

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

INOMAX ® (ÓXIDO NITRICO) (04/12/2006)

Datos del solicitante

Dr. Andrés Martínez Gutierrez del Servicio de Pediatría, sección de Neonatología, solicita la inclusión del fármaco Inomax® (Óxido Nítrico) para la indicación de tratamiento de neonatos ≥ 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea..

Datos del medicamento

DCI: ÓXIDO NÍTRICO (NO)

Grupo terapéutico: R07AX : Otros productos del aparato respiratorio.

Presentaciones comerciales:

Forma Farmacéutica	Dosificación	Nombre comercial	Laboratorio	PVP + IVA
CILINDROS 2 Y 10 LIT.	400 ppm	INOMAX ®	INO THERAPEUTICS	183 €/hora

Farmacología

Acción farmacológica:

El principio activo de INOmax es el óxido nítrico, que relaja el músculo liso vascular activando la ciclasa guanilato y aumentando los niveles intracelulares de 3,5-monofosfato de guanosina cíclica, que causa después la vasodilatación y el aumento de la oxigenación.

Farmacocinética :

Absorción.

El porcentaje de absorción de NO con el incremento de la concentración en ratas es de 90%, 60% y 20% a 138, 270 y 380 ppm respectivamente. En humanos, en concentraciones hasta 5 ppm, se absorbe el 80% en una respiración normal y el 90% en una respiración profunda.

Biotransformación y excreción.

La mayor parte del NO inhalado se combina con la hemoglobina, formando nitrosil-hemoglobina (NOHb), la cual genera nitritos (NO₂) y nitratos (NO₃). En

presencia de oxígeno, se produce una oxidación rápida de NOHb en methHb y la consiguiente reducción de methHb en Hb ferrosa y nitrato por la metahemoglobina reductasa. Los nitritos y nitratos son eliminados en su mayoría por la orina; una pequeña cantidad es depositada en la cavidad oral por las glándulas salivares. Los nitritos son transformados en gas N₂ en el estómago. Parte de los nitratos son reducidos a amonio (NH₃) en el intestino, reabsorbidos y transformados a urea. La mayoría de los metabolitos del NO inhalado son excretados del organismo las primeras 48 horas. La concentración de metahemoglobina como una función del tiempo. En humanos sanos voluntarios, tras la inhalación de 32, 64, 128 y 512 ppm de óxido nítrico, el modelo para predecir el % de methHb estable y la formación de methHb después de la exposición al NO demostró una relación lineal entre estos parámetros y la exposición al NO. Tomando como base una semivida de eliminación de 1 hora, el tiempo para alcanzar un % de methHb estable podría ser de 4-5 horas. Estos modelos probablemente no están relacionados con la aplicación

clínica en neonatos, los cuales tienen un peso corporal y volumen sanguíneo diferente, y un nivel de actividad de la metahemoglobina reductasa reducido.

Indicaciones clínicas:

Óxido nítrico junto con ventilación asistida y otros agentes adecuados, está indicado para el tratamiento de neonatos ≥ 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea.

Posología y forma de administración:

La administración del óxido nítrico se realizará bajo prescripción de un facultativo con experiencia en neonatología intensiva. La prescripción se limitará a aquellas unidades de neonatos que tengan la formación adecuada en el uso del sistema de administración del óxido nítrico. Se utilizará en neonatos ventilados cuya duración de la ventilación asistida se prevea >24 horas y una vez se hayan optimizado el volumen corriente y las presiones respiratorias, así como la funcionalidad pulmonar (surfactante, ventilación de alta frecuencia y presión positiva teleespiratoria).

Sólo se usará una vez optimizado el soporte respiratorio, incluido el uso de surfactante. La dosis máxima recomendada es 20 ppm y esta dosis no debe excederse. En los ensayos clínicos fundamentales, la dosis inicial fue de 20 ppm. En cuanto sea posible, y en las primeras 4-24 horas de terapia, la dosis debe ir reduciéndose a 5 ppm siempre que la oxigenación arterial sea adecuada a esta dosis más baja. La terapia con óxido nítrico inhalado debe mantenerse en 5 ppm hasta que se observe mejoría en la oxigenación del neonato de modo que FiO_2 sea $< 0,60$ (en aire inspirado).

El tratamiento se puede mantener hasta 96 horas o hasta que se haya resuelto la desaturación de oxígeno y el neonato esté listo para la retirada gradual del tratamiento. La duración del tratamiento es variable, habitualmente inferior a 4 días.

