8 (low adj birth adj weight).tw.
- 9 (lbw OR vlbw).tw.
- 10 Infant, Small for Gestational Age.mp. OR Infant, Small for Gestational Age/
- 11 (small adj5 gestational age).tw.
- 12 (large adj5 gestational age).tw.
- 13 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12
- 14 *Nitric Oxide/
- 15 Nitric Oxide.ti.
- 16 iNO.ab,ti.
- 17 Nitric Oxide/ad, ae, tu [Administration & Dosage, Adverse Effects, Therapeutic Use]
- 18 Endothelium-Dependent Relaxing Factors.mp. or Endothelium-Dependent Relaxing Factors/
- 19 *Vasodilator Agents/ad
- 20 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19
- 21 13 AND 20
- 22 ec.fs.xs.
- 23 exp Socioeconomic Factors/

24 exp Economics/
25 (fiscal OR financial OR finance OR (cost* OR pric* OR effectiven*
OR economic*) OR funding).ti,ab.
26 22 OR 23 OR 24 OR 25
27 21 AND 26

EMBASE

#1 'newborn'/exp/mj
#2 'prematurity'/exp/mj
#3 'prematurity':ti
#4 prematur*:ti OR 'pre term':ti OR preterm:ti
#5 newborn*:ti OR neonat*:ti OR infant*:ti OR children:ti
#6 #4 AND #5
#7 'low birth weight'/exp OR 'low birth weight':ti
#8 'extremely low birth weight'/exp OR 'extremely low birth weight':ti
#9 'small for date infant'/exp OR 'small for date infant':ti
#10 'very low birth weight'/exp OR 'very low birth weight':ti
#11 'low adj birth adj weight':ti OR lbw:ti OR vlbw:ti OR 'small adj5
gestational age':ti OR 'large adj5 gestational age':ti
#12 #1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13 'nitric oxide'/exp/mj
#14 'nitric oxide':ti
#15 'ino':ab,ti
#16 'nitric oxide'/exp
#17 #16 AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR
'inhalational drug administration'/lnk OR 'side effect'/lnk OR 'therapy'/lnk)
#18 'endothelium derived relaxing factor'/exp OR 'endothelium derived
relaxing factor':ab,ti
#19 'vasodilator agent'/exp/mj
#20 #19 AND ('drug administration'/lnk OR 'drug dose'/lnk)
#21 #13 OR #14 OR #15 OR #17 OR #18 OR #20
#22 #12 AND #21
#26 'socioeconomics'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost
effectiveness analysis'/exp OR 'cost of illness'/exp OR 'cost control'/exp OR
'economic aspect'/exp OR 'financial management'/exp OR 'health care cost'/exp
OR 'health care financing'/exp OR 'health economics'/exp OR 'hospital cost'/exp
OR fiscal:ab,ti OR financial:ab,ti OR finance:ab,ti OR funding:ab,ti OR 'cost
minimization analysis'/exp OR cost*:ti OR pric*:ti OR effectiven*:ti OR
economic*:ti OR benefit*:ti

#27 #22 AND #26

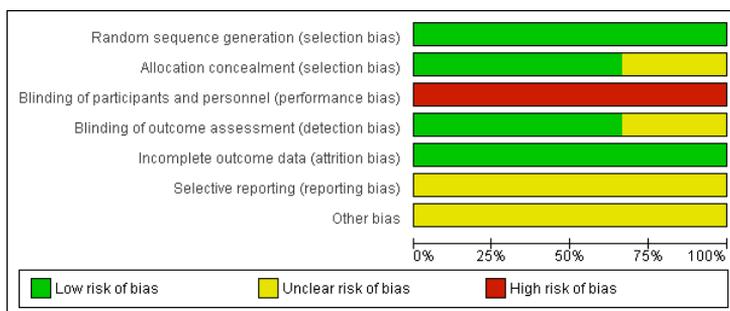
#28 #27 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Anexo 2: Evaluación de la calidad y escalas para los distintos estudios incluidos

Evaluación de la calidad de los ECA

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dani 2006	+	+	-	?	+	?	?
Field 2005	+	+	-	+	+	?	?
Hoo 2011	+	?	-	+	+	?	?

