



## LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULO

## Óxido Nítrico inhalado en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo. ¿En qué punto estamos?

**Artículo Original:** Adhikari NK, Dellinger RP, Lundin S, Payen D, Vallet B, Gerlach H, et al. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;42(2):404-12. [PubMed](#)

Monsalve Naharro JA, Cuesta Montero P, López Pérez A, Jiménez Vizuete JM.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

### Resumen

Numerosas terapias se han estudiado para corregir la hipoxemia de pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), y aunque muchas de estas intervenciones mejoran la oxigenación arterial, desafortunadamente muy pocas se asocian con un beneficio en la supervivencia.

Un ejemplo es el óxido nítrico inhalado (NOi), que aunque incrementa la oxigenación arterial en pacientes con SDRA, hasta la fecha no ha demostrado un beneficio relevante en parámetros pronósticos como en la supervivencia o en días libres de ventilación mecánica. Una posible explicación es que este beneficio puede depender de la severidad de la hipoxemia, bajo la creencia de que el mayor beneficio se obtiene en pacientes con hipoxemia severa, y que este subgrupo ha sido pobremente representado en los ensayos clínicos.

Este trabajo (revisión sistemática y meta-análisis) es el primero y único en examinar el efecto del NOi en la mortalidad por subgrupos definidos por la severidad de la hipoxemia.

### Introducción

Numerosas terapias se han estudiado para corregir la hipoxemia de pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), y aunque muchas de estas intervenciones mejoran la oxigenación arterial, desafortunadamente muy pocas se asocian con un beneficio en la supervivencia.

Un ejemplo es el óxido nítrico inhalado (NOi), que aunque incrementa la oxigenación arterial en pacientes con SDRA, hasta la fecha no ha demostrado un beneficio relevante en parámetros pronósticos como en la supervivencia o en días libres de ventilación mecánica. Una posible explicación es que este beneficio puede depender de la severidad de la hipoxemia, bajo la

creencia de que el mayor beneficio se obtiene en pacientes con hipoxemia severa, y que este subgrupo ha sido pobremente representado en los ensayos clínicos.

Este trabajo (revisión sistemática y meta-análisis) es el primero y único en examinar el efecto del NOi en la mortalidad por subgrupos definidos por la severidad de la hipoxemia.

### Resumen

#### Objetivo

El objetivo de este meta-análisis es determinar si el NOi disminuye la mortalidad en pacientes con SDRA grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg) pero no en pacientes con SDRA leve-moderado ( $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg).

## Material y Métodos

Se realizó una búsqueda en Medline, Embase y CENTRAL de ensayos clínicos controlados randomizados comparando el tratamiento con NOi con un control (placebo o sin gas), en pacientes adultos o niños (excluyendo neonatos) con SDRA en ventilación mecánica.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las referencias de los artículos seleccionados y en artículos de revisión, así como en actas de congresos de la American Thoracic Society, Society of Critical Care Medicine, European Society of intensive Care Medicine (EISCM), American College of Chest Physicians, and the international Symposium on intensive Care and Emergency Medicine.

Por último, se realizaron búsquedas de ensayos no publicados o en curso. Dos revisores examinaron de forma independiente los estudios para su inclusión, seleccionando aquellos que documentaban mortalidad y tenían menos de un 50% de cruzamiento de pacientes del grupo control al NOi.

El desenlace primario estudiado fue la mortalidad (al alta hospitalaria, o en su defecto, al alta de la UCI o en 28 o 30 días después de la aleatorización) en el subgrupo de pacientes con SDRA grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg), comparado con pacientes con SDRA leve-moderado ( $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg) en el momento de la randomización.

También se llevó a cabo un análisis de mortalidad en subgrupos de pacientes más o menos hipoxémicos utilizando umbrales de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (incrementos de 10 mmHg entre 70 y 200 mmHg).

## Resultados

Se incluyeron 9 ensayos clínicos y 1.142 pacientes, de los cuales 7 ensayos con 1.070 pacientes (93,7% de todos los pacientes randomizados) contribuyeron al análisis de la mortalidad basada en la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  basal. En general, la calidad metodológica de los ensayos fue buena.

El principal hallazgo de esta revisión sistemática y meta-análisis es que **el NOi no reduce la mortalidad hospitalaria en pacientes con SDRA**, con independencia de la severidad de la hipoxemia (RR 1,10 [IC 95%, 0,94-1,29];  $p = 0,24$ ;  $n = 1.142$ ; 9 ensayos).

El análisis de subgrupos mostró que la terapia con NOi no reduce la mortalidad en pacientes con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  basal  $\leq 100$  mmHg (RR 1,01 [IC 95%, 0,78-1,32];  $p = 0,93$ ;  $n = 329$ ; 6 ensayos), o en aquéllos con una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  basal  $> 100$  mmHg (RR 1,12 [IC 95%, 0,89-1,42];  $p = 0,33$ ;  $n = 740$ ; 7 ensayos). Tampoco se identificó ningún umbral de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (incrementos de 10 mmHg entre 70 y 200 mmHg) en el que los pacientes tratados con NOi tuvieron menor mortalidad respecto a los controles.

