

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 050**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)

A61M 16/12 (2006.01)

A61B 5/026 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2017** **E 21206569 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024** **EP 3970730**

54 Título: **Sistema para uso y monitorización de óxido nítrico inhalado con dispositivos de asistencia ventricular izquierda**

30 Prioridad:

12.02.2016 US 201662294711 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.10.2024

73 Titular/es:

**MALLINCKRODT PHARMACEUTICALS IRELAND
LIMITED (100.0%)
College Business & Technology Park, Cruiserath,
Blanchardstown
Dublin 15, IE**

72 Inventor/es:

**POTENZIANO, JIM;
GREENE, DOUGLAS, ALAN y
FLANAGAN, CRAIG**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 981 050 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema para uso y monitorización de óxido nítrico inhalado con dispositivos de asistencia ventricular izquierda

5 **Campo técnico**

Las realizaciones de la presente invención se refieren generalmente al campo de los dispositivos para suministrar y monitorizar óxido nítrico (NO) inhalado.

10 **Antecedentes**

Los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (LVAD, por sus siglas en inglés) de flujo continuo semipermanentes modernos son dispositivos mecánicos implantados quirúrgicamente rentables y duraderos que aumentan o sustituyen un ventrículo izquierdo enfermo que funciona mal o no funciona del corazón para mantener la circulación sanguínea en el cuerpo. Los LVAD se consideran ahora una alternativa razonable al trasplante cardíaco ortotópico, especialmente dada la grave escasez de órganos de donantes adecuados. Los LVAD de flujo continuo han reemplazado a los modelos pulsátiles anteriores porque son más duraderos, menos engorrosos y se ha demostrado que aumentan la supervivencia, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida. Los LVAD se usan para mantener a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, por sus siglas en inglés) avanzada que no pueden tratarse médicamente como un trasplante de puente a corazón, como terapia de destino o, en aquellos pacientes cuya CHF se considera al menos parcialmente reversible, como un puente a la recuperación. Se estima que la frecuencia de recuperación suficiente para permitir la explantación de LVAD es del 10-20 % en la CHF de etiología no isquémica y en <1 % en la CHF isquémica. El implante de LVAD generalmente está indicado en la insuficiencia cardíaca congestiva cuando el índice cardíaco (CI) es <2 l/min/m², la presión arterial sistólica sistémica es <90 mm Hg, la presión auricular izquierda es >20 mm Hg o la resistencia vascular sistémica es >1,57 mm Hg/ml. Los avances en la durabilidad y miniaturización de los LVAD, proporcionada por un diseño de flujo continuo en lugar de pulsátil, han permitido una utilización más extensa y de mayor duración.

Desafortunadamente, se ha informado fallo del ventrículo derecho en el 15 % de los receptores de LVAD de flujo continuo dentro de los primeros 30 días posteriores a la implantación y en el 20-50 % de los receptores de LVAD en general. Como tal, la insuficiencia ventricular derecha sigue siendo una limitación importante de la utilidad del LVAD y se asocia a un pronóstico notablemente peor. ENDO GEORGE J ET AL: "Nitric oxide inhalation prompts weaning from the right ventricular assist device: Evaluation under continuous-flow biventricular assistance", JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY, vol. 124, n.º 4, 10 de febrero de 2002 divulga la administración de óxido nítrico inhalado mientras se miden parámetros hemodinámicos tales como la presión arterial izquierda LAP durante el soporte de LVAD del dispositivo de asistencia ventricular izquierda.

Adicionalmente, los LVAD de flujo continuo generan una pulsatilidad reducida de la perfusión periférica en comparación con los dispositivos de LVAD de flujo pulsátil y/o la circulación normal derivada de un corazón humano que funciona bien, medida por el índice de pulsatilidad, la presión del pulso y/o la frecuencia de apertura de la válvula aórtica, y esta pulsatilidad reducida se ha implicado en una serie de eventos adversos que incluyen distensibilidad vascular periférica reducida, sangrado gastrointestinal, malformaciones arteriovenosas, hemólisis, trombosis de la bomba, insuficiencia aórtica y menor tasa de recuperación de la función ventricular izquierda.

En consecuencia, existe una necesidad de terapias complementarias que mejoren el uso de LVAD y/o reduzcan el riesgo de insuficiencia ventricular derecha asociada a LVAD y/o reduzcan el riesgo de otros eventos adversos relacionados con LVAD.

50 **Sumario**

Un sistema de acuerdo con la invención se define en la reivindicación independiente. Uno o más aspectos de la presente divulgación que no son parte de la invención reivindicada proporcionan nuevas terapias complementarias que potencian la eficacia de los LVAD y/o reducen el riesgo de fallo ventricular derecho asociado a los LVAD.

Un aspecto de la presente divulgación que no forma parte de la invención reivindicada se refiere a un método para determinar si un paciente con hipertensión pulmonar resolverá la hipertensión pulmonar con el uso continuado de un LVAD. En diversos ejemplos de este aspecto, el método comprende medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares de un paciente con un LVAD para obtener un primer valor hemodinámico pulmonar; después de obtener el primer valor hemodinámico pulmonar, administrar NO inhalado al paciente con el LVAD; y medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares del paciente durante o después de la administración de NO inhalado para obtener un segundo valor hemodinámico pulmonar. Un cambio significativo en el parámetro hemodinámico pulmonar desde el primer valor hemodinámico pulmonar hasta el segundo valor hemodinámico pulmonar puede indicar que es probable que el paciente resuelva la hipertensión pulmonar después del uso continuado del LVAD. Por ejemplo, un cambio significativo en el parámetro hemodinámico pulmonar puede ser de al menos 10 mm Hg de mPAP y/o al menos 20 % de PVR, o cambios equivalentes como se muestra por ecocardiografía, MRI u otra tecnología de formación de imágenes.

En algunos ejemplos de este aspecto, el NO inhalado se administra a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 10 minutos. Las concentraciones de NO inhalado ilustrativas incluyen aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 15 ppm, aproximadamente 20 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 30 ppm, aproximadamente 35 ppm, aproximadamente 40 ppm, aproximadamente 45 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 55 ppm, aproximadamente 60 ppm, aproximadamente 65 ppm, aproximadamente 70 ppm y aproximadamente 80 ppm. Los tiempos de administración de NO ilustrativos incluyen aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 35 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 55 minutos y aproximadamente 60 minutos.

Los parámetros hemodinámicos pulmonares ilustrativos incluyen presión arterial pulmonar media (mPAP), presión arterial pulmonar diastólica (dPAP), presión de cuña capilar pulmonar (PCWP), gradiente transpulmonar (TPG) y resistencia vascular pulmonar (PVR). Otros parámetros hemodinámicos pulmonares incluyen combinaciones de y/o interrelaciones entre estos parámetros, tales como la diferencia entre dPAP y PCWP. El uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares pueden medirse o estimarse mediante cualquier procedimiento apropiado, tal como realizando un cateterismo cardíaco derecho, MRI o ecocardiografía.

En uno o más ejemplos, el método comprende además colocar al paciente en una lista de trasplante de corazón si hay un cambio significativo en el parámetro hemodinámico pulmonar desde el primer valor hemodinámico pulmonar hasta el segundo valor hemodinámico pulmonar, tal como una disminución en mPAP de al menos 10 mm Hg y/o una disminución en PVR al menos el 20 %. En algunos ejemplos, el método comprende además explantar el LVAD e implantar un corazón de donante en el paciente.

Como alternativa a los umbrales anteriores de 10 mm Hg mPAP y/o 20 % de PVR, otros cambios significativos en el parámetro hemodinámico pulmonar pueden ser una disminución de 5 mm Hg (para parámetros relacionados con la presión tales como mPAP o TPG) o un cambio en el parámetro de al menos el 5 % (para todos los parámetros). Los cambios significativos ilustrativos en el parámetro hemodinámico pulmonar incluyen un cambio de al menos 5 mm Hg, al menos 6 mm Hg, al menos 7 mm Hg, al menos 8 mm Hg, al menos 9 mm Hg, al menos 10 mm Hg, al menos 15 mm Hg, al menos 20 mm Hg o al menos 25 mm Hg y/o al menos el 5 %, al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 % o al menos el 50 %.

Otro aspecto de la presente divulgación que no forma parte de la invención reivindicada se refiere a un método de optimización de los ajustes de un LVAD. En diversos ejemplos de este aspecto, el método comprende administrar NO inhalado a un paciente que tiene un LVAD; realizar un ecocardiograma en el paciente durante la administración de NO inhalado; y ajustar o establecer uno o más parámetros del LVAD durante el ecocardiograma y durante la administración de NO inhalado. En lugar de realizar un ecocardiograma, pueden usarse otras técnicas apropiadas para establecer los parámetros de LVAD. En uno o más ejemplos, ajustar o establecer los parámetros de LVAD durante la administración de NO ayuda a optimizar el gasto cardíaco.

En uno o más ejemplos de este aspecto, ajustar o configurar uno o más parámetros del LVAD comprende uno o más de (i) determinar un ajuste de velocidad de bomba baja para el LVAD basándose en la velocidad de bomba mínima necesaria para que la válvula aórtica del paciente se abra con cada latido del corazón o (ii) determinar un ajuste de alta velocidad para el LVAD basado en la velocidad de la bomba a la que se aplanar el tabique del corazón del paciente. En algunos ejemplos, aumentar la apertura y el cierre de la válvula aórtica sin aplanar el tabique podría incluir establecer una velocidad constante o establecer un intervalo en el que la velocidad podría modularse para lograr esto, tal como en flujo continuo de modulación de pulso.

En algunos ejemplos de este aspecto, el NO inhalado se administra a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 10 minutos. Las concentraciones de NO inhalado ilustrativas incluyen aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 15 ppm, aproximadamente 20 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 30 ppm, aproximadamente 35 ppm, aproximadamente 40 ppm, aproximadamente 45 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 55 ppm, aproximadamente 60 ppm, aproximadamente 65 ppm, aproximadamente 70 ppm y aproximadamente 80 ppm. Los tiempos de administración de NO ilustrativos incluyen aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 35 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 55 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2,5 horas y aproximadamente 3 horas.

En algunos ejemplos, los ajustes de LVAD se cambian a lo largo de una serie de ajustes incrementales. Por ejemplo, la velocidad de la bomba de LVAD puede ajustarse hacia arriba en dos o más etapas. Una o más o todas estas etapas pueden realizarse durante la administración de NO inhalado como se describe en el presente documento.

Otro aspecto de la presente divulgación que no forma parte de la invención reivindicada se refiere a un método para

reducir el riesgo de fallo ventricular derecho durante el uso de LVAD. En diversos ejemplos de este aspecto, el método comprende administrar NO inhalado a un paciente con un LVAD durante al menos 12 horas al día durante al menos 20 días.

- 5 Debido al hecho de que un paciente con un LVAD tenga una disfunción ventricular izquierda preexistente, puede ser importante asegurarse de que el LVAD esté funcionando correctamente antes de administrar el NO inhalado. En consecuencia, en algunos ejemplos, el método comprende además confirmar que el LVAD está funcionando correctamente antes de administrar el NO inhalado.
- 10 En uno o más ejemplos, el NO inhalado se administra después de que un paciente se haya desconectado de la derivación cardiopulmonar (CPB).

- 15 El NO inhalado puede administrarse durante varios días a muchos meses o incluso más. Los tiempos de tratamiento ilustrativos incluyen 10 días, 15 días, 20 días, 25 días, 30 días, 35 días, 40 días, 45 días, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 año, 1,5 años o 2 años. En algunas realizaciones, al paciente se le administra NO inhalado indefinidamente.

- 20 En algunos ejemplos de este aspecto, el NO inhalado se administra a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 12 horas al día. Las concentraciones de NO inhalado ilustrativas incluyen aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 15 ppm, aproximadamente 20 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 30 ppm, aproximadamente 35 ppm, aproximadamente 40 ppm, aproximadamente 45 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 55 ppm, aproximadamente 60 ppm, aproximadamente 65 ppm, aproximadamente 70 ppm y aproximadamente 80 ppm. Los tiempos de administración de NO ilustrativos incluyen aproximadamente 12 horas al día, aproximadamente 14 horas al día, aproximadamente 16 horas al día, aproximadamente 18 horas al día, aproximadamente 20 horas al día, aproximadamente 22 horas al día o hasta 24 horas al día.

- 30 Como alternativa, la dosis de NO puede prescribirse basándose en el peso corporal ideal (IBW, por sus siglas en inglés) del paciente. Las dosis de NO ilustrativas pueden estar en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 µg/kg IBW/h, tal como aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140 o aproximadamente 150 µg/kg IBW/h.

- 35 En uno o más ejemplos, el método comprende además monitorizar uno o más parámetros de salida del LVAD y/o uno o más parámetros hemodinámicos del paciente, comparar el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos con un intervalo predeterminado y ajustar la dosis de NO inhalado si el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos están fuera del intervalo predeterminado. En algunos ejemplos, el método comprende además proporcionar una alerta si el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos están fuera del intervalo predeterminado. Tales alertas pueden incluir una alerta audible, una alerta visual, una alerta somatosensorial (por ejemplo, vibración) y/o una alerta de texto. La dosis de NO inhalada puede ajustarse automáticamente (por ejemplo, por el dispositivo de suministro de NO o un sistema de control en comunicación con el dispositivo de suministro de NO), o puede ajustarse manualmente por un médico u otro usuario.

- 45 Los ejemplos de parámetros de LVAD que pueden monitorizarse incluyen, pero no se limitan a, velocidad de la bomba (por ejemplo, rpm), flujo de la bomba (por ejemplo, l/min), índice de pulsatilidad, nivel de batería y estado de LVAD (por ejemplo, operativo, presencia o ausencia de advertencias).

- 50 Otro aspecto de la presente divulgación que no forma parte de la invención reivindicada se refiere a un método de monitorización del ventrículo izquierdo de un paciente con un LVAD para determinar si el ventrículo izquierdo del paciente está mejorando. En diversos ejemplos de este aspecto, el método comprende reducir la velocidad de la bomba del LVAD o apagar el LVAD; medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares del paciente para obtener un primer valor hemodinámico pulmonar; precargar el ventrículo izquierdo administrando NO inhalado al paciente; y medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares después o durante la administración de NO inhalado para obtener un segundo valor hemodinámico pulmonar. En algunos ejemplos, el parámetro hemodinámico pulmonar se selecciona de LAP, PCWP y CO, o puede ser cualquier evaluación de la reserva ventricular izquierda para compensar el aumento de la precarga ventricular izquierda que puede medirse a través del cateterismo cardíaco derecho, técnicas ecocardiográficas, de MRI u otras.

- 60 En algunos ejemplos de este aspecto, el NO inhalado se administra a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 10 minutos. Las concentraciones de NO inhalado ilustrativas incluyen aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 15 ppm, aproximadamente 20 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 30 ppm, aproximadamente 35 ppm, aproximadamente 40 ppm, aproximadamente 45 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 55 ppm, aproximadamente 60 ppm, aproximadamente 65 ppm, aproximadamente 70 ppm y aproximadamente 80 ppm. Los tiempos de administración de NO ilustrativos incluyen
- 65

aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 35 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 55 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 3,5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas o aproximadamente 8 horas.