Resumen del riesgo de sesgo global de los ECA



Evaluación de la calidad del estudio de cohortes (Tanaka 2007) mediante la herramienta de la SIGN

Sección 1 VALIDEZ INTERNA		
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?
Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios		A: se cumple adecuadamente B: se cumple parcialmente C: no se cumple adecuadamente D: no se Comentarios
1.1	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: paciente, intervención-comparación y resultados (outcomes)	A
SELECCIÓN DE SUJETOS		
1.2	¿Son las poblaciones de origen comparables en todo excepto en el factor que se investiga? Ej, ¿existen sujetos expuestos y no expuestos, o sujetos con distintos grados de exposición, o con distintos niveles de marcadores pronósticos o con diferentes factores pronósticos?	C
1.3	¿Se indica cuántos de los pacientes a los que se propuso participar lo hicieron (en cada una de las ramas)?	A
1.4	¿Es probable que algunos pacientes padecieran el evento de interés en el momento de iniciarse el estudio? ¿Se tuvo en cuenta en el análisis?	B
1.5	¿Qué porcentaje de individuos o de las cohortes reclutadas en cada rama abandonan el estudio antes de finalizar?	D
1.6	¿Se realiza alguna comparación entre los participantes que completaron el estudio y los que se perdieron para el seguimiento, en función de la exposición al factor a estudio?	D
EVALUACIÓN		
1.7	¿Los resultados finales están claramente definidos?	A
1.8	¿La valoración del resultado final se hace en condiciones ciegas en lo relativo al estado de la exposición?	D
1.9	Si el enmascaramiento no fue posible, ¿hay pruebas directas o indirectas de cómo puede haber influido el conocimiento de la exposición sobre la evaluación del resultado?	D

1.10	¿Es fiable la medida utilizada para valorar la exposición?	C
1.11	¿Se proporciona evidencia procedente de otras fuentes para demostrar que el método de evaluación es válido y fiable?	A
1.12	¿Se ha evaluado más de una vez el nivel de exposición o el factor pronóstico?	D
FACTORES DE CONFUSIÓN		
1.13	¿Se han identifica y tenido en cuenta de forma adecuada en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles? Valora además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importante. ¿Se ha realizado un modelo de análisis multivariante?	A
ANÁLISIS ESTADÍSTICO		
1.14	¿Se presentan los intervalos de confianza?	A
Sección 2 EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto la ejecución del estudio permitió minimizar el riesgo de sesgo o de factores de confusión y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? Codifique la respuesta con ++, + o -	+
2.2	Teniendo en cuenta consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿está seguro de que el efecto observado se debe a la intervención a estudio?	D
2.3	¿Son los resultados del estudio directamente aplicables a la población diana de la guía/revisión sistemática?	C

Fuente: Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS No 2006/01.

Adaptación al castellano de la información recogida en: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2011. (SIGN 50). [citado 15 marzo 2015]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>.

Evaluación de la calidad del estudio de de serie de casos mediante la plantilla de lectura crítica de OSTEBA.

1. REFERENCIA

Título del artículo. Early functional echocardiogram and inhaled nitric oxide: Usefulness in managing neonates born following extreme preterm premature rupture of membranes (PPROM)

Cita bibliográfica. Shah DM, Kluckow M. Early functional echocardiogram and inhaled nitric oxide: usefulness in managing neonates born following extreme preterm premature rupture of membranes (PPROM). Journal of paediatrics and child health [Internet]. 2011 Jun [cited 2015 Feb 13];47(6):340–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21309877>

Fecha: 05-08-2015

PREGUNTA INVESTIGACIÓN (sí, no, no sé)

¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio? Sí

¿Se indica la enfermedad/intervención objeto de estudio? Sí

¿Se indican los efectos que se quieren estudiar? Sí

El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida (muy bien, bien, regular, mal). Bien

2. MÉTODO

2.1. PARTICIPANTES (sí, no, no sé)

¿Se describe el método de selección de los participantes? Sí

¿Se especifican los criterios de inclusión? No

¿Se especifican los criterios de exclusión? No

¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos? No sé (el estudio no identifica claramente como se seleccionaron los pacientes)

¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados? Anotar el número de pacientes no incluidos. Sí