## Conclusión

Los autores concluyen que dada la ausencia de beneficio del NOi en la mortalidad de pacientes con SDRA, **debe evitarse su empleo rutinario**, con independencia de la severidad de la hipoxemia, relegando su uso en determinadas circunstancias en la que los pacientes tienen un alto riesgo de muerte inminente por hipoxemia a pesar de otros tratamientos disponibles que sí han mostrado un beneficio clínico significativo, como la ventilación en pronó.

## Comentario

Desde el descubrimiento del papel del óxido nítrico en la biología vascular, su administración en forma inhalada fue incorporada al tratamiento del SDRA debido a la creencia de que la vasodilatación pulmonar selectiva en los alveolos ventilados mejoraría el intercambio gaseoso y, por tanto, el pronóstico de los pacientes.

Su eficacia ha sido evaluada por numerosos ensayos clínicos randomizados y ha sido objeto de varios meta-análisis, habiendo demostrado su efecto en el incremento transitorio de la oxigenación arterial, aunque hasta la fecha no se ha demostrado un beneficio clínicamente relevante en parámetros pronósticos como por ejemplo en la supervivencia o en días libres de ventilación mecánica (1,2). Los resultados de este trabajo coinciden por tanto con los de otros meta-análisis anteriores, si bien es el primero que evalúa la mortalidad por subgrupos definidos por la severidad de la hipoxemia.

Una **limitación** de este estudio según los autores es que el análisis de subgrupos se basó en la  $PaO_2/FiO_2$  basal y no en el índice de oxigenación (que incorpora la presión media en vía aérea como marcador de la intensidad de la ventilación mecánica). Además incluye sólo 329 pacientes en el subgrupo de SDRA severo, lo que limita el poder estadístico para detectar verdaderas diferencias de mortalidad entre subgrupos. Por otro lado, los resultados presentan un amplio intervalo de confianza. No obstante, teniendo en cuenta el elevado coste del tratamiento y el pequeño número de pacientes con hipoxemia severa como para detectar un tratamiento efectivo, es raro que ningún ensayo clínico reclute una muestra de

tamaño suficiente como para confirmar la hipótesis.

**Otras limitaciones** de los meta-análisis que evalúan el efecto del NOi en la mortalidad de pacientes con SDRA derivan de la falta de homogeneidad de los pacientes incluidos entre los diferentes ensayos, en parte debido a la carencia hasta hace pocos años de una definición universal de SDRA empleada para mejorar la coherencia entre la investigación y la práctica clínica. Además, existe una falta de homogeneidad en la indicación y en el tratamiento, con diferentes métodos de administración del NOi y diferentes dosis entre los ensayos. Por otro lado, algunos de los ensayos clínicos realizados fueron anteriores a la difusión de la ventilación mecánica protectora, siendo los pacientes incluidos ventilados con un volumen tidal por encima de 6 ml.kg-1. Las pequeñas mejoras en la oxigenación debido al NOi pueden estar enmascaradas por los efectos deletéreos de una estrategia ventilatoria no protectora.

Por otro lado, la mortalidad de los pacientes con SDRA está más relacionada con eventos como sepsis o disfunción multiorgánica que con la propia hipoxemia. El hecho de que la mejora en la oxigenación objetivada con el uso del NOi no se haya traducido en una mejora en la mortalidad puede estar influenciada por este motivo. La mejora en la oxigenación demostrada con el uso del NOi podría justificar por sí misma su empleo en algunos pacientes con SDRA severamente hipoxémicos.

En 2005 un grupo de expertos organizados por la European Society of Intensive Care Medicine ([EISCM](#)) y por la Sociedad Europea de anestesiólogos cardiorácicos ([EACTA](#)) establecieron unas recomendaciones acerca de la terapia con NOi en adultos en el ámbito

perioperatorio y cuidados críticos. En el caso concreto del SDRA, mencionan que su uso rutinario no puede ser recomendado, si bien considera que es razonable su uso como tratamiento de rescate en pacientes con hipoxemia refractaria severa (3). De hecho, se usó en más de un 20% de los pacientes con SDRA incluidos en un ensayo clínico acerca de los relajantes neuromusculares en el SDRA publicado en 2010 (4). Así mismo, se usó durante la pandemia del virus Influenza A (H1N1) de 2009 en el 32% de los pacientes con hipoxemia refractaria antes de la administración del ECMO en Australia y Nueva Zelanda (5). Los resultados de este meta-análisis, que parecen desestimar la creencia de que el mayor beneficio se obtiene en pacientes con hipoxemia severa, continúan fomentando la idea de relegar el uso del NOi en pacientes con SDRA a situaciones extremas.

## Bibliografía

1. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *2007;334(7597):779. PubMed*
2. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anesth Analg. 2011;112(6):1411-21. PubMed*
3. Germann P, Braschi A, Della Rocca G, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med. 2005;31(8):1029-41. PubMed*
4. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med. 2010;363(12):1107-16. PubMed*
5. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *2009;302(17):1888-95. PubMed*

---

### Correspondencia al autor

Jose Ángel Monsalve Naharro  
[jose\\_mn@hotmail.com](mailto:jose_mn@hotmail.com)  
FEA Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Pablo Cuesta Montero  
[pabloccuesta@yahoo.es](mailto:pabloccuesta@yahoo.es)  
FEA Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

José María Jiménez Vizúete  
[josemvizúete@gmail.com](mailto:josemvizúete@gmail.com)  
FEA Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

[Publicado en AnestesiaR el 23 septiembre 2015](#)