De acuerdo con uno o más ejemplos, un aumento en LAP y/o PCWP desde el primer valor hemodinámico pulmonar hasta el segundo valor hemodinámico pulmonar de menos de 5 mm Hg indica que el ventrículo izquierdo está mejorando. Otros valores ilustrativos que indican una mejora en el ventrículo izquierdo incluyen un aumento de LAP y/o PCWP de menos de 1 mm Hg, 2 mm Hg, 3 mm Hg, 4 mm Hg, 6 mm Hg, 7 mm Hg, 8 mm Hg, 9 mm Hg, 10 mm Hg, 11 mm Hg, 12 mm Hg, 13 mm Hg, 14 mm Hg o 15 mm Hg. En algunos ejemplos el método comprende además modificar el tratamiento si el ventrículo izquierdo está mejorando, tal como explantar el LVAD del paciente. Otras modificaciones en el tratamiento pueden incluir cambiar la medicación de apoyo (por ejemplo, diuréticos y/o medicaciones inotrópicas) que se da al paciente, tal como reducir la medicación de apoyo.

Otro aspecto más de la presente divulgación que no forma parte de la invención reivindicada se refiere a un método para ejercitar un corazón de un paciente que tiene un LVAD. En diversos ejemplos de este aspecto, el método comprende reducir y/o modular la velocidad de la bomba del LVAD o apagar el LVAD; precargar el ventrículo izquierdo administrando NO inhalado al paciente durante al menos 5 minutos; interrumpir la administración de NO inhalado; y repetir la precarga y la interrupción para ejercitar el ventrículo izquierdo del corazón del paciente.

En algunos ejemplos de este aspecto, el NO inhalado se administra a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 5 minutos. Las concentraciones de NO inhalado ilustrativas incluyen aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 15 ppm, aproximadamente 20 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 30 ppm, aproximadamente 35 ppm, aproximadamente 40 ppm, aproximadamente 45 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 55 ppm, aproximadamente 60 ppm, aproximadamente 65 ppm, aproximadamente 70 ppm y aproximadamente 80 ppm. Los tiempos de administración de NO ilustrativos incluyen aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 35 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 55 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 3,5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas o aproximadamente 8 horas.

Como alternativa, la dosis de NO puede prescribirse basándose en el peso corporal ideal (IBW, por sus siglas en inglés) del paciente. Las dosis de NO ilustrativas pueden estar en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 µg/kg IBW/h, tal como aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140 o aproximadamente 150 µg/kg IBW/h.

La precarga del ventrículo izquierdo puede realizarse múltiples veces al día, tal como dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, seis veces al día, siete veces al día, ocho veces al día, nueve veces al día o diez veces al día. Como alternativa, la precarga puede realizarse una vez al día. Si la precarga se realiza múltiples veces al día, los procedimientos de precarga pueden agruparse juntos (por ejemplo, separados por varios minutos o un par de horas) o pueden distribuirse a lo largo del día. La precarga del ventrículo izquierdo también puede realizarse una vez por semana, dos días a la semana, tres días a la semana, cuatro días a la semana, cinco días a la semana, seis días a la semana o siete días a la semana. En ejemplos ilustrativos, el ventrículo izquierdo se precarga varias veces al día durante varios días a la semana, tal como de dos a cinco veces al día durante dos a cuatro días a la semana u otras combinaciones de los programas de precarga diarios y semanales anteriores.

Otro aspecto más de la presente divulgación que no forma parte de la invención reivindicada se refiere a un método para reducir el riesgo de eventos adversos durante el uso de LVAD. En diversos ejemplos de este aspecto, los eventos adversos están asociados a una pulsatilidad reducida provocada por el uso de LVAD y/o asociados a una función vascular mediada por NO alterada.

En diversos ejemplos de este aspecto, el método comprende administrar NO inhalado a un paciente con un LVAD de flujo continuo o semi pulsátil durante al menos 12 horas al día durante al menos 20 días.

Debido al hecho de que un paciente con un LVAD tenga una disfunción ventricular izquierda preexistente, puede ser importante asegurarse de que el LVAD esté funcionando correctamente antes de administrar el NO inhalado. En consecuencia, en algunos ejemplos el método comprende además confirmar que el LVAD está funcionando correctamente antes de administrar el NO inhalado.

En uno o más ejemplos el NO inhalado se administra después de que un paciente se haya desconectado de la

derivación cardiopulmonar (CPB).

El NO inhalado puede administrarse durante varios días a muchos meses o incluso más. Los tiempos de tratamiento ilustrativos incluyen 10 días, 15 días, 20 días, 25 días, 30 días, 35 días, 40 días, 45 días, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 año, 1,5 años o 2 años. En algunas realizaciones, al paciente se le administra NO inhalado indefinidamente.

En algunos ejemplos de este aspecto, el NO inhalado se administra a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 12 horas al día. Las concentraciones de NO inhalado ilustrativas incluyen aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 15 ppm, aproximadamente 20 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 30 ppm, aproximadamente 35 ppm, aproximadamente 40 ppm, aproximadamente 45 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 55 ppm, aproximadamente 60 ppm, aproximadamente 65 ppm, aproximadamente 70 ppm y aproximadamente 80 ppm. Los tiempos de administración de NO ilustrativos incluyen aproximadamente 12 horas al día, aproximadamente 14 horas al día, aproximadamente 16 horas al día, aproximadamente 18 horas al día, aproximadamente 20 horas al día, aproximadamente 22 horas al día o hasta 24 horas al día.

Como alternativa, la dosis de NO puede prescribirse basándose en el peso corporal ideal (IBW, por sus siglas en inglés) del paciente. Las dosis de NO ilustrativas pueden estar en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 µg/kg IBW/h, tal como aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140 o aproximadamente 150 µg/kg IBW/h.

En uno o más ejemplos el método comprende además monitorizar uno o más parámetros de salida del LVAD y/o uno o más parámetros hemodinámicos del paciente, comparar el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos con un intervalo predeterminado y ajustar la dosis de NO inhalado si el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos están fuera del intervalo predeterminado. En algunos ejemplos el método comprende además proporcionar una alerta si el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos están fuera del intervalo predeterminado. Tales alertas pueden incluir una alerta audible, una alerta visual, una alerta somatosensorial (por ejemplo, vibración) y/o una alerta de texto. La dosis de NO inhalada puede ajustarse automáticamente (por ejemplo, por el dispositivo de suministro de NO o un sistema de control en comunicación con el dispositivo de suministro de NO), o puede ajustarse manualmente por un médico u otro usuario.

Los ejemplos de parámetros de LVAD que pueden monitorizarse incluyen, pero no se limitan a, velocidad de la bomba (por ejemplo, rpm), flujo de la bomba (por ejemplo, l/min), índice de pulsatilidad, nivel de batería y estado de LVAD (por ejemplo, operativo, presencia o ausencia de advertencias).

Otro aspecto más que no forma parte de la invención reivindicada se refiere a un método para optimizar la dosis de NO inhalada que se usará junto con un LVAD, tal como un LVAD de flujo continuo o semipulsátil. En diversos ejemplos de este aspecto, el método comprende medir la función endotelial de un paciente que tiene un LVAD de flujo continuo o semipulsátil, administrar NO inhalado al paciente en una primera dosis, medir la función endotelial del paciente durante la administración de NO inhalado y ajustar la dosis de NO inhalado para optimizar la función endotelial. Puede usarse cualquier técnica apropiada para medir la función endotelial, incluyendo, pero no limitado a, dilatación mediada por flujo (FMD, por sus siglas en inglés) y/o índice hiperémico reactivo (RHI, por sus siglas en inglés). En uno o más ejemplos, ajustar la dosis de NO ayuda a optimizar la función endotelial y reduce el riesgo de eventos adversos asociados a la función vascular mediada por NO alterada.

En algunos ejemplos el método comprende además medir una o moléculas relacionadas con NO y/u otros biomarcadores de función endotelial en la sangre y/o plasma del paciente. Las moléculas relacionadas con NO ilustrativas incluyen sangre completa y nitrito de eritrocitos (NO_2^-), nitrato (NO_3^-) hemo-hemoglobina nitrosilada [Hb(FeII)NO] y hemoglobina nitrosilada con cisteína (también conocida como S-nitrosohemoglobina SNO-Hb), y proteínas plasmáticas nitrosiladas. Otros biomarcadores de función endotelial incluyen, pero no se limitan a, tonometría de amplitud de pulso (que mide la hinchazón postisquémica de la yema del dedo) y tonometría arterial periférica (usando ultrasonido para medir el tamaño de la arteria braquial después de que se libera un manguito de presión arterial).

La presente invención se refiere a un sistema para coordinar la operación del LVAD y el dispositivo de suministro de NO. Un sistema tal puede usarse en cualquiera de las indicaciones o métodos descritos en el presente documento. En diversas realizaciones de este aspecto, el sistema comprende un sistema de control en comunicación con el dispositivo de suministro de NO y/o el LVAD, en donde el sistema de control monitoriza uno o más parámetros del dispositivo de suministro de NO y/o uno o más parámetros del LVAD y proporciona una alerta si uno o más parámetros del dispositivo de suministro de NO y/o el LVAD están fuera de un intervalo predeterminado. El sistema también puede comprender el dispositivo de suministro de NO y/o el propio LVAD.

En una o más realizaciones, el sistema de control reduce la velocidad de la bomba del LVAD si hay un fallo del dispositivo de suministro de NO. El sistema de control también puede iniciar un procedimiento de discontinuación para el dispositivo de suministro de NO si hay un fallo del LVAD.

- 5 El sistema de control puede ser integral al dispositivo de suministro de NO, integral al LVAD o un componente de un módulo de control independiente.

Breve descripción de los dibujos

- 10 La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas.

La FIG. 1 ilustra un dispositivo de suministro de NO ilustrativo que puede usarse de acuerdo con una o más realizaciones de la invención

- 15 La FIG. 2 ilustra un dispositivo de suministro de NO ilustrativo que puede usarse de acuerdo con una o más realizaciones de la invención;

La FIG. 3 ilustra un dispositivo de suministro de NO ilustrativo en comunicación con un LVAD que puede usarse de acuerdo con una o más realizaciones de la invención;

- 20 La FIG. 4 ilustra una configuración de hardware ilustrativa que puede usarse de acuerdo con una o más realizaciones de la invención;

- 25 La FIG. 5 ilustra parámetros de entrada y salida ilustrativos que pueden usarse de acuerdo con una o más realizaciones de la invención;

La FIG. 6 ilustra un menú principal ilustrativo con selección de modo que puede usarse de acuerdo con una o más realizaciones de la invención;

- 30 La FIG. 7 ilustra un menú principal ilustrativo con ajustes de alarma que pueden usarse de acuerdo con una o más realizaciones de la invención;

La FIG. 8 ilustra un menú principal ilustrativo con ajustes de configuración que pueden usarse de acuerdo con una o más realizaciones de la invención;

- 35 La FIG. 9 ilustra un submenú ilustrativo para la evaluación de la probabilidad de resolución de la hipertensión pulmonar que puede usarse de acuerdo con una o más realizaciones de la invención;

- 40 La FIG. 10 ilustra un submenú ilustrativo para la optimización de los ajustes de LVAD que puede usarse de acuerdo con una o más realizaciones de la invención;

La FIG. 11 ilustra un submenú ilustrativo para reducir el riesgo de fallo ventricular derecho que puede usarse de acuerdo con una o más realizaciones de la invención;

- 45 La FIG. 12 ilustra un submenú ilustrativo para la evaluación de la función ventricular izquierda que puede usarse de acuerdo con una o más realizaciones de la invención;

La FIG. 13 ilustra un submenú ilustrativo para ejercicio cardíaco que puede usarse de acuerdo con una o más realizaciones de la invención; y

- 50 La FIG. 14 ilustra un submenú ilustrativo para la configuración del médico del sistema de control que puede usarse de acuerdo con una o más realizaciones de la invención.

Descripción detallada

- 55 Óxido nítrico para inhalación

INOMax® (óxido nítrico) para inhalación es un medicamento aprobado. La información de prescripción aprobada por la FDA para INOMax® con fecha de 2013 se adjunta como Apéndice 1 y, por lo tanto, forma parte de la presente divulgación. INOMax® es un vasodilatador pulmonar selectivo, que, junto con soporte ventilatorio u otros agentes apropiados, está indicado para el tratamiento de recién nacidos a término y casi a término (> 34 semanas de gestación) con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, donde mejora la oxigenación y reduce la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea. La dosis recomendada de INOMax® para la indicación aprobada es de 20 ppm, mantenido hasta 14 días o hasta que se haya resuelto la desaturación de oxígeno subyacente. La discontinuación debe producirse gradualmente. Las reacciones adversas según la etiqueta incluyen metahemoglobinemia y niveles de dióxido de nitrógeno, ambos de los cuales pueden ser

dependientes de la dosis.

El NO inhalado puede administrarse a través de un dispositivo de suministro de NO tal como los dispositivos de suministro INOmax DSIR®, INOmax® DS o INOvent®, cada uno de los cuales suministra concentraciones de NO determinadas por el operario junto con un ventilador o sistema de administración de gas respirable después de la dilución con oxígeno o una mezcla de oxígeno/aire. Otros dispositivos de suministro de NO y características de los dispositivos de suministro de NO se describen a continuación, incluyendo dispositivos de administración de NO que tienen características novedosas no presentes en los dispositivos de administración de NO actualmente disponibles.

La fuente de NO usada en cualquiera de los métodos y dispositivos actualmente divulgados puede ser un cilindro de gas comprimido que contiene NO, normalmente como una mezcla con un gas inerte tal como nitrógeno o helio. El gas que contiene NO puede generarse fabricando los gases por separado, mezclándolos en una proporción apropiada e introduciéndolos en un cilindro apropiado bajo presión. La mezcla puede producirse en dos etapas: primero diluir NO a granel con nitrógeno a una concentración de, por ejemplo, 5.000 ppm o 28.600 ppm en cilindros intermedios y después diluir esa mezcla aún más introduciendo la mezcla en los cilindros finales y llenándolos con más nitrógeno para producir una concentración de, por ejemplo, 100 ppm u 800 ppm en los cilindros finales. Se tiene cuidado de no introducir agua u oxígeno en los cilindros. Los cilindros pueden estar equipados con una válvula apropiada, enviarse al punto de uso y unirse a un dispositivo de suministro de NO para facilitar la inhalación del gas por parte del paciente.