¿Se indican las causas por las que no se incluyó a estos pacientes? No procede

¿Se indican las características de los pacientes no incluidos? No procede

¿Se indica el número de participantes/grupo? Sí

¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra? No

¿Están bien descritas las características de los participantes? Sí

¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés? Sí

Resumen: Los participantes seleccionados son adecuados. Sí

2.2. INTERVENCIÓN (sí, no, no sé)

¿Está bien descrita la intervención a estudio? Sí

¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables? Sí

¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida? Sí

Resumen: ¿la intervención se aplica de forma rigurosa? Sí

2.3. SEGUIMIENTO (sí, no, no sé)

¿Se indica el periodo de seguimiento? Sí

¿Se produjeron pérdidas? Anotar el número. Si
¿Se indican las características de las pérdidas? Si
¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos? Si
¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información? Si
¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos? No sé (el estudio no identifica si se realizó enmascaramiento)
Resumen: ¿El seguimiento es adecuado? Sí
La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio (muy bien, bien, regular, mal). Bien
3. RESULTADOS (sí, no, no sé)
¿Hay una descripción detallada de los resultados? Sí
¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales? Sí
¿Se realiza un análisis estadístico adecuado? No sé (el estudio no describe claramente)
Los resultados del estudio están claramente descritos (muy bien, bien, regular, mal). Bien
4. CONCLUSIONES (sí, no, no sé)
¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio? Sí
Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio (muy bien, bien, regular, mal). Bien
5. CONFLICTO DE INTERÉS (sí, no, no sé)
¿Se menciona la fuente de financiación? No
¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés? No
Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio? (muy bien, bien, regular, mal). Mal
6. VALIDEZ EXTERNA
Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa (muy bien, bien, regular, mal). Bien
7. CALIDAD DE LA EVIDENCIA (muy bien, bien, regular, mal)
PREGUNTA: el estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida. Bien
MÉTODO: la metodología empleada garantiza la validez interna del estudio. Bien
RESULTADOS: los resultados del estudio están claramente descritos. Bien
CONCLUSIONES: las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio. Bien
CONFLICTOS DE INTERÉS: los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio? Mal

VALIDEZ EXTERNA: los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.

Bien.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

La mayoría de los criterios se cumplen bien, por lo que su calidad como serie de casos es alta.

Fuente: López de Argumedo M, Rico R, Andrio E, Reviriego E, Hurtado de Saracho I, Asua J. OstFL-Crítica. Fichas de lectura crítica de la literatura científica. Vitoria-Gasteiz: Osteba - Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco; 2006. Disponible en: http://www.osanet.euskadi.net/r85-osteba/es/contenidos/informacion/osteba_formacion/es_osteba/osteba_fichas_critica.html

Evaluación de la calidad del estudio económico (Field 2005) mediante la lista de comprobación elaborada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (López Bastida 2006)

Pregunta de investigación y objetivos del estudio	SI	NO	n.p
1. ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?		X	
2. ¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos de la población (edad, sexo, grado de gravedad, niveles de riesgo) en el caso que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?			X
Perspectiva			
3. ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?	X		
4. ¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?		X	
Opciones a comparar			
5. ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	X		
6. ¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?	X		
Típos de evaluación			
7. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación a la cuestión planteada?		X	
Datos de eficacia/seguridad			
8. ¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia y/o efectividad?	X		
9. ¿Se detalla con precisión el diseño y métodos utilizados?	X		
Medida de resultados			
10. ¿Las medidas de resultado seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	X		
11. ¿Las escalas sociales de valoración de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población general?			X
Utilización de recursos y costes			
12. ¿Se ajusta los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?		X	
13. ¿Se han separado y se detallan de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	X		
Horizonte temporal de los costes y beneficios			
14. ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	X		
Modelización			
15. En caso de aplicar técnicas de modelización, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave del mismo?			X

Descuentos para costes y beneficios			
16. ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?			X
Variabilidad e incertidumbre			
17. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	X		
18. ¿Se justificaron los parámetros claves del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?		X	
Equidad			
19. En caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma desgregada al caso principal y son transparentes los argumentos empleados?			X
Transferibilidad de resultados			
20. ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?			X
Presentación de resultados			
21. ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (ICER) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?		X	
Limitaciones del trabajo			
22. ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?		X	
Conclusiones			
23. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden claramente de los resultados obtenidos?		X	
Conflicto de intereses			
24. ¿Se describe quien encarga, apoya o financia el estudio?	X		
25. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflicto de intereses?	X		
n.p: no procede			

Resumen de la evaluación de la calidad de la GPC mediante la herramienta AGREE II

GPC	Alcance y objetivos	Participación implicados	Rigor en la elaboración	Claridad y presentación	Aplicabilidad	Independencia editorial
Keszler 2012	66,67 %	0 %	18,75 %	88,89 %	12,5 %	83,33 %

Recomendación de la guía con modificaciones, dada su baja calidad global.