Se intentará retirar el tratamiento una vez disminuya sustancialmente la ventilación asistida o después de 96

horas de tratamiento. Cuando se tome la decisión de interrumpir la terapia de óxido nítrico inhalado, la dosis deberá reducirse a 1 ppm de 30 minutos a una hora. Si no hay cambios en la oxigenación durante la administración a 1 ppm, la FiO_2 debe aumentarse un 10%, debe interrumpirse la administración y debe monitorizarse de cerca al neonato por si presentara signos de hipoxemia. Si la oxigenación cae más del 20%, debe reanudarse la terapia con 5 ppm y se volverá a estudiar su interrupción al cabo de 12 a 24 horas. Cuando no se le pueda retirar el tratamiento a los 4 días, el neonato será objeto de un estudio diagnóstico intensivo en busca de otras enfermedades.

Forma de administración: El óxido nítrico se administra al paciente mediante ventilación asistida después de su dilución con una mezcla de oxígeno/aire, utilizando un equipo de administración del óxido nítrico aprobado (con el símbolo de la CE).

El sistema de administración debe proporcionar una concentración constante inhalada, independientemente del equipo de ventilación utilizado. Con un ventilador de flujo continuo para neonatos, normalmente esto se puede lograr infundiendo un flujo bajo en la rama de inspiración del circuito del ventilador. La ventilación con flujo intermitente del neonato puede provocar picos en la concentración de óxido nítrico. Para evitarlo, el sistema de administración de óxido nítrico en el sistema de ventilación de flujo intermitente deberá ser el adecuado.

La concentración de óxido nítrico inspirado debe medirse continuamente en la rama de inspiración del circuito cerca del paciente. La concentración de dióxido de nitrógeno (NO_2) y de FiO_2 también deben medirse en el mismo lugar utilizando un equipo de monitorización calibrado y aprobado (con el símbolo CE). Para la seguridad del paciente, deben configurarse alarmas adecuadas para óxido nítrico (± 2 ppm de la dosis prescrita), NO_2 (1 ppm) y FiO_2 ($\pm 0,05$).

El límite superior de exposición (exposición media) al óxido nítrico del personal determinado por la legislación laboral es de 25 ppm durante 8 horas (30 mg/m³) en la mayoría de los países y el límite correspondiente para NO_2 es de 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Interacciones : Los compuestos donantes de óxido nítrico, incluidos el nitroprusiato sódico y la

nitroglicerina pueden tener un efecto aditivo con el óxido nítrico respecto al riesgo de desarrollar metahemoglobinemia. Óxido nítrico se ha administrado con tolazolina, dopamina, dobutamina, esteroides, surfactantes y ventilación de alta frecuencia. Los estudios experimentales sugieren que el óxido nítrico, y también el dióxido de nitrógeno, pueden reaccionar químicamente con el surfactante y sus proteínas.

Existe un riesgo mayor de formación de metahemoglobina si se administran los fármacos que aumentan las concentraciones de metahemoglobina junto con el óxido nítrico (p. ej. nitratos alquilo y sulfonamidas). En consecuencia, las sustancias que provocan niveles más altos de metahemoglobina deberán utilizarse con precaución durante la terapia con óxido nítrico inhalado.

En presencia de oxígeno, el óxido nítrico se oxida rápidamente formando derivados que son tóxicos para el epitelio bronquial y la membrana alveolocapilar. El dióxido de nitrógeno (NO₂) es el principal compuesto que se forma y, durante el tratamiento con óxido nítrico, la concentración de NO₂ debe ser < 0,5 ppm en el intervalo de dosis de < 20 ppm de óxido nítrico. Si, en cualquier momento, la concentración de NO₂ supera la 1 ppm, deberá reducirse inmediatamente la dosis de óxido nítrico..

Contraindicaciones : Neonatos con dependencia conocida a la derivación sanguínea derecha-izquierda o derivación significativa izquierda-derecha.

Reacciones adversas : Se ha observado la formación de metahemoglobinemia > 5% a pesar de la administración en concentraciones apropiadas. Los neonatos presentan una actividad disminuida de la reductasa de la MetHb y por tanto podrían correr mayor riesgo de desarrollar metahemoglobinemia.

Tras la interrupción repentina de la terapia con óxido nítrico inhalado se han descrito reacciones de rebote rápidas como la vasoconstricción pulmonar intensificada y la hipoxemia, que precipitan el colapso cardiopulmonar. El paciente deberá ser tratado aumentando la FiO₂ y/o reanudar la terapia con óxido nítrico inhalado. Cuando sea posible, debe continuarse la administración de óxido nítrico inhalado hasta que se

haya resuelto la enfermedad subyacente.