En cambio la fuente de NO puede ser un dispositivo generador de NO que genera NO a partir de una fuente de nitrógeno adecuada, tal como aire (véase para referencia la Patente de EE.UU. N.º 5.396.882) o dióxido de nitrógeno (véase para referencia la Patente de EE.UU. N.º 7.560.076). La fuente de dióxido de nitrógeno puede ser, por ejemplo, un recipiente de gas de dióxido de nitrógeno comprimido o un recipiente de N₂O₄ (que, cuando se trata en condiciones apropiadas, emitirá dióxido de nitrógeno). La fabricación de una fuente de dióxido de nitrógeno puede incluir las etapas de comprimir gas de dióxido de nitrógeno en un recipiente adecuado o introducir N₂O₄ en forma líquida en un recipiente adecuado. El recipiente puede suministrarse en un dispositivo que incluye un filtro que contiene un agente reductor o antioxidante, tal como ácido ascórbico, que reduce el dióxido de nitrógeno para formar NO en la cabecera del paciente. En el punto de administración, un dispositivo de generación de NO de este tipo se conecta normalmente a un dispositivo de suministro de gas (tal como un ventilador) para facilitar la inhalación del gas de NO recién formado por el paciente.

Definiciones

Como se usa en el presente documento, la expresión "parámetro hemodinámico pulmonar" se refiere a cualquier parámetro usado para describir o evaluar el flujo sanguíneo a través del corazón y la vasculatura pulmonar. Los ejemplos de parámetros hemodinámicos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, presión arterial pulmonar media (mPAP), presión diastólica de la arteria pulmonar (dPAP) [también conocida como presión diastólica de la arteria pulmonar (PADP)], presión sistólica de la arteria pulmonar (sPAP) [también conocida como presión sistólica de la arteria pulmonar (PASP)], presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCWP) [también conocida como presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (PAWP)], presión auricular izquierda (LAP), gradiente transpulmonar (TPG), resistencia vascular pulmonar (PVR) y gasto cardíaco (CO).

Muchos de los parámetros hemodinámicos pulmonares descritos anteriormente están interrelacionados. Por ejemplo, PCWP se usa a menudo como una aproximación más conveniente, menos invasiva de LAP. Como otro ejemplo, PVR está relacionado con mPAP, PCWP y CO de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$PVR \propto (mPAP - PCWP)/CO$$

Como otro ejemplo más, TPG es la diferencia entre mPAP y PCWP como se muestra mediante la siguiente ecuación:

$$TPG = mPAP - PCWP$$

Como un ejemplo adicional, mPAP está relacionado con dPAP y sPAP de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$mPAP = (2/3)dPAP + (1/3)sPAP$$

En algunas realizaciones, los parámetros hemodinámicos pulmonares se miden directamente, tal como durante un cateterismo cardíaco derecho. En otras realizaciones, los parámetros hemodinámicos pulmonares se estiman y/o se evalúan a través de otras técnicas tales como formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) o ecocardiografía.

La expresión "resolución de la hipertensión pulmonar (PH)" o variaciones de la misma se refiere a una disminución en la PH por debajo de un umbral clínicamente relevante. Un ejemplo de resolución de PH es cuando la mPAP de un paciente disminuye por debajo de un umbral de 25 mmHg. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia ventricular derecha grave, el ventrículo puede ser tan débil que no puede generar suficiente fuerza para elevar la sPAP de modo que la mPAP sea de al menos 25 mmHg. En tales pacientes, PH y la resolución de la misma pueden evaluarse

analizando la diferencia entre dPAP y PCWP.

Insuficiencia ventricular derecha en pacientes implantados con LVAD

Como se ha descrito anteriormente, la insuficiencia ventricular derecha es un problema común después de la implantación de un LVAD. La insuficiencia cardíaca derecha posterior al LVAD está relacionada principalmente con los efectos dinámicos del propio LVAD y/o la enfermedad ventricular derecha subyacente, ya que la insuficiencia cardíaca derecha posoperatoria se produce solo en una pequeña proporción de trasplantes cardíacos ortotópicos cuando se realizan en una población similar.

La insuficiencia ventricular derecha posterior a LVAD puede definirse fisiopatológicamente como la incapacidad del ventrículo derecho para mantener una carga adecuada del ventrículo izquierdo asistido por LVAD a pesar de una precarga adecuada del ventrículo derecho, o hacerlo solo a expensas de una presión venosa central significativamente elevada. La insuficiencia cardíaca derecha posterior a LVAD generalmente se define operativamente como la necesidad de implantación de un dispositivo de asistencia ventricular derecha (RVAD, por sus siglas en inglés), o la necesidad de reinstitución de NO inhalado durante más de 48 horas, o la necesidad de terapia farmacológica inotrópica durante más de 14 días. Estudios retrospectivos recientes han implicado, cada uno, diversos parámetros clínicos y hemodinámicos previos a la implantación diferentes como predictivos de insuficiencia cardíaca derecha posterior a LVAD con poco consenso en cuanto a los factores más informativos o más predictivos; por lo tanto, la comprensión completa y la predicción precisa de la insuficiencia cardíaca derecha posterior a la implantación siguen siendo clínicamente problemáticas y controvertidas mecanicistamente. Los factores predictivos putativos han variado desde medidas demográficas, clínicas y de laboratorio no específicas de la carga de enfermedad general o "fragilidad" del paciente, a las medidas hemodinámicas y ecocardiográficas convencionales del ventrículo izquierdo, el ventrículo derecho y el estado vascular pulmonar, a parámetros de formación de imágenes funcionales muy específicos y especializados del ventrículo derecho. La fisiopatología de la insuficiencia ventricular derecha después del implante de LVAD parece ser multifactorial e incluye disfunción ventricular derecha preoperatoria e hipertensión pulmonar (PH), isquemia ventricular derecha, fluctuaciones perioperatorias en la resistencia vascular pulmonar (PVR) en el contexto de derivación cardiopulmonar (CPB), precarga ventricular derecha excesiva y equilibrio interventricular alterado, aunque la importancia relativa de cada uno de estos factores se debate fuertemente. Los procedimientos perioperatorios superpuestos y/o complicaciones de los mismos, tales como daño mecánico y/o isquémico intraoperatorio en el ventrículo derecho y hemorragia intraoperatoria que requiere una gran cantidad de líquido, reanimación con coloides o productos sanguíneos, también se han invocado como factores predisponentes o exacerbantes agudos para la insuficiencia cardíaca derecha perioperatoria asociada con la implantación de LVAD. Es importante destacar que, los efectos directos e indirectos del propio LVAD sobre la anatomía y la función del ventrículo izquierdo también están implicados como causantes o contribuyentes a la disfunción ventricular derecha posterior a la implantación y a la insuficiencia cardíaca derecha, a pesar de la optimización de los ajustes de LVAD y el soporte farmacológico.

Interacciones entre los ventrículos izquierdo y derecho en la insuficiencia cardíaca congestiva

En el corazón sano, se estima que el ventrículo izquierdo contribuye con el 80 % del flujo contráctil y hasta dos tercios de la presión contráctil generada por el ventrículo derecho a través de un proceso denominado interacción ventricular sistólica mecánica (SVI, por sus siglas en inglés). Las interacciones fisiopatológicas entre el ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho en la CHF son bastante complejas. El ventrículo derecho puede dañarse directamente por el proceso de enfermedad subyacente que afecta al ventrículo izquierdo en la CHF. Más comúnmente, la insuficiencia ventricular derecha en la CHF resulta del aumento de la poscarga ventricular derecha debido a la congestión vascular pulmonar crónica y la PH como consecuencia de la disfunción ventricular izquierda primaria. Adicionalmente, la dilatación del ventrículo izquierdo en la CHF realinea la anatomía de la musculatura del septo interventricular a una orientación transversal menos eficiente, deteriorando aún más la SVI y, por lo tanto, la contractilidad ventricular derecha general. Cuando se combina con el aumento de la poscarga del ventrículo derecho, la SVI disfuncional desencadena un círculo vicioso de disfunción ventricular derecha progresiva e insuficiencia ventricular derecha. Recíprocamente, a medida que el ventrículo derecho defectuoso se dilata, se entromete e interfiere con el llenado de relajación (diastólico) del ventrículo izquierdo (denominado interacción ventricular diastólica [DVI, por sus siglas en inglés]), exacerbando aún más la congestión vascular pulmonar y PH, creando un círculo vicioso adicional superpuesto por insuficiencia ventricular izquierda progresiva e insuficiencia ventricular derecha. Una forma adicional de interacción interventricular remota se produce a nivel de la circulación periférica, en donde el volumen sanguíneo sistémico central aumentado y la presión venosa central en la CHF aumentan la precarga ventricular derecha y el llenado ventricular derecho aumentando aún más la intrusión del tabique interventricular en el ventrículo izquierdo y empeorando de esta manera adicionalmente DVI. Por último, se produce un nivel adicional de interacción interventricular a nivel de la circulación pulmonar, donde la elevación crónica de las presiones venosa y capilar pulmonar provoca una remodelación vascular pulmonar que, con el tiempo, crea un aumento estructuralmente mediado relativamente fijo en PVR, empeorando aún más la PH y la poscarga ventricular derecha (definida como hipertensión pulmonar del grupo 2 de la Organización Mundial de la Salud [OMS] secundaria a enfermedad cardíaca izquierda).

PH del grupo 2 de la Organización Mundial de la Salud secundaria a cardiopatía izquierda

Hasta tres cuartas partes de los pacientes con CHF en etapa terminal muestran algún grado de PH y disfunción ventricular derecha, y de un tercio a la mitad tienen PH de moderada a grave o "fija" que no responde a la provocación con vasodilatadores o inótrópicos. El desafío farmacológico generalmente ha incluido alguna combinación de inotrópicos (dobutamina, dopamina, milnirona), vasodilatadores inespecíficos (nitroglicerina, nitroprusiato de sodio [SNP]) y/o vasodilatadores pulmonares parcial o completamente selectivos (prostaciclina, análogos de prostaciclina, prostaglandina E₁, sildenafil, NO inhalado) administrados antes o después de la implantación del LVAD o del trasplante cardíaco ortotópico. El ventrículo izquierdo que falla crónicamente aumenta la presión venosa pulmonar y auricular izquierda lo que aumenta la presión de la arteria pulmonar (PAP) y la poscarga del ventrículo derecho. Con estrés crónico, la vasculatura pulmonar se remodela, dando como resultado PVR aumentada que aumenta aún más la PAP desproporcionada al aumento de la presión venosa pulmonar que conduce a un aumento en el gradiente de presión transpulmonar (TPG) en aproximadamente un tercio o más de los pacientes con CHF avanzada. Sin embargo, el grado en que este aumento de PVR y TPG está mediado por la vasoconstricción pulmonar compensatoria tónica (y, por lo tanto, agudamente reversible) frente a la remodelación vascular estructural relativamente fija, y el grado en el que cada uno de estos componentes es finalmente reversible en la CHF avanzada es a menudo difícil de predecir basándose en métodos previamente conocidos. Como el intermediario clave entre la salida ventricular derecha y la precarga ventricular izquierda, el estado dinámico de la vasculatura pulmonar en pacientes con CHF crónica antes, durante y después de la colocación del LVAD es altamente complejo y de importancia crítica para el resultado clínico. La PH que no responde a la terapia farmacológica se ha asociado con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca derecha y un mal pronóstico general después del trasplante cardíaco ortotópico, y se considera que es una contraindicación para ese procedimiento. Por el contrario, el poder predictivo de los atributos hemodinámicos preoperatorios de la PH para el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha posterior al LVAD es complejo. De hecho, se ha informado que tanto la PAP previa a la implantación baja (quizás indicativa de una contractilidad ventricular derecha deficiente) como la PVR previa a la implantación alta son predictivas del desarrollo posterior de insuficiencia cardíaca derecha posterior a LVAD. La presencia de PH fija en la insuficiencia cardíaca congestiva en etapa terminal ahora se considera una indicación para la terapia con LVAD frente a una contraindicación para el trasplante de corazón, basándose en parte en la observación consistente de que la descarga crónica del ventrículo izquierdo por un LVAD que funciona bien a lo largo del tiempo revierte la PH del Grupo 2 "fija" en pacientes con CHF en los que la PH no había respondido de otra manera a la intervención farmacológica antes de la implantación del LVAD, haciendo así que estos pacientes sean elegibles para un trasplante de corazón. La mejora máxima en el estado de PH parece alcanzarse en los primeros 6 meses de soporte de LVAD y permanece estable en lo sucesivo. Por lo tanto, aunque la población de CHF en etapa terminal tratada con LVAD probablemente se enriquecerá preferentemente en pacientes con PH del Grupo 2 de la OMS dirigida al puente al trasplante, la terapia de destino o incluso el puente a la recuperación, la importancia de evitar eventos adversos relacionados con LVAD, que se asocian a un peor pronóstico posterior al trasplante cardíaco, se ha enfatizado recientemente.

Interacciones interventriculares e insuficiencia cardíaca derecha después del implante de LVAD

Aunque los efectos beneficiosos de los LVAD de flujo continuo sobre la supervivencia y la calidad de vida, así como la PH del Grupo 2 de la OMS, se han documentado bien, los efectos directos e indirectos de estos dispositivos sobre la función ventricular derecha solo se han evaluado en detalle recientemente. Los mismos SVI y DVI operativos en CHF no soportada por LVAD también pueden desempeñar un papel clínico y terapéuticamente importante en la insuficiencia cardíaca derecha posterior a LVAD. El LVAD implantado aumenta activamente el flujo de salida del ventrículo izquierdo que descomprime el ventrículo izquierdo, disminuyendo de esta manera la congestión vascular pulmonar y reduciendo la poscarga ventricular derecha; sin embargo, el mismo flujo de salida de LVAD aumentado aumenta la precarga ventricular derecha que puede abrumar la capacidad funcional del ventrículo derecho previamente estresado y/o dañado. La descompresión del ventrículo izquierdo también restablece SVI y DVI. El tratamiento actual con LVAD hemodinámico postoperatorio se dirige principalmente a la restauración de la perfusión sistémica normal de órgano terminal periférico (por ejemplo, renal y hepático) (medida por CI) para permitir la retirada gradual de agentes inotrópicos y diuréticos. La terapia de fluidos generalmente está dirigida a mantener una velocidad de bomba inicial >2 litros/min con una presión de llenado auricular derecho <20 mm Hg. Después del alta hospitalaria, los atributos de congestión vascular pulmonar y PH y la necesidad de soporte farmacológico inotrópico generalmente disminuyen a medida que las medidas de perfusión de órgano terminal periférico gradualmente mejoran progresivamente durante un período de días a semanas. A pesar de las reducciones iniciales en la congestión vascular pulmonar, PH y poscarga ventricular derecha excesiva (que juntas deberían mejorar la función ventricular derecha), la disfunción ventricular derecha evaluada por ecocardiograma transtorácico puede permanecer afectada hasta 3 meses después de la implantación exitosa de LVAD (aunque se ha informado una mejoría más rápida en pacientes con LVAD estables que no requieren soporte inotrópico). El ventrículo derecho aún debilitado puede ser incapaz de acomodar el flujo hacia delante aumentado generado por la salida ventricular izquierda asistida por LVAD, lo que representa un riesgo continuo de insuficiencia cardíaca derecha. La elevación asociada de la presión arterial derecha un mes después de la implantación del LVAD está relacionada con una tolerancia al ejercicio deteriorada según se evalúa de manera confiable por la distancia recorrida en seis minutos (6MWD) y es predictiva de un mayor riesgo de mortalidad. La disfunción ventricular derecha persistente posterior al LVAD puede reflejar una capacidad intrínseca disminuida del ventrículo derecho para someterse a la autorreparación y/o el hecho de que los ajustes hemodinámicos terapéuticos priorizan la circulación sistémica dejando el ventrículo derecho aún debilitado expuesto a tensiones hemodinámicas no optimizadas.