Anexo 3. Herramienta AGREE II para evaluar la calidad metodológica de guías de práctica clínica

DOMINIO 1: Alcance y objetivo						
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)						
1	2	3	4	5	6	7
Muy en desacuerdo						Muy de acuerdo
Comentarios:						
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s)						
1	2	3	4	5	6	7
Muy en desacuerdo						Muy de acuerdo
Comentarios:						
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita						
1	2	3	4	5	6	7
Muy en desacuerdo						Muy de acuerdo
Comentarios:						
DOMINIO 2: Participación de los implicados						
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes						
1	2	3	4	5	6	7
Muy en desacuerdo						Muy de acuerdo
Comentarios:						
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)						
1	2	3	4	5	6	7
Muy en desacuerdo						Muy de acuerdo
Comentarios:						
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos						
1	2	3	4	5	6	7

Muy en desacuerdo						Muy de acuerdo
Comentarios:						
DOMINIO 3: Rigor en la elaboración						
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos						
	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos						
	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						

13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
DOMINIO 4: Claridad de presentación						
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
DOMINIO 5: Aplicabilidad						
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.						

1	2	3	4	5	6	7
Muy en desacuerdo						Muy de acuerdo
Comentarios:						
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos						
1	2	3	4	5	6	7
Muy en desacuerdo						Muy de acuerdo
Comentarios:						
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría						
1	2	3	4	5	6	7
Muy en desacuerdo						Muy de acuerdo
Comentarios:						
DOMINIO 6: Independencia editorial						
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía						
1	2	3	4	5	6	7
Muy en desacuerdo						Muy de acuerdo
Comentarios:						
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía						
1	2	3	4	5	6	7
Muy en desacuerdo						Muy de acuerdo
Comentarios:						

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA

1. Puntúe la calidad global de la guía.

1	2	3	4	5	6	7
La más baja posible						La más alta posible

Comentarios:

2. ¿Recomendaría esta guía para su uso?

Sí	Sí, con modificaciones	No
----	------------------------	----

(Instrumento AGREE II. Instrumento para evaluación de guías de práctica clínica. Consorcio AGREE. Mayo de 2009).

Anexo 4: Escalas de nivel de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia (SIGN)	
Niveles de evidencia	Tipo de estudio
1 ⁺⁺	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con muy bajo riesgo de sesgo
1 ⁺	Metanálisis bien realizados , revisiones sistemáticas de ECA o ECA con bajo riesgo de sesgo
1 ⁻	Metanálisis, revisiones sistemáticas o ECA con alto riesgo de sesgo
2 ⁺⁺	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad con muy bajo riesgo de sesgo o de confusión y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2 ⁺	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de confusión o sesgo y moderada probabilidad de que la relación sea causal
2 ⁻	Estudio de cohorte o de casos y controles con alto riesgo de confusión o sesgo y significativa probabilidad de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos (informes de casos o series de casos)
4	Opinión de expertos

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer´s handbook [Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2011. (SIGN 50). [citado 15 marzo 2015]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>

Grados de recomendación (SIGN)

Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1 ⁺⁺ y directamente aplicable a la población diana, o Evidencia disponible procedente principalmente de estudios calificados como 1 ⁺ directamente aplicables a la población diana y que demuestren una consistencia general de los resultados
B	Evidencia disponible procedente principalmente de estudios calificados como 2 ⁺⁺ directamente aplicables a la población diana y que demuestren una consistencia general de los resultados o Extrapolación de estudios calificados como 1 ⁺⁺ o 1 ⁺
C	Evidencia disponible procedente principalmente de estudios calificados como 2 ⁺ directamente aplicables a la población diana y que demuestren una consistencia general de los resultados o Extrapolación de estudios calificados como 2 ⁺⁺
D	Niveles de evidencia 3 o 4 o evidencia extrapolada desde estudios calificados como 2 ⁺

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2011. (SIGN 50). [citado 15 marzo 2015]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>



9 788415 600886