El NO₂ forma rápidamente mezclas gaseosas que contienen óxido nítrico y O₂, y de esta forma el NO₂ puede provocar inflamación de las vías aéreas y dañarlas. También se dispone de datos en animales que apuntan a un aumento de la susceptibilidad a infección respiratoria con la exposición a niveles bajos de NO₂.

De todos los estudios controlados, se dispone de un seguimiento de al menos 6 meses de 278 pacientes que recibieron óxido nítrico y 212 pacientes que recibieron placebo. Entre estos pacientes, no hay evidencia de reacciones adversas de tratamiento con la necesidad de rehospitalización, servicios médicos especiales, afección pulmonar o secuelas neurológicas.

En un estudio clínico (NINOS), los grupos de tratamiento resultaron similares respecto a la incidencia y gravedad de hemorragia intracraneal, hemorragia de Grado IV, leucomalacia periventricular, infarto cerebral, ataques que requieren terapia anticonvulsivante, hemorragia pulmonar o hemorragia gastrointestinal.

La siguiente tabla muestra los sucesos adversos que aparecieron como mínimo en el 5% de los pacientes tratados con óxido nítrico en el estudio CINRGI, y que fueron más frecuentes con óxido nítrico que con placebo. Estos sucesos pueden no estar relacionados con el uso de óxido nítrico.

Suceso adverso Placebo (n= 89) NO inhalado (n= 97)

Hipotensión 9 (10%) 13 (13%)

Bacteriemia o infección local 5 (6%) 13 (13%)

Hipoxemia de rebote

al retirar el tratamiento 9 (10%) 12 (12%)

Atelectasia 8 (9%) 9 (9%)

Hematuria 5 (6%) 8 (8%)

Hiperglucemia 6 (7%) 8 (8%)

Estridor 3 (3%) 5 (5%)

Celulitis 0 (0%) 5 (5%).

Evaluación de la eficacia y seguridad

En la documentación del peticionario se incluye una excelente revisión de "The Cochrane Collaboration"(1) que concluye: "Se encontraron doce estudios controlados aleatorios elegibles en recién nacidos a término y casi a término con hipoxia. Los criterios de ingreso fueron razonablemente coherentes excepto por un ensayo que estudió sólo a recién nacidos con hernia diafragmática congénita (Ninos 1997), y un ensayo que incluyó tanto a recién nacidos prematuros como a término (Mercier 1998), pero que informó la mayoría de los resultados por separado para los dos grupos.

El óxido nítrico inhalado parece mejorar el resultado en recién nacidos hipoxémicos a término y casi a término, al reducir la incidencia del punto final combinado de muerte o necesidad de ECMO. La reducción parece ser enteramente una reducción en la necesidad de ECMO; la mortalidad no es reducida. La oxigenación mejora en aproximadamente un 50% de los recién nacidos que reciben óxido nítrico. El Índice de Oxigenación disminuye en una media (ponderada) de 15,1 en el transcurso de 30 a 60 minutos después de comenzar el tratamiento y la PaO₂ aumenta en una media de 53 mmHg. Que los recién nacidos tengan pruebas ecocardiográficas claras o no de hipertensión pulmonar persistente no parece afectar el resultado.

El resultado de los recién nacidos con hernia diafragmática no mejoró; es más, existe una indicación de que el resultado empeoró levemente.

La incidencia de discapacidad, la incidencia de sordera y las puntuaciones de desarrollo del recién nacido son similares entre los supervivientes examinados que recibieron óxido nítrico o no".

Evaluación económica

El fabricante nos ofrece la siguiente oferta económica:

Proveerá al hospital gratuitamente de todo lo necesario para realizar el tratamiento con INOmax® y sólo facturará lo correspondiente al consumo: **108 €(+4% IVA) por hora de tratamiento**. Cuando excede de 96 horas el tratamiento de un paciente tendrá un coste cero para el hospital.

El peticionario indica que el consumo correspondería a un paciente cada 3-4 meses.

Conclusiones

El óxido nítrico ha demostrado ser eficaz y seguro.

INOmax es el único gas medicinal que tiene autorizada su comercialización por la Agencia Española del Medicamento por lo que no deberían utilizarse otros gases medicinales con esta indicación.

Bibliografía

1. Finer NN, Barrington KJ. Óxido nítrico para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término (Revisión Cochrane traducida)