Manejo y ajuste postoperatorio de los LVAD

Tanto el ventrículo derecho intrínseco como el LVAD implantado son dependientes de la precarga y sensibles a la poscarga, y una precarga adecuada, pero no excesiva, del ventrículo derecho es importante para mantener un llenado adecuado del ventrículo izquierdo/LVAD sin una sobrecarga de volumen ventricular derecho excesiva en el periodo postoperatorio inmediato. Los flujos de LVAD deben mantenerse lo suficientemente bajos para evitar la sobrecarga de volumen del ventrículo derecho pero lo suficientemente altos como para mantener una perfusión adecuada del órgano terminal. Los inotrópicos, por ejemplo, milrinona, dobutamina y epinefrina, usados para retirar de CPB a menudo se continúan durante días después de la implantación. Nitroglicerina, SNP, nesiritida y sildenafil se han usado para reducir. El NO inhalado y la prostaciclina también se han usado para reducir PVR con el fin de hacerlo sin comprometer la perfusión sistémica. Sin embargo, dependiendo del ajuste de la velocidad de rotación del LVAD de flujo continuo, el flujo de salida del ventrículo derecho a través de la circulación pulmonar puede ser inadecuado para llenar de manera fiable el ventrículo izquierdo, dando como resultado el desarrollo de presión negativa en el ventrículo izquierdo. Esta presión negativa del ventrículo izquierdo no solo compromete la función del LVAD, sino que también atrae el tabique interventricular hacia la izquierda, interrumpiendo SVI y eliminando esencialmente cualquier contribución septal a la contractilidad del corazón derecho, reduciendo aún más el flujo de salida del ventrículo derecho. Esta aparición puede precipitar una disfunción ventricular derecha grave y una insuficiencia ventricular derecha clínica manifiesta, lo que puede disminuir la precarga del LVAD, lo que perjudica aún más su función, lo que provoca un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. En el entorno intraoperatorio durante la implantación del LVAD, la ecocardiografía transesofágica (TEE, por sus siglas en inglés) monitoriza continuamente la posición del tabique interventricular durante el ajuste del LVAD y la desconexión de CPB; esto es particularmente importante para monitorizar y gestionar los efectos agudos de la retirada de CPB en el estado dinámico de la vasculatura pulmonar, que puede producir PH intraoperatoria o perioperatoria aguda grave. Se sospecha insuficiencia ventricular derecha postoperatoria subaguda secundaria a desviación y disfunción del tabique interventricular cuando la ecocardiografía transtorácica (ETT) revela un ventrículo derecho dilatado acompañado de un ventrículo izquierdo pequeño y una válvula aórtica que permanece cerrada debido a una presión ventricular izquierda negativa. Durante la hospitalización postoperatoria, con un promedio de 6 días de UCI y 20 de hospitalización en total, la evaluación periódica por TTE de la desviación del tabique interventricular predice la insuficiencia ventricular derecha y guía el ajuste de la velocidad de rotación del LVAD para minimizar la desviación del tabique interventricular hacia la izquierda y el consiguiente riesgo de disfunción ventricular derecha e insuficiencia ventricular derecha. Por ejemplo, puede usarse un "estudio de velocidad rampante" bajo monitorización de TTE para ajustar la velocidad de la bomba óptima teniendo en cuenta los cambios en las dimensiones ventriculares, el desplazamiento de los tabiques interauricular e interventricular y la frecuencia de apertura de la válvula aórtica, así como evidencia de precarga ventricular izquierda inadecuada y disfunción ventricular derecha. Esta optimización dirigida por TTE puede ser especialmente importante en pacientes con mala 6MWD. La reducción de la velocidad del LVAD para optimizar la función ventricular derecha y/o controlar la insuficiencia ventricular derecha posterior al LVAD puede requerir la reintroducción temporal de soporte farmacológico inotrópico y/o vasodilatadores intravenosos para mantener una perfusión sistémica adecuada del órgano terminal. A pesar de estas medidas intensivas, la insuficiencia ventricular derecha sigue siendo una de las principales causas de mortalidad temprana después de la implantación incluso de los LVAD de flujo continuo más modernos. Adicionalmente, los enfoques actuales para optimizar LVAD, la hemodinámica arterial derecha y ventricular derecha con soporte inotrópico y/o vasodilatadores intravenosos convencionales están limitados por el hecho de que estos agentes pueden inducir arritmias y/o hipotensión sistémica, aumentar la demanda de oxígeno y empeorar la oxigenación debido al desajuste de ventilación-perfusión pulmonar, dejando un amplio espacio para nuevos enfoques que optimizarían la función del LVAD y reducirían el riesgo de insuficiencia ventricular derecha al tiempo que evitarían estos efectos secundarios farmacológicos graves. Adicionalmente, pueden ser necesarios otros enfoques terapéuticos para permitir que el flujo de salida del ventrículo derecho a través de la circulación pulmonar mantenga una precarga ventricular izquierda suficiente para llenar adecuadamente el ventrículo izquierdo asistido por LVAD en ajustes de LVAD suficientes para mantener una perfusión adecuada del órgano terminal durante el período crítico posterior a la implantación.

Vasodilatadores pulmonares en el manejo de pacientes con dispositivos de asistencia ventricular izquierda

La prueba de vasorreactividad pulmonar aguda (AVT, por sus siglas en inglés) mediante cateterismo cardíaco derecho con vasodilatadores pulmonares selectivos tales como NO inhalado se realiza de manera rutinaria en otras formas de PH tales como la hipertensión arterial pulmonar (PAH, o hipertensión pulmonar del grupo 1 de la OMS). La AVT con NO inhalado solo se realiza en raras ocasiones y con cautela en pacientes con CHF sin soporte de LVAD antes del trasplante cardíaco, debido a que la reducción altamente selectiva aguda en la PVR y la poscarga del ventrículo derecho puede sobrecargar el ventrículo izquierdo defectuoso aumentando de esta manera la presión venosa pulmonar y arterial derecha, potencialmente precipitando el edema pulmonar agudo. En cambio, la PH "fija" frente a la "reversible" en la CHF avanzada generalmente se interroga por la respuesta hemodinámica o la falta de la misma a combinaciones de vasodilatadores no pulmonares específicos administrados sistémicamente, tales como SNP, nitroglicerina o adenosina y agentes inotrópicos administrados de forma aguda, o en algunos estudios, durante más de 72 horas. En ocasiones, la infusión aguda o más prolongada de las dosis más altas toleradas (es decir, sin hipotensión sistémica u otros efectos secundarios sistémicos) de prostaciclina y prostaglandina E₁ junto con inotrópicos o vasodilatadores no específicos se han usado para la reversibilidad de la PH en este contexto. Los prostanoídes inhalados o intravenosos pueden considerarse actualmente preferibles al NO inhalado en pacientes con CHF no asistidos por LVAD en algunas, pero no en todas, las geografías a pesar de las disminuciones significativas en la

resistencia vascular sistémica (SVR) y la clara demostración de que la terapia intravenosa crónica con prostaciclina aumenta la mortalidad en pacientes con CHF en etapa terminal.

Debido a que se recomienda extubación temprana, retirada de las líneas de monitorización y ambulación, TTE se convierte en una herramienta principal para ayudar en la regulación de los ajustes de LVAD y la terapia farmacológica y de fluidos hemodinámicos en el entorno post-implante post-agudo. El manejo se complica por el hecho de que el ventrículo derecho y tanto la circulación pulmonar como la sistémica están experimentando simultáneamente interacciones y adaptaciones dinámicas complejas al LVAD de nuevo funcionamiento y el hecho de que la mayoría de los fármacos vasoactivos afectan a ambos sistemas circulatorios simultáneamente, por ejemplo, SNP dilata los vasos de resistencia tanto sistémicos como pulmonares. La alta selectividad pulmonar y la vida media muy corta del NO inhalado son atributos ideales para clasificar, gestionar y optimizar el estado vascular pulmonar en pacientes con CHF con soporte de LVAD, y optimizar el rendimiento de LVAD en este entorno. En el período postoperatorio, una vez que los efectos agudos de la PH inducida por CPB han disminuido y el paciente se ha estabilizado en un régimen hemodinámico, AVT con NO inhalado bajo guía ecocardiográfica y/o de cateterismo cardíaco derecho podría usarse para determinar si el NO inhalado debe continuarse para ajustar la precarga ventricular izquierda para optimizar el rendimiento de SVI y LVAD y reducir el riesgo de disfunción ventricular derecha aguda perioperatoria y posoperatoria e insuficiencia ventricular derecha. Específicamente, las dosis de NO inhalado se valorarían frente al rendimiento del ventrículo derecho incluyendo las medidas de velocidad de rotación, potencia y flujo de SVI y de LVAD, hasta que se logre la combinación correcta para normalizar/optimizar la función ventricular derecha, SVI, gasto cardíaco, pulsatilidad y otros parámetros hemodinámicos. En aquellos pacientes en los que el CI o el LVAD o el rendimiento del ventrículo derecho parecen beneficiarse, el NO inhalado continuaría durante la reducción gradual de los vasodilatadores sistémicos inotrópicos y/o intravenosos. Estos parámetros se volverían a monitorizar a continuación con evaluación ecocardiográfica para mantener ajustes óptimos durante el período de recuperación postaguda. Se anticiparía que la provisión de reducción de poscarga ventricular derecha crítica y mejora de precarga ventricular izquierda durante este período permitiría un mayor CI con menos potencia de LVAD, mejorar el índice de pulso, mejorar la perfusión periférica y la tolerancia al ejercicio, y acelerar y mejorar la rehabilitación cardíaca temprana, así como reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca derecha. Adicionalmente, la respuesta post-aguda al NO inhalado podría ser altamente predictiva de la probabilidad de resolución máxima posterior de la PH residual durante 6 meses como resultado de la CHF crónica, particularmente en aquellos pacientes cuya PH puede haberse caracterizado preoperatoriamente como "fija" por falta de respuesta a la combinación de agentes inotrópicos y vasodilatadores sistémicos, ya que la eficacia de estos agentes a menudo está limitada por la tolerabilidad. Por lo tanto, el NO inhalado podría representar un nuevo paradigma en el manejo óptimo de pacientes con LVAD funcionales a lo largo de los días, semanas y meses después de la implantación.

Nuevas indicaciones relacionadas con el uso de NO inhalado con LVAD

En vista de lo anterior, los aspectos de la presente divulgación proporcionan la utilización de NO inhalado como terapia adyuvante después de la implantación de LVAD. La terapia de NO inhalado puede comenzar antes de la implantación antes de la operación o intraoperación antes de, durante o directamente después de la implantación; dicha terapia de NO inhalado puede continuarse más allá del período de tiempo en el que se requiere clínicamente para contrarrestar con éxito la PH aguda y temporal que se produce como consecuencia directa del propio procedimiento de CPB. Como alternativa, el NO inhalado podría instituirse (o reinstituirse) después de la discontinuación exitosa de CPB y la consecuencia directa de la misma.

En diversos aspectos de la presente divulgación el NO inhalado se utilizaría, por lo tanto, para una o más aplicaciones novedosas para predecir y prevenir el desarrollo de insuficiencia ventricular derecha después de la discontinuación exitosa de CPB en receptores de LVAD. Como se ha analizado anteriormente, la insuficiencia ventricular derecha después de la institución del soporte de LVAD puede ser consecuencia del desarrollo o la persistencia de PH, deterioro adicional de la contractilidad ventricular derecha secundaria a alteraciones en SVI y DVI u otras interacciones ventriculares entre el VD y el ventrículo izquierdo "descargado", o deterioro intrínseco adicional de la contractilidad ventricular derecha dada la susceptibilidad conocida del ventrículo derecho a la lesión de preservación miocárdica durante CPB. La diferenciación entre estas causas contribuyentes es importante ya que se gestionarían de manera diferente.

Un aspecto de la presente divulgación que no es parte de la invención reivindicada proporciona un método para predecir qué pacientes de LVAD post-implantación con PH es probable que resuelvan su PH con descarga de VI continuada por un LVAD funcional. Aquellos pacientes que muestren una reducción aguda significativa en TPG y/o mPAP y/o PVR y/u otras medidas tales como la diferencia entre dPAP y PCWP con NO inhalado serían los más propensos a resolver su aumento de TPG y/o mPAP y/o PVR después del tratamiento con LVAD, por ejemplo, después de varios meses de tratamiento con LVAD.

Cuando se realiza una prueba de vasorreactividad aguda (AVT) antes de la implantación del LVAD, la PAP es una combinación de resistencia vascular pulmonar aumentada y presión poscapilar elevada medida como PCWP o presión arterial derecha (RAP). El efecto de PCWP y RAP se eliminaría una vez que el LVAD esté en su lugar, haciendo que los resultados de AVT estén más claramente relacionados con la resistencia vascular pulmonar, no confundidos por el aumento de PCWP y RAP. En consecuencia, este aspecto de la presente invención proporciona una herramienta

predictiva mejorada realizando el AVT después de la implantación de LVAD.

En diversos ejemplos de este aspecto, el método comprende medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares de un paciente con un LVAD para obtener un primer valor hemodinámico pulmonar; después de obtener el primer valor hemodinámico pulmonar, administrar NO inhalado al paciente con el LVAD; y medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares del paciente durante o después de la administración de NO inhalado para obtener un segundo valor hemodinámico pulmonar. Una mejora significativa en el parámetro hemodinámico pulmonar desde el primer valor hemodinámico pulmonar hasta el segundo valor hemodinámico pulmonar, por ejemplo, una disminución de al menos 10 mm Hg y/o al menos el 20 % puede indicar que es probable que el paciente resuelva la hipertensión pulmonar después del uso continuado del LVAD.

En algunos ejemplos de este aspecto, el NO inhalado se administra a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 10 minutos. Las concentraciones de NO inhalado ilustrativas incluyen aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 15 ppm, aproximadamente 20 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 30 ppm, aproximadamente 35 ppm, aproximadamente 40 ppm, aproximadamente 45 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 55 ppm, aproximadamente 60 ppm, aproximadamente 65 ppm, aproximadamente 70 ppm y aproximadamente 80 ppm. Los tiempos de administración de NO ilustrativos incluyen aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 35 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 55 minutos y aproximadamente 60 minutos.

Los parámetros hemodinámicos pulmonares ilustrativos incluyen presión arterial pulmonar media (mPAP), gradiente transpulmonar (TPG) y resistencia vascular pulmonar (PVR). El uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares pueden medirse mediante cualquier procedimiento apropiado, tal como realizando un cateterismo cardíaco derecho.

También pueden usarse otros métodos conocidos para realizar pruebas de vasorreactividad aguda (AVT) con NO inhalado además de o como una alternativa a los métodos descritos anteriormente con respecto a este aspecto de la invención, siempre que tal AVT se realice después de la implantación de LVAD.

En uno o más ejemplos de este aspecto, el método comprende además colocar al paciente en una lista de trasplante de corazón si la disminución en el parámetro hemodinámico pulmonar desde el primer valor hemodinámico pulmonar hasta el segundo valor hemodinámico pulmonar es al menos 10 mm Hg y/o al menos el 20 %. En algunos ejemplos el método comprende además explantar el LVAD e implantar un corazón de donante en el paciente.

Como alternativa a los umbrales anteriores de 10 mm Hg y/o 20 %, otras disminuciones significativas en el parámetro hemodinámico pulmonar pueden ser de al menos 5 mm Hg, al menos 6 mm Hg, al menos 7 mm Hg, al menos 8 mm Hg, al menos 9 mm Hg, al menos 15 mm Hg, al menos 20 mm Hg o al menos 25 mm Hg y/o al menos el 5 %, al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 % o al menos el 50 %.

Otro aspecto de la presente divulgación que no forma parte de la invención reivindicada proporciona un método para usar la administración de NO inhalado durante el ajuste y establecimiento de los parámetros de LVAD y la farmacoterapia hemodinámica y la terapia de reemplazo de fluidos una vez que los efectos agudos de la CPB anterior en la hemodinámica pulmonar han transcurrido.

Una metodología actual para establecer un LVAD implica establecer la frecuencia de revoluciones/min (rpm) de un LVAD (tal como un LVAD HeartMate II (HMII)) para proporcionar un gasto cardíaco adecuado y lograr una descompresión ventricular izquierda óptima, mientras se mantiene un índice de pulsatilidad (definido como el caudal de LVAD máximo menos el caudal de LVAD mínimo dividido por el caudal de LVAD promedio) de 3,5 a 4. Aunque los dispositivos LVAD de "flujo continuo" modernos no tienen válvulas que se abran y cierren para generar un flujo pulsátil, el caudal a través de estos dispositivos en cualquier configuración del dispositivo varía dependiendo del gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta, de tal manera que la presión sistólica aumentada con cada contracción del ventrículo izquierdo aumenta transitoriamente el flujo a través del LVAD creando alguna variación pulsátil en el flujo sanguíneo. Además, la velocidad de frecuencia fija de un LVAD de flujo continuo generalmente se ajusta para maximizar la descompresión ventricular izquierda y mejorar el gasto cardíaco, al mismo tiempo que permite una relación de apertura de la válvula aórtica mínima de 1:3 (es decir, la presión sistólica del ventrículo izquierdo alcanza una presión suficientemente alta en relación con la presión aórtica para permitir la apertura de la válvula aórtica una vez cada tres sístoles a pesar de la salida continua de sangre a través del LVAD).

Otra metodología actual para establecer un LVAD implica optimizar la velocidad de rpm, tanto hemodinámica como ecocardiográficamente, en el momento de la colocación del LVAD, antes de que el paciente sea dado de alta del hospital (es decir, después de la admisión para la colocación de LVAD) y si los eventos clínicos tales como nuevos síntomas o eventos de succión justificaron un ajuste adicional. Sin embargo, estas evaluaciones hemodinámicas y ecocardiográficas usadas para ajustar la configuración de LVAD son estáticas en el sentido de que se realizan en la precarga ventricular izquierda exhibida por el paciente en el momento y la condición en la que se realiza la prueba

(generalmente en reposo).

El uso de NO inhalado durante parte del procedimiento de prueba para relajar al máximo los vasos pulmonares y reducir la PVR proporcionaría información sobre la precarga ventricular izquierda máxima que el ventrículo derecho es capaz de generar sin restricciones por vasoconstricción pulmonar agudamente reversible. Tal evaluación dinámica (en lugar de estática) proporcionaría información adicional para optimizar cualquier grupo particular de ajustes del LVAD para producir los parámetros de salida cardíaca y pulsatilidad deseados mientras se evita la generación de succión ventricular izquierda según se determina por TTE simultánea. El uso novedoso de NO inhalado como complemento para ajustar los parámetros del LVAD debería mejorar la eficiencia y la seguridad del funcionamiento de los LVAD, lo que debería dar como resultado gasto cardíaco, índices de pulsatilidad y tolerancia al ejercicio mejorados, y reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca derecha.

Como los métodos anteriores simplemente entienden la medida en que los ajustes y lecturas del LVAD y del ventrículo derecho reflejan el nivel actual de PH sin diseccionar la PH en fija frente a reversible mediante pruebas dinámicas, estos métodos limitan el intervalo de opciones dentro de las cuales la función de LVAD tendría que operar de manera eficiente durante el período de recuperación posterior a la implantación de LVAD. En consecuencia, el ajuste más efectivo y preciso en los parámetros de LVAD proporcionado por este aspecto de la invención puede dar como resultado eficiencia de LVAD, gasto cardíaco, perfusión de órgano terminal y tolerancia al ejercicio mejorados, y la reevaluación con este paradigma y el restablecimiento periódico de los parámetros de LVAD pueden acelerar la recuperación completa.

En consecuencia, este aspecto de la presente divulgación que no forma parte de la invención reivindicada se refiere a un método para optimizar los ajustes de un LVAD utilizando NO inhalado. En diversos ejemplos de este aspecto, el método comprende administrar NO inhalado a un paciente que tiene un LVAD; realizar un ecocardiograma o una evaluación de formación de imágenes cardíaca o hemodinámica funcional similar en el paciente durante la administración de NO inhalado; y ajustar o establecer uno o más parámetros del LVAD durante el ecocardiograma y durante la administración de NO inhalado. En uno o más ejemplos, ajustar o establecer los parámetros de LVAD durante la administración de NO ayuda a optimizar el gasto cardíaco, la perfusión de órgano terminal, la eficiencia del LVAD y/o la tolerancia al ejercicio.

En uno o más ejemplos de este aspecto, ajustar o configurar uno o más parámetros del LVAD comprende uno o más de (i) determinar un ajuste de velocidad de bomba baja para el LVAD basándose en la velocidad de bomba mínima necesaria para que la válvula aórtica del paciente se abra con cada latido del corazón o (ii) determinar un ajuste de alta velocidad para el LVAD basado, por ejemplo, en la velocidad de la bomba a la que se aplanan los tabiques del corazón del paciente.

En algunos ejemplos de este aspecto, el NO inhalado se administra a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 10 minutos. Las concentraciones de NO inhalado ilustrativas incluyen aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 15 ppm, aproximadamente 20 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 30 ppm, aproximadamente 35 ppm, aproximadamente 40 ppm, aproximadamente 45 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 55 ppm, aproximadamente 60 ppm, aproximadamente 65 ppm, aproximadamente 70 ppm y aproximadamente 80 ppm. Los tiempos de administración de NO ilustrativos incluyen aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 35 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 55 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2,5 horas y aproximadamente 3 horas.

En algunos ejemplos, los ajustes de LVAD se cambian a lo largo de una serie de ajustes incrementales. Por ejemplo, la velocidad de la bomba de LVAD puede ajustarse hacia arriba en dos o más etapas. Una o más o todas estas etapas pueden realizarse durante la administración de NO inhalado como se describe en el presente documento.

Otro aspecto de la presente divulgación que no es parte de la invención reivindicada proporciona el uso a largo plazo de NO inhalado después de la implantación de LVAD. En uno o más ejemplos de este aspecto, si AVT predice favorablemente que la PH se resolverá después del uso continuado del LVAD, y/o si los ajustes y la lectura y/o TTE indican una función de LVAD más eficaz y un estado hemodinámico bajo exposición de NO inhalado, entonces el médico tratante puede desear continuar administrando NO inhalado al paciente continuamente durante todo o parte del período de convalecencia. En diversos ejemplos el NO inhalado se administraría al paciente durante todo o parte del día durante un período de días, semanas o meses para mantener la función de LVAD favorable y/o el estado hemodinámico. Las pruebas periódicas pueden realizarse como se ha descrito anteriormente tanto con como sin inhalar NO durante un corto período de tiempo, de tal manera que cuando se había producido una recuperación suficiente para que el NO inhalado ya no produjera un cambio hemodinámico o de TTE, el paciente puede retirarse cuidadosamente del NO inhalado. Se esperaría que este tratamiento dé como resultado un gasto cardíaco mejorado y tolerancia al ejercicio más rápidamente, y reduzca el riesgo de insuficiencia cardíaca derecha.

En diversos ejemplos de este aspecto, el método comprende administrar NO inhalado a un paciente con un LVAD

durante al menos 12 horas al día durante al menos 10 días. El NO inhalado puede administrarse durante varios días a muchos meses o incluso más. Los tiempos de tratamiento ilustrativos incluyen 10 días, 15 días, 20 días, 25 días, 30 días, 35 días, 40 días, 45 días, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 año, 1,5 años o 2 años. En algunas realizaciones, al paciente se le administra NO inhalado indefinidamente.

En algunos ejemplos de este aspecto, el NO inhalado se administra a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 12 horas al día. Las concentraciones de NO inhalado ilustrativas incluyen aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 15 ppm, aproximadamente 20 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 30 ppm, aproximadamente 35 ppm, aproximadamente 40 ppm, aproximadamente 45 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 55 ppm, aproximadamente 60 ppm, aproximadamente 65 ppm, aproximadamente 70 ppm y aproximadamente 80 ppm. Los tiempos de administración de NO ilustrativos incluyen aproximadamente 12 horas al día, aproximadamente 14 horas al día, aproximadamente 16 horas al día, aproximadamente 18 horas al día, aproximadamente 20 horas al día, aproximadamente 22 horas al día o hasta 24 horas al día.

Debido al hecho de que un paciente con un LVAD tenga una disfunción ventricular izquierda preexistente, puede ser importante asegurarse de que el LVAD esté funcionando correctamente antes de administrar el NO inhalado. En consecuencia, en algunos ejemplos, el método comprende además confirmar que el LVAD está funcionando correctamente antes de administrar el NO inhalado.

En uno o más ejemplos el NO inhalado se administra después de que un paciente se haya desconectado de la derivación cardiopulmonar (CPB).

Como alternativa a una concentración constante de NO, la dosis de NO puede prescribirse basándose en el peso corporal ideal (IBW, por sus siglas en inglés) del paciente. Las dosis de NO ilustrativas pueden estar en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 $\mu\text{g/kg}$ IBW/h, tal como aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140 o aproximadamente 150 $\mu\text{g/kg}$ IBW/h.

En uno o más ejemplos el método comprende además monitorizar uno o más parámetros de salida del LVAD y/o uno o más parámetros hemodinámicos del paciente, comparar el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos con un intervalo predeterminado y ajustar la dosis de NO inhalado si el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos están fuera del intervalo predeterminado. En algunos ejemplos, el método comprende además proporcionar una alerta si el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos están fuera del intervalo predeterminado. La dosis de NO inhalada puede ajustarse automáticamente (por ejemplo, por el dispositivo de suministro de NO o un sistema de control en comunicación con el dispositivo de suministro de NO), o puede ajustarse manualmente por un médico u otro usuario, tal como en respuesta a una alerta.

Los ejemplos de parámetros de LVAD que pueden monitorizarse incluyen, pero no se limitan a, velocidad de la bomba (por ejemplo, rpm), flujo de la bomba (por ejemplo, l/min), potencia de la bomba, índice de pulsatilidad, nivel de batería y estado de LVAD (por ejemplo, operativo, presencia o ausencia de advertencias).

En algunos ejemplos, el LVAD tiene una velocidad de bomba mínima y/o máxima que establece el médico y puede ser específica para el paciente individual. Como alternativa o adicionalmente, el LVAD también puede tener una velocidad de bomba mínima y/o máxima establecida por el fabricante del LVAD. Independientemente de si la velocidad mínima y/o máxima de la bomba la establece un médico o el fabricante, las velocidades mínimas de bomba ilustrativas incluyen 100 rpm, 200 rpm, 300 rpm, 400 rpm, 500 rpm, 600 rpm, 700 rpm, 800 rpm, 900 rpm, 1.000 rpm, 1.500 rpm, 2.000 rpm, 2.500 rpm, 3.000 rpm, 4.000 rpm, 5.000 rpm, 6.000 rpm, 7.000 rpm, 8.000 rpm, 9.000 rpm, 10.000 rpm, 11.000 rpm, 12.000 rpm, 13.000 rpm, 14.000 rpm y 15.000 rpm y las velocidades máximas de la bomba ilustrativas incluyen 1.000 rpm, 1.500 rpm, 2.000 rpm, 2.500 rpm, 3.000 rpm, 4.000 rpm, 5.000 rpm, 6.000 rpm, 7.000 rpm, 8.000 rpm, 9.000 rpm, 10.000 rpm, 11.000 rpm, 12.000 rpm, 13.000 rpm, 14.000 rpm, 15.000 rpm, 20.000 rpm y 30.000 rpm. Las velocidades de bomba mínima y máxima pueden depender del diseño del LVAD.

De forma similar, en algunos ejemplos el LVAD tiene un flujo de la bomba mínimo y/o máximo que establece el médico y puede ser específica para el paciente individual. Como alternativa o adicionalmente, el LVAD también puede tener un flujo de la bomba mínimo y/o máximo establecida por el fabricante del LVAD. Independientemente de si el flujo mínimo y/o máximo de la bomba lo establece un médico o el fabricante, las velocidades mínimas de la bomba ilustrativas incluyen 1 l/min, 1,5 l/min, 2 l/min, 2,5 l/min, 3 l/min, 3,5 l/min, 4 l/min, 4,5 l/min, 5 l/min, 6 l/min, 7 l/min, 8 l/min, 9 l/min y 10 l/min, y los flujos de la bomba máximos ilustrativos incluyen 3 l/min, 3,5 l/min, 4 l/min, 4,5 l/min, 5 l/min, 6 l/min, 7 l/min, 8 l/min, 9 l/min, 10 l/min, 11 l/min, 12 l/min, 13 l/min, 14 l/min y 15 l/min. Los flujos de la bomba mínimo y máximo pueden depender del diseño del LVAD.

En algunos ejemplos, el índice de pulsatilidad del LVAD tiene un umbral mínimo y/o máximo. Como se ha explicado

anteriormente, el índice de pulsatilidad es el flujo máximo de la bomba menos el flujo mínimo de la bomba, dividido entre el flujo promedio de la bomba. Como el índice de pulsatilidad es una indicación de cuánto soporte está proporcionando el LVAD al corazón (un índice de pulsatilidad más alto indica que el LVAD está proporcionando más soporte), los altos índices de pulsatilidad pueden ser motivo de preocupación. En consecuencia, los índices de pulsatilidad máximos ilustrativos incluyen valores de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 20.

En algunos ejemplos se monitoriza el nivel de batería del LVAD. Como una batería baja puede indicar un apagado futuro o inminente del LVAD, cuando el nivel de batería del LVAD cae por debajo de un cierto umbral, la dosis de NO inhalado puede reducirse, puede iniciarse un protocolo de discontinuación y/o se proporciona una alerta. Los ejemplos de niveles mínimos de batería incluyen un 30 %, un 25 %, un 20 %, un 15 %, un 10 %, un 9 %, un 8 %, un 7 %, un 6 %, un 5 %, un 4 %, un 3 %, un 2 % o un 1 % de batería restante o 6 horas, 5 horas, 4 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos, 4 minutos, 3 minutos, 2 minutos o 1 minuto de duración de la batería restante.

De forma similar, pueden monitorizarse otros indicadores de mal funcionamiento del LVAD o fallo completo del LVAD, y puede ajustarse la dosis de NO inhalada, puede iniciarse un protocolo de discontinuación y/o puede proporcionarse una alerta. De nuevo, la dosis de NO inhalada puede ajustarse automáticamente (por ejemplo, por el dispositivo de suministro de NO o un sistema de control en comunicación con el dispositivo de suministro de NO), o puede ajustarse manualmente por un médico u otro usuario.

Otro aspecto de la presente divulgación que no forma parte de la invención reivindicada se refiere a un método de monitorización del ventrículo izquierdo de un paciente con un LVAD. En diversos ejemplos de este aspecto, el método comprende reducir la velocidad de la bomba del LVAD o apagar el LVAD; medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares del paciente para obtener un primer valor hemodinámico pulmonar; precargar el ventrículo izquierdo administrando NO inhalado al paciente; y medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares del paciente después o durante la administración de NO inhalado para obtener un segundo valor hemodinámico pulmonar. En algunos ejemplos, el parámetro hemodinámico pulmonar se selecciona de LAP, PCWP y CO, o puede ser cualquier evaluación de la reserva ventricular izquierda para compensar el aumento de la precarga ventricular izquierda que puede medirse a través del cateterismo cardíaco derecho, técnicas ecocardiográficas, de MRI u otras.

En algunos ejemplos de este aspecto, el NO inhalado se administra a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 10 minutos. Las concentraciones de NO inhalado ilustrativas incluyen aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 15 ppm, aproximadamente 20 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 30 ppm, aproximadamente 35 ppm, aproximadamente 40 ppm, aproximadamente 45 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 55 ppm, aproximadamente 60 ppm, aproximadamente 65 ppm, aproximadamente 70 ppm y aproximadamente 80 ppm. Los tiempos de administración de NO ilustrativos incluyen aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 35 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 55 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 3,5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas o aproximadamente 8 horas.

De acuerdo con uno o más ejemplos, un aumento en LAP y/o PCWP desde el primer valor hemodinámico pulmonar hasta el segundo valor hemodinámico pulmonar de menos de 5 mm Hg indica que el ventrículo izquierdo está mejorando. Otros valores ilustrativos que indican una mejora en el ventrículo izquierdo incluyen un aumento de LAP y/o PCWP de menos de 1 mm Hg, 2 mm Hg, 3 mm Hg, 4 mm Hg, 6 mm Hg, 7 mm Hg, 8 mm Hg, 9 mm Hg, 10 mm Hg, 11 mm Hg, 12 mm Hg, 13 mm Hg, 14 mm Hg o 15 mm Hg. En algunas realizaciones, el método comprende además modificar el tratamiento si el ventrículo izquierdo está mejorando, tal como explantar el LVAD del paciente. Otras modificaciones en el tratamiento pueden incluir cambiar la medicación de apoyo (por ejemplo, diuréticos y/o medicaciones inotrópicas) que se da al paciente, tal como reducir la medicación de apoyo.

Otro aspecto de la presente divulgación que no forma parte de la invención reivindicada se refiere a un método para ejercitar un corazón de un paciente que tiene un LVAD. En diversos ejemplos de este aspecto, el método comprende reducir y/o modular la velocidad de la bomba del LVAD o apagar el LVAD; precargar el ventrículo izquierdo administrando NO inhalado al paciente durante al menos 5 minutos; interrumpir la administración de NO inhalado; y repetir la precarga y la interrupción para ejercitar el ventrículo izquierdo del corazón del paciente.

En algunos ejemplos de este aspecto, el NO inhalado se administra a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 5 minutos. Las concentraciones de NO inhalado ilustrativas incluyen aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 15 ppm, aproximadamente 20 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 30 ppm, aproximadamente 35 ppm, aproximadamente 40 ppm, aproximadamente 45 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 55 ppm, aproximadamente 60 ppm, aproximadamente 65 ppm, aproximadamente 70 ppm y aproximadamente 80 ppm. Los tiempos de administración de NO ilustrativos incluyen aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 35 minutos,

aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 55 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 3,5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas o aproximadamente 8 horas.

La precarga del ventrículo izquierdo puede realizarse múltiples veces al día, tal como dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, seis veces al día, siete veces al día, ocho veces al día, nueve veces al día o diez veces al día. Como alternativa, la precarga puede realizarse una vez al día. Si la precarga se realiza múltiples veces al día, los procedimientos de precarga pueden agruparse juntos (por ejemplo, separados por varios minutos o un par de horas) o pueden distribuirse a lo largo del día. La precarga del ventrículo izquierdo también puede realizarse una vez por semana, dos días a la semana, tres días a la semana, cuatro días a la semana, cinco días a la semana, seis días a la semana o siete días a la semana. En realizaciones ilustrativas, el ventrículo izquierdo se precarga varias veces al día durante varios días a la semana, tal como de dos a cinco veces al día durante dos a cuatro días a la semana u otras combinaciones de los programas de precarga diarios y semanales anteriores.

En algunos ejemplos, la primera instancia o las primeras pocas instancias del ejercicio del ventrículo izquierdo del paciente se realizan bajo la supervisión directa de un médico, pero una vez que se ha determinado un protocolo de ejercicio apropiado para un paciente, entonces el protocolo de ejercicio puede realizarse bajo el control del paciente o puede automatizarse mediante el dispositivo de administración de NO y/o el sistema de control.

Otro aspecto de la presente divulgación que no forma parte de la invención reivindicada se refiere a un método para reducir el riesgo de eventos adversos durante el uso de LVAD. En particular, se cree que el NO inhalado puede mejorar la función cardiovascular de los receptores de LVAD con LVAD funcionales, reducir el riesgo de eventos adversos asociados a los LVAD de flujo continuo o semipulsátiles (por ejemplo, trombosis, hemorragia gastrointestinal) y mejorar la función de los corazones trasplantados al hacer que el sistema cardiovascular sea más compatible.

Una deficiencia específica en los LVAD de flujo continuo es que la pulsatilidad reducida de la perfusión periférica generada por estos dispositivos en comparación con los dispositivos de LVAD de flujo pulsátil y/o la circulación normal derivada de un corazón humano que funciona bien, medida por el índice de pulsatilidad, la presión del pulso y/o la frecuencia de apertura de la válvula aórtica se ha implicado en una serie de eventos adversos que incluyen distensibilidad vascular periférica reducida, sangrado gastrointestinal, malformaciones arteriovenosas, hemólisis, trombosis de la bomba, insuficiencia aórtica y menor tasa de recuperación de la función ventricular izquierda. Estos eventos adversos también pueden asociarse a LVAD semipulsátiles.

La evidencia de la función microvascular alterada después del soporte de LVAD de flujo continuo se ha documentado mediante varias técnicas sensibles que evalúan la autorregulación postisquémica del flujo sanguíneo, incluyendo la dilatación mediada por flujo (FMD, por sus siglas en inglés) de la arteria braquial y el índice hiperémico reactivo (RHI, por sus siglas en inglés), ambos de los cuales se ha demostrado que están mediados predominantemente por el NO liberado localmente.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna particular, se cree que la pulsatilidad disminuida generada por el LVAD está relacionada con el trastorno de la función de autorregulación vascular mediada por NO porque el flujo pulsátil se considera el generador clave de la tensión de cizallamiento direccional microvascular a nivel de la célula endotelial microvascular que está fuertemente implicada en la autorregulación de la biología del NO en el sistema vascular. Por lo tanto, se cree que al menos algunos de los eventos adversos asociados a los LVAD de flujo continuo y su pulsatilidad reducida podrían ser secundarios a una función vascular autorreguladora mediada por NO alterada.

La tensión de cizalla y, por lo tanto, la pulsatilidad, es un factor clave en la adaptación de la perfusión de órganos a los cambios en el gasto cardíaco, presumiblemente en parte a través de la regulación del NO. La función vascular autorreguladora mediada por NO alterada se refleja no solo en los vasos periféricos sino también en los vasos coronarios, incluyendo una asociación a una mayor tasa de trombosis intra-endoprótesis vascular después de una intervención coronaria percutánea. Se cree que la autorregulación vascular coronaria mediada por NO alterada podría proporcionar un mecanismo potencial que contribuiría a la recuperación reducida del LV durante el soporte de LVAD continuo. El NO no solo media la autorregulación del tono vascular, sino que también modula la activación y adhesión plaquetaria, de tal manera que la regulación de NO alterada podría contribuir al aumento de la trombosis asociada al soporte de LVAD de flujo continuo. Los atributos de la disfunción vascular mediada por NO se consideran factores de riesgo globales significativos para resultados cardiovasculares adversos en la población general. De hecho, algunos autores han sugerido que la dilatación endotelial alterada es la causa última de enfermedades cardiovasculares tales como enfermedad arterial coronaria y enfermedad arterial periférica. Se cree que estos efectos generalizados del NO sobre la salud vascular están mediados en gran parte por la modulación del estrés oxidativo a través del control de la nitrosilación de una amplia gama de proteínas reguladoras.

Por lo tanto, el NO inhalado podría mejorar la función endotelial y la salud vascular y, por lo tanto, resultados clínicos importantes, en pacientes con soporte LVAD de flujo continuo a largo plazo, a través de dos mecanismos relacionados y potencialmente complementarios o sinérgicos. En primer lugar, como se ha analizado anteriormente, el NO inhalado, dilatando los vasos pulmonares, aumentaría la precarga ventricular izquierda y mejoraría el llenado ventricular

izquierdo, aumentando de esta manera la frecuencia de apertura y cierre de la válvula aórtica y, por lo tanto, la pulsatilidad para cualquier ajuste de velocidad de LVAD dado. Este efecto podría ser más dominante durante los períodos de descanso o sueño, o durante los períodos de mayor demanda de gasto cardíaco tal como el ejercicio, dependiendo de las características del dispositivo LVAD y la configuración.

En segundo lugar, el NO inhalado también tiene el potencial de mejorar la función autorreguladora vascular mediada por NO y la salud independientemente de su efecto de pulsatilidad circulatoria, mejorando la biodisponibilidad de NO en toda la circulación periférica y coronaria. El NO puede generarse por la NO sintasa (NOS) o por la descomposición del nitrito u otros compuestos en NO. La inhalación de NO durante períodos de tiempo incluso cortos (por ejemplo, dos horas) aumenta los niveles circulantes de una diversidad de moléculas que tienen el potencial de regenerar NO dentro de la microcirculación, incluyendo nitrito (NO_2^-), nitrato (NO_3^-) y S-nitrosohemoglobina. Estas y otras moléculas derivadas de NO se han invocado en los llamados "efectos distales" beneficiosos del NO inhalado. Por ejemplo, el nitrito inorgánico es una sustancia endógena producida por la oxidación de $\text{NO}^\bullet$ en condiciones aeróbicas (tal como en el pulmón) pero a la inversa, en condiciones ácidas tales como las que podrían encontrarse en tejidos isquémicos, el NO_2^- puede reducirse química y enzimáticamente de nuevo a $\text{NO}^\bullet$ donde tiene efectos favorables que alivian algunas de las consecuencias de la isquemia local incluyendo la mejora de la lesión por isquemia-reperfusión. Por lo tanto, se espera que el NO inhalado mejore y/o mantenga la integridad tisular y la autorregulación de la vasculatura periférica y los tejidos que irriga, incluyendo el miocardio, a través de una compleja cascada de efectos bioquímicos mediados por NO en el contexto de la disfunción endotelial que acompaña al soporte prolongado de LVAD de flujo continuo.

En consecuencia, las realizaciones de la presente invención proporcionan la administración por inhalación de NO en dosis y durante duraciones que se espera que (1) mejoren la pulsatilidad a través de la acción hemodinámica directa del NO sobre la vasculatura pulmonar promoviendo de este modo el llenado del ventrículo izquierdo, la apertura y el cierre de la válvula aórtica y, de este modo, maximizar el flujo pulsátil y/o (2) aumentar la biodisponibilidad periférica de NO mediante el suministro de precursores de NO en forma de metabolitos de NO tales como NO_2^- , NO_3^- , nitrosohemoglobina y otros que se forman en el pulmón como resultado de la inhalación de NO y se transportan por la circulación a los tejidos periféricos donde el NO se puede reformar reduciendo aún más la disfunción endotelial.

En diversos ejemplos de este aspecto, el método comprende administrar NO inhalado a un paciente con un LVAD durante al menos 12 horas al día durante al menos 10 días. El NO inhalado puede administrarse durante varios días a muchos meses o incluso más. Los tiempos de tratamiento ilustrativos incluyen 10 días, 15 días, 20 días, 25 días, 30 días, 35 días, 40 días, 45 días, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 año, 1,5 años o 2 años. En algunas realizaciones, al paciente se le administra NO inhalado indefinidamente.

En algunos ejemplos de este aspecto, el NO inhalado se administra a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 12 horas al día. Las concentraciones de NO inhalado ilustrativas incluyen aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 15 ppm, aproximadamente 20 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 30 ppm, aproximadamente 35 ppm, aproximadamente 40 ppm, aproximadamente 45 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 55 ppm, aproximadamente 60 ppm, aproximadamente 65 ppm, aproximadamente 70 ppm y aproximadamente 80 ppm. Los tiempos de administración de NO ilustrativos incluyen aproximadamente 12 horas al día, aproximadamente 14 horas al día, aproximadamente 16 horas al día, aproximadamente 18 horas al día, aproximadamente 20 horas al día, aproximadamente 22 horas al día o hasta 24 horas al día.

Debido al hecho de que un paciente con un LVAD tenga una disfunción ventricular izquierda preexistente, puede ser importante asegurarse de que el LVAD esté funcionando correctamente antes de administrar el NO inhalado. En consecuencia, en algunas realizaciones, el método comprende además confirmar que el LVAD está funcionando correctamente antes de administrar el NO inhalado.

En una o más realizaciones, el NO inhalado se administra después de que un paciente se haya desconectado de la derivación cardiopulmonar (CPB).

Como alternativa a una concentración constante de NO, la dosis de NO puede prescribirse basándose en el peso corporal ideal (IBW, por sus siglas en inglés) del paciente. Las dosis de NO ilustrativas pueden estar en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 $\mu\text{g/kg IBW/h}$, tal como aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140 o aproximadamente 150 $\mu\text{g/kg IBW/h}$.

En uno o más ejemplos el método comprende además monitorizar uno o más parámetros de salida del LVAD y/o uno o más parámetros hemodinámicos del paciente, comparar el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos con un intervalo predeterminado y ajustar la dosis de NO inhalado si el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos están fuera del intervalo predeterminado. En algunos ejemplos, el método comprende además proporcionar una alerta si el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos están fuera del intervalo predeterminado. La dosis de NO inhalada puede

ajustarse automáticamente (por ejemplo, por el dispositivo de suministro de NO o un sistema de control en comunicación con el dispositivo de suministro de NO), o puede ajustarse manualmente por un médico u otro usuario, tal como en respuesta a una alerta.

- 5 Los ejemplos de parámetros de LVAD que pueden monitorizarse incluyen, pero no se limitan a, velocidad de la bomba (por ejemplo, rpm), flujo de la bomba (por ejemplo, l/min), potencia de la bomba, índice de pulsatilidad, nivel de batería y estado de LVAD (por ejemplo, operativo, presencia o ausencia de advertencias).

10 En algunos ejemplos, el LVAD tiene una velocidad de bomba mínima y/o máxima que establece el médico y puede ser específica para el paciente individual. Como alternativa o adicionalmente, el LVAD también puede tener una velocidad de bomba mínima y/o máxima establecida por el fabricante del LVAD. Independientemente de si la velocidad mínima y/o máxima de la bomba la establece un médico o el fabricante, las velocidades mínimas de bomba ilustrativas incluyen 100 rpm, 200 rpm, 300 rpm, 400 rpm, 500 rpm, 600 rpm, 700 rpm, 800 rpm, 900 rpm, 1.000 rpm, 1.500 rpm, 2.000 rpm, 2.500 rpm, 3.000 rpm, 4.000 rpm, 5.000 rpm, 6.000 rpm, 7.000 rpm, 8.000 rpm, 9.000 rpm, 10.000 rpm, 11.000 rpm, 12.000 rpm, 13.000 rpm, 14.000 rpm y 15.000 rpm y las velocidades máximas de la bomba ilustrativas incluyen 1.000 rpm, 1.500 rpm, 2.000 rpm, 2.500 rpm, 3.000 rpm, 4.000 rpm, 5.000 rpm, 6.000 rpm, 7.000 rpm, 8.000 rpm, 9.000 rpm, 10.000 rpm, 11.000 rpm, 12.000 rpm, 13.000 rpm, 14.000 rpm, 15.000 rpm, 20.000 rpm y 30.000 rpm. Las velocidades de bomba mínima y máxima pueden depender del diseño del LVAD.

20 De forma similar, en algunos ejemplos el LVAD tiene un flujo de la bomba mínimo y/o máximo que establece el médico y puede ser específica para el paciente individual. Como alternativa o adicionalmente, el LVAD también puede tener un flujo de la bomba mínimo y/o máximo establecida por el fabricante del LVAD. Independientemente de si el flujo mínimo y/o máximo de la bomba lo establece un médico o el fabricante, las velocidades mínimas de la bomba ilustrativas incluyen 1 l/min, 1,5 l/min, 2 l/min, 2,5 l/min, 3 l/min, 3,5 l/min, 4 l/min, 4,5 l/min, 5 l/min, 6 l/min, 7 l/min, 8 l/min, 9 l/min y 10 l/min, y los flujos de la bomba máximos ilustrativos incluyen 3 l/min, 3,5 l/min, 4 l/min, 4,5 l/min, 5 l/min, 6 l/min, 7 l/min, 8 l/min, 9 l/min, 10 l/min, 11 l/min, 12 l/min, 13 l/min, 14 l/min y 15 l/min. Los flujos de la bomba mínimo y máximo pueden depender del diseño del LVAD.

30 En algunos ejemplos, el índice de pulsatilidad del LVAD tiene un umbral mínimo y/o máximo. Como se ha explicado anteriormente, el índice de pulsatilidad es el flujo máximo de la bomba menos el flujo mínimo de la bomba, dividido entre el flujo promedio de la bomba. Como el índice de pulsatilidad es una indicación de cuánto soporte está proporcionando el LVAD al corazón (un índice de pulsatilidad más alto indica que el LVAD está proporcionando más soporte), los altos índices de pulsatilidad pueden ser motivo de preocupación. En consecuencia, los índices de pulsatilidad máximos ilustrativos incluyen valores de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 20.

35 En algunos ejemplos, el nivel de batería del LVAD se monitoriza. Como una batería baja puede indicar un apagado futuro o inminente del LVAD, cuando el nivel de batería del LVAD cae por debajo de un cierto umbral, la dosis de NO inhalado puede reducirse, puede iniciarse un protocolo de discontinuación y/o se proporciona una alerta. Los ejemplos de niveles mínimos de batería incluyen un 30 %, un 25 %, un 20 %, un 15 %, un 10 %, un 9 %, un 8 %, un 7 %, un 6 %, un 5 %, un 4 %, un 3 %, un 2 % o un 1 % de batería restante o 6 horas, 5 horas, 4 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos, 4 minutos, 3 minutos, 2 minutos o 1 minuto de duración de la batería restante.

45 De forma similar, pueden monitorizarse otros indicadores de mal funcionamiento del LVAD o fallo completo del LVAD, y puede ajustarse la dosis de NO inhalada, puede iniciarse un protocolo de discontinuación y/o puede proporcionarse una alerta. De nuevo, la dosis de NO inhalada puede ajustarse automáticamente (por ejemplo, por el dispositivo de suministro de NO o un sistema de control en comunicación con el dispositivo de suministro de NO), o puede ajustarse manualmente por un médico u otro usuario.

50 Otro aspecto de la presente divulgación que no forma parte de la invención reivindicada proporciona un método para optimizar la dosis de NO inhalada para un LVAD de flujo continuo o semipulsátil para reducir el riesgo de eventos adversos durante el uso de LVAD y/u optimizar la función endotelial.

55 En algunos ejemplos de este aspecto, la dosificación se optimizaría optimizando primero los ajustes de LVAD de flujo continuo por medios convencionales y/o por los medios adicionales descritos anteriormente. A continuación, puede medirse la función endotelial, tal como por FMD y/o RHI. Este ajuste podría incluir la introducción de modulación de pulso en la regulación del uso de LVAD de flujo continuo y/o el uso de Terapia de Contra Pulsación Externa Mejorada (Terapia de EECP) que podría usarse junto con NO inhalado. El NO inhalado se iniciaría en una o más dosis, durante diversos períodos de tiempo, después de lo cual la función endotelial se volvería a medir usando la misma técnica. La dosificación de NO inhalado se modificaría de diversas formas por etapas para identificar un paradigma de dosificación óptimo para maximizar la mejora en la función endotelial. Adicionalmente, diversas moléculas relacionadas con NO y otros biomarcadores de función endotelial se medirían en sangre o plasma y se correlacionarían con la medición de RHI y/o FMD, para proporcionar una monitorización óptima de la función endotelial para facilitar los ajustes de dosis en curso. Dicha correlación puede detectar y/o determinar el parámetro óptimo a medir para garantizar la gestión más ideal de la dosificación de NO inhalado con el fin de optimizar y/o individualizar la dosificación de NO inhalado para maximizar la función endotelial en pacientes con soporte de LVAD de flujo continuo a largo plazo.

En algunos ejemplos de este aspecto, el NO inhalado se administra a una concentración inicial de 5 a 80 ppm. Las concentraciones de NO inhalado iniciales ilustrativas incluyen aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 15 ppm, aproximadamente 20 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 30 ppm, aproximadamente 35 ppm, aproximadamente 40 ppm, aproximadamente 45 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 55 ppm, aproximadamente 60 ppm, aproximadamente 65 ppm, aproximadamente 70 ppm y aproximadamente 80 ppm.

Como alternativa a una concentración constante de NO, la dosis de NO puede prescribirse basándose en el peso corporal ideal (IBW, por sus siglas en inglés) del paciente. Las dosis de NO inhalado iniciales ilustrativas pueden estar en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 µg/kg IBW/h, tal como aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140 o aproximadamente 150 µg/kg IBW/h.

Los aumentos ilustrativos para optimizar la dosis de NO inhalado incluyen ajustar la concentración de NO en 0,1 ppm, 0,2 ppm, 0,5 ppm, 1 ppm, 2 ppm, 3 ppm, 4 ppm, 5 ppm, 6 ppm, 7 ppm, 8 ppm, 9 ppm, 10 ppm, 15 ppm y 20 ppm, o 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 50 µg de NO/kg de PC/h.

Una vez que se optimiza la dosis de NO inhalado, el NO puede continuar administrándose durante el uso de LVAD a largo plazo, tal como se ha descrito anteriormente.

SISTEMA DE CONTROL

Los métodos descritos anteriormente pueden implementarse en uno o más dispositivos o sistemas utilizando una combinación de hardware y software. Se entiende que un sistema de control como se describe en el presente documento puede ser un dispositivo basado en hardware y software independiente o discreto que se comunica con el LVAD y el dispositivo de suministro de NO, o el sistema de control puede ser una implementación predominantemente solo de software residente en el hardware de LVAD existente o, el sistema de control puede ser una implementación predominantemente solo de software residente en el hardware del dispositivo de suministro de NO existente.

En diversas realizaciones, el sistema de control incluye componentes apropiados para transmitir y/o comunicar información y/o datos entre el dispositivo de suministro de NO, el LVAD y el sistema de control. La comunicación hacia y desde el sistema de control puede estar sobre una trayectoria de comunicación, donde la ruta de comunicación puede ser por cable o inalámbrica y en donde el hardware, el firmware y/o el software adecuados pueden configurarse para interconectar componentes y/o proporcionar comunicaciones eléctricas a través de la ruta o rutas de comunicación. Por ejemplo, la ruta de comunicación puede ser una señal de línea de visión óptica inalámbrica (por ejemplo, una señal infrarroja) desde un transceptor a otro transceptor o desde un transmisor a un receptor.

Arquitectura de hardware del sistema de control:

Independientemente de la técnica de integración (independiente o integral al dispositivo de administración de LVAD o NO), el sistema de control puede comprender determinados elementos de hardware como se muestra en la FIG. 4. La configuración 1 de la FIG. 4 incluye un conjunto ilustrativo de elementos de hardware para el sistema de control. Estos elementos pueden incluir un núcleo de procesamiento que puede implementarse usando un microprocesador, un microcontrolador, una matriz de puertas programables en campo (FPGA, por sus siglas en inglés) u otro dispositivo de procesamiento lógico digital. El sistema de control también puede comprender memoria volátil y/o no volátil permitiendo la memoria volátil un procesamiento de datos eficiente, y siendo esta última residente para permitir la programación de escenarios clínicos o algoritmos (código) en la invención. También son residentes las funciones de soporte de procesador de temporización (oscilador) así como un dispositivo de vigilancia de seguridad. Las comunicaciones de datos bidireccionales se proporcionan tanto con los dispositivos de suministro de LVAD como de NO como se ha indicado anteriormente o simplemente con el otro sistema si la invención se implementa residente en el hardware de dispositivo de LVAD o de NO. Se proporciona una batería o fuente de alimentación de pared para alimentar la electrónica y esta batería o alimentación de pared puede compartirse con el LVAD o los dispositivos de suministro de óxido nítrico.

La configuración 2 de la FIG. 4 también proporciona un conjunto ilustrativo de elementos de hardware para el sistema de control, que es una configuración más expansiva que la Configuración 1. En la Configuración 2, los datos también se intercambian con Internet o la nube para que un médico pueda ver de forma remota los datos del paciente y realizar ajustes de forma remota en el dispositivo de LVAD o de suministro de NO. Se entiende que los análisis específicos de las realizaciones de la invención y/o la optimización de los protocolos de tratamiento también pueden proporcionarse al médico de forma remota (por ejemplo, en forma de una aplicación basada en la nube o en Internet, o como un programa residente en el ordenador portátil del médico, tableta, teléfono inteligente u otro dispositivo) para el seguimiento del estado del paciente o el ajuste de los regímenes de tratamiento. La Configuración 2 también puede incluir una interfaz de usuario para el intercambio de información bidireccional con el paciente (o cuidador).

Si el sistema de control se implementa integralmente al dispositivo de suministro de NO o al LVAD, entonces muchos, si no todos, de los elementos de hardware descritos anteriormente pueden residir ya en el dispositivo de suministro de NO o en el LVAD.

Hardware de entrada/salida (IO) del sistema de control:

Independientemente de si el sistema de control es independiente o residente en el LVAD o dispositivo de suministro de NO, muchas de las tareas de procesamiento no se ven afectadas y, por lo tanto, pueden ser equivalentes. Sin embargo, determinadas tareas tales como rutinas de entrada/salida y tareas dependientes de interacción de código a nivel de hardware (por ejemplo, direccionamiento de memoria) pueden variar dependiendo de si el sistema de control es autónomo o residente en el LVAD o dispositivo de suministro de NO.

El hardware de E/S puede incluir al menos un puerto de datos bidireccional en el caso de los diseños residentes de dispositivo de LVAD y NO y al menos dos puertos de datos bidireccionales en el caso de la implementación independiente. Se entiende que este puerto de datos bidireccional es preferentemente un puerto serie optoaislado; sin embargo, otros esquemas de comunicaciones de datos bidireccionales incluyendo puertos paralelos, LAN, USB, etc. también son posibles. Tales esquemas de comunicaciones bidireccionales se describen abundantemente en la técnica. Además, es posible que las comunicaciones bidireccionales puedan implementarse a través de técnicas inalámbricas tales como por medios ópticos tales como infrarrojos (IR) o por medios de radiofrecuencia (RF) tales como por Bluetooth. Independientemente de la técnica de comunicación, la transferencia de datos bidireccional se produce preferentemente de manera oportuna.

Hardware de interfaz de usuario del sistema de control:

Para un sistema de control que reside en el dispositivo de suministro de NO o que reside en el LVAD, la interfaz de usuario puede integrarse en las interfaces existentes de usuario, aunque extendidas, de esos dispositivos. Por ejemplo, si el sistema de control se implementa en un dispositivo de suministro de NO, el sistema de control puede requerir ajustes adicionales, alarma y modos que no residen actualmente en un dispositivo de suministro de NO de este tipo y, por lo tanto, la interfaz de usuario del dispositivo de suministro de NO puede ampliarse para incorporar tal interacción. Además, en el caso de un sistema de control que reside en un sistema LVAD, la interfaz de usuario del sistema LVAD puede modificarse para ampliar su funcionalidad consistente con nuevos modos, alarmas y ajustes. Además, muchos sistemas LVAD proporcionan visualización de datos en un dispositivo llevado por el paciente y también proporcionan ajustes mediados por el médico en un monitor de sistema auxiliar. Se entiende que la funcionalidad de tales interfaces de usuario de monitor de sistema auxiliar puede extenderse para acomodar el sistema de control.

Por último, en algunas realizaciones de un sistema de control implementado en un dispositivo independiente, la interfaz de usuario puede tener una de al menos dos configuraciones. La primera configuración puede incluir un monitor de sistema auxiliar que se usa por el médico para configurar el sistema y después se retira del sistema después de la configuración e iniciación del sistema. Tal estrategia es consistente con la Configuración 1 de la FIG. 4. Como alternativa, una interfaz de usuario puede integrarse en el sistema de control y llevarse puesta por el usuario en forma de un módulo, preferentemente con una pantalla gráfica. Una estrategia tal es consistente con la arquitectura más elaborada de la Configuración 2 de la FIG. 4.

Hardware de conectividad remota del sistema de control:

Como se muestra en la FIG. 4, se puede añadir funcionalidad adicional al sistema de control en forma de capacidad de conectividad remota. El hardware para implementar una estrategia de este tipo puede consistir en un enlace alámbrico o inalámbrico a un ordenador con un enlace de internet o a un transceptor capaz de intercambio de información remota tal como GSM u otras técnicas inalámbricas remotas que pueden vincularse a una infraestructura de internet o de nube. Se entiende adicionalmente que este intercambio de información remota puede implementarse usando enlaces de datos seguros/criptados. Otras técnicas similares son conocidas por los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, los actuales esquemas de intercambio seguro de datos bidireccional basados en Internet/nube, tales como los basados en, por ejemplo, La arquitectura del Internet de las cosas (IoT) de Intel y arquitecturas emergentes similares. La capacidad de conectividad remota puede incluir una aplicación remota programada en un ordenador, un teléfono celular, un teléfono inteligente, una tableta u otro dispositivo que recibe información de Internet o de una nube y que muestra esta información y permite la comunicación bidireccional con el sistema de control para muchos fines, por ejemplo, ajustes de configuración.

Arquitectura de software del sistema de control:

El sistema de control puede incluir un componente de software que se afirma a sí mismo como el maestro sobre la funcionalidad del dispositivo de suministro de NO residente y/o controladores de LVAD. Este componente de software puede ser responsable de controlar el dispositivo de suministro de NO y el LVAD de una manera integrada consistente con los escenarios clínicos descritos anteriormente y/o consistente con la funcionalidad de controlador especificada

por el usuario especificada a continuación.

Configuración de esclavo maestro

- 5 Independientemente de si la invención reside en el dispositivo de suministro de NO, en el LVAD o es independiente, el sistema de control puede ser capaz de operar con el dispositivo de administración de NO y el LVAD en una configuración maestro/esclavo. Específicamente, el sistema de control puede afirmar un papel maestro cuando se activan modos de operación en los que el sistema de control controla el control del LVAD y el dispositivo de suministro de NO. Esto puede incluir eliminar la opción para realizar ajustes de configuración en el dispositivo de suministro de LVAD o NO sin anular la configuración maestro/esclavo. Una configuración de maestro/esclavo de este tipo puede obviar la ambigüedad de control potencial resultante de los ajustes a dos o incluso tres interfaces de usuario. Dicha configuración maestro/esclavo puede hacerse posible integrando código adicional en el dispositivo de administración de LVAD o NO que permite una configuración maestro/esclavo, o la configuración maestro/esclavo puede implementarse permitiendo que el sistema de control anule inmediatamente cualquier cambio de configuración realizado al dispositivo de suministro de LVAD o NO. Por último, la configuración maestro/esclavo puede establecerse y anularse por un médico a través de la pantalla de interfaz de usuario del sistema de control o de forma remota a través de una aplicación basada en la nube/internet o a través de una aplicación residente en una tableta, un teléfono inteligente, un ordenador portátil u otro dispositivo.

20 Parámetros de entrada/salida

- El sistema de control puede utilizar determinados parámetros de entrada desde el LVAD y/o el dispositivo de suministro de NO, y el sistema de control puede incluir funcionalidad de software que se implementa de tal manera que ordene el control de aspectos de la funcionalidad del dispositivo de suministro de LVAD y NO. Además, puede usarse un conjunto de parámetros de salida del sistema de control para que pueda ordenarse al LVAD y al dispositivo de suministro de NO que realice determinadas tareas.

- Un conjunto ilustrativo de parámetros de entrada y salida se muestra en la FIG. 5. Por ejemplo, los parámetros de entrada desde el dispositivo de suministro de NO pueden incluir, pero no se limitan a, la frecuencia respiratoria del paciente, la tasa de suministro de NO actual (por ejemplo, ppm, mg/kg PCl/h, etc.) y/o el estado de evento adverso del dispositivo de suministro de NO. Los parámetros de entrada ilustrativos del LVAD incluyen, pero no se limitan a, potencia de la bomba, frecuencia cardíaca del paciente, flujo de sangre a través de la bomba, índice de pulsatilidad, velocidad de la bomba del LVAD y/o el estado de evento adverso del LVAD. Los parámetros de salida ilustrativos desde el sistema de control al dispositivo de suministro de NO incluyen, pero no se limitan a, restablecer/ajustar la tasa de suministro de NO. Los parámetros de salida ilustrativos del sistema de control al LVAD incluyen, pero no se limitan a, restablecer/ajustar la velocidad de la bomba de LVAD. También pueden usarse otros parámetros de entrada/salida relevantes.

- Como se ha expuesto anteriormente, un sistema de control que coordina el funcionamiento del LVAD y el dispositivo de suministro de NO puede usarse en cualquiera de las indicaciones o métodos descritos en el presente documento. En diversas realizaciones de este aspecto, el sistema comprende un sistema de control en comunicación con el dispositivo de suministro de NO y/o el LVAD, en donde el sistema de control monitoriza uno o más parámetros del dispositivo de suministro de NO y/o uno o más parámetros del LVAD. Si uno o más parámetros del dispositivo de suministro de NO y/o LVAD y/o del paciente están fuera de un intervalo predeterminado, el sistema de control puede ajustar las configuraciones de la bomba del LVAD, la dosis de NO inhalada, iniciar un protocolo de discontinuación y/o proporcionar una alerta. El sistema también puede comprender el dispositivo de suministro de NO y/o el propio LVAD.

- En una o más realizaciones, el sistema de control reduce la velocidad de la bomba del LVAD si hay un fallo del dispositivo de suministro de NO que interrumpe la administración de NO. El fallo del dispositivo de suministro de NO puede ser relativamente menor o puede ser mayor. El sistema de control también puede iniciar un procedimiento de discontinuación para el dispositivo de suministro de NO si hay un fallo del LVAD y/o si el dispositivo de suministro de NO se va a apagar o si hay un fallo del dispositivo de suministro de NO. El sistema de control también puede ajustar la dosis de NO inhalada y/o proporcionar una alerta si cualquiera de los parámetros monitorizados está fuera del intervalo relevante y/o si hay un fallo del dispositivo de suministro de LVAD y/o NO.

- El sistema de control puede proporcionar un control autónomo de la funcionalidad del dispositivo de suministro de LVAD y/o NO una vez que el "conjunto de reglas" de los sistemas de control ha sido introducido por el médico y una vez que los dispositivos han sido iniciados por el médico. El conjunto de reglas puede consistir en ajustes iniciales del sistema LVAD y NO, relaciones de parámetro de entrada frente a salida, ajustes de alarma, configuración de comunicaciones, etc. Se entiende que el conjunto de reglas puede introducirse de manera interactiva (por ejemplo, la velocidad de la bomba puede ajustarse durante la evaluación del paciente) o el conjunto de reglas puede introducirse de manera preventiva antes del uso del paciente del dispositivo o dispositivos. El conjunto de reglas puede ser accesible a través de un programa de software controlado por menú que permite al médico introducir todos los aspectos del rendimiento del sistema requerido. Algunas de las reglas que introduce el médico pueden establecerse estáticamente, es decir, el ajuste no cambia una vez establecido. En algunas realizaciones, una alarma de alta

velocidad de la bomba es un ejemplo de una regla estática. Las reglas pueden definir una relación variable de entrada frente a salida a lo largo del tiempo; por ejemplo, puede ordenarse que la velocidad de la bomba se reduzca con el tiempo o, además, el conjunto de reglas puede permitir que el controlador controle la variación de parámetros dentro de límites predefinidos o controle la variación de parámetros a través de técnicas de control lineales o no lineales en las que la relación de parámetros de entrada/salida se puede controlar dinámicamente.

Modos de control controlados por menús

En una o más realizaciones, la interfaz de usuario del sistema de control permite seleccionar un número de esquemas de control controlados por menú en los que el funcionamiento del dispositivo de administración de NO y/o LVAD se controla de acuerdo con las necesidades clínicas del paciente o del médico. Un ejemplo de un menú de interfaz de usuario principal de este tipo se muestra en las FIG. 6-8. Por ejemplo, la FIG. 6 muestra un menú que permite al usuario seleccionar un "modo" o esquema de control, que puede ser cualquiera de las indicaciones o métodos descritos anteriormente. En algunas realizaciones, cuando se habilita un modo particular, los otros modos están deshabilitados, es decir, los modos son accesibles por el usuario con exclusividad. El menú también puede incluir otros parámetros configurables por el usuario tales como límites de alarma, ajustes de configuración del dispositivo de administración de NO y del sistema LVAD para el inicio de la terapia, parámetros de discontinuación o para el caso cuando un modo activo está deshabilitado (por ejemplo, cuando un modo está deshabilitado, los ajustes de configuración se usarían como ajustes predeterminados). La FIG. 7 muestra un menú de configuración de alarma ilustrativo y la FIG. 8 muestra un menú ilustrativo para establecer los ajustes de configuración del dispositivo de suministro de NO y/o del sistema de LVAD. Estos menús pueden incluir submenús para establecer las alarmas y/o ajustes de configuración. En algunas realizaciones, las alarmas, los ajustes del dispositivo de administración de NO y/o los ajustes de LVAD pueden tener algunas opciones deshabilitadas basándose en la selección de modo. Además, los ajustes en estos submenús de configuración pueden permitir que se bloqueen los ajustes por defecto a los que se vuelve cuando ninguna de las opciones de selección de modo está activa.

Los modos ilustrativos se describen con más detalle a continuación. Estos modos ilustrativos no pretenden ser limitantes y pueden proporcionarse menos de todos estos modos o modos adicionales en una interfaz de usuario controlada por menú del sistema de control.

MODO 1: Probabilidad de resolución de PH (y viabilidad de trasplante de corazón)

El submenú de Modo 1 puede incluir ajustes y flujo operativo destinados a determinar la respuesta hemodinámica del paciente a la administración de NO inhalado con el fin de determinar si el paciente podría resolver la hipertensión pulmonar después del uso continuado del LVAD. En algunas realizaciones, este modo también puede usarse para evaluar la viabilidad del trasplante de corazón de un paciente. El modo puede permitir que el usuario introduzca valores hemodinámicos pertinentes antes y/o después de un cambio de ajustes de suministro de NO. Los resultados pueden estar sujetos a opinión clínica o los resultados pueden compararse con datos de estudio clínico adquiridos y predicciones para resultado de paciente proporcionados por el software. La FIG. 9 muestra una realización del flujo de programa para el submenú relacionado con este modo.

MODO 2: Optimización de configuración del LVAD

El modo 2 puede incluir un método para determinar los límites superior e inferior del funcionamiento de velocidad de bomba de LVAD concomitante con el suministro de NO inhalado. La FIG. 10 muestra una realización del flujo de programa para el submenú relacionado con este modo. En este modo, la velocidad de la bomba (o potencialmente otros parámetros de LVAD) se ajustan durante la administración de NO para que se pueda optimizar el gasto cardíaco. Específicamente, se usa un ecocardiograma en este modo para determinar el ajuste de velocidad de bomba baja correspondiente a la velocidad de bomba mínima necesaria para que la válvula aórtica se abra con cada latido cardíaco y también para determinar la velocidad de bomba alta a la que se aplana el septo del corazón. En este modo, se solicita al usuario que realice un ajuste inicial de óxido nítrico y ajustes posteriores de la velocidad de la bomba en el software. El software en última instancia registra las velocidades de bomba diana para su utilización.

MODO 3: Optimización de la función ventricular derecha durante el uso de LVAD

El modo 3 puede proporcionar un método para reducir el riesgo de fallo ventricular derecho durante el uso de LVAD basándose en la administración concomitante de óxido nítrico con el uso de LVAD haciendo ajustes de configuración tanto en la dosis de NO como en la configuración de LVAD. La FIG. 11 muestra una realización del flujo de programa para el submenú relacionado con este modo. Estos ajustes pueden ajustarse manualmente (como se muestra en la primera porción del diagrama de flujo en la FIG. 11) o pueden ajustarse mediante un sistema de control definido por el usuario y una función de transferencia definida por el usuario y características de rendimiento dinámico (véase la última porción del diagrama de flujo en la FIG. 11). La monitorización del paciente puede realizarse mediante cualquiera de diversas técnicas clínicas incluyendo la evaluación hemodinámica. Por último, pueden establecerse límites de alarma para parámetros de LVAD y dispositivo de administración de NO medidos.

MODO 4: Evaluación funcional del ventrículo izquierdo

El modo 4 puede usarse para evaluar el estado de la función ventricular izquierda después de una reducción en el ajuste o el cese completo de la bomba de LVAD. La FIG. 12 muestra una realización del flujo de programa para el submenú relacionado con este modo. La función ventricular puede evaluarse por medio de parámetros hemodinámicos medidos tales como LAP, PCWP o CO. Por último, los cambios de parámetros hemodinámicos de ajuste de velocidad antes y después del bombeo pueden evaluarse opcionalmente mediante un algoritmo inteligente (véase el penúltimo recuadro en la FIG. 12) que proporciona retroalimentación clínica basándose en estos cambios hemodinámicos sobre el estado del ventrículo izquierdo.

MODO 5: Instalación de ejercicios cardíacos

El modo 5 puede usarse para ejercitar el corazón reduciendo primero la velocidad o deteniendo la bomba de LVAD, después precargando el ventrículo izquierdo mediante la administración a corto plazo de NO y después posteriormente apagar y encender la dosis de NO para ejercitar el corazón (ventrículo izquierdo). Un submenú ilustrativo para implementar este modo se muestra en la FIG. 13.

MODO 6: Configuración del sistema de control global

El modo 6 puede usarse para configurar el sistema de control, que puede supervisar la funcionalidad del dispositivo de administración de NO y/o el LVAD. Este ajuste del sistema de control puede establecerse para que sea el sistema de control maestro usado en todo momento durante el funcionamiento de la invención o, como alternativa, puede desactivarse en modos particulares descritos anteriormente. Los ajustes del sistema de control pueden proporcionar métodos para el ajuste de la dosis de óxido nítrico o la velocidad de la bomba de LVAD basándose en los parámetros de entrada especificados en la FIG. 5 o alternativamente basándose en parámetros hemodinámicos medidos introducidos a intervalos oportunos por el médico. En este modo, puede permitirse que el médico especifique los parámetros de entrada y también las funciones de transferencia entre parámetros de entrada únicos o múltiples y los parámetros de salida (por ejemplo, velocidad de bomba y dosis de NO). El rendimiento dinámico de esta relación también puede especificarse por el usuario. Por último, también puede especificarse el suministro pulsado sincronizado cronometrado del ciclo respiratorio de NO. Esto puede incluir pulsos únicos o múltiples de NO de perfiles de concentración fijos o variables en el tiempo. También puede especificarse la capacidad del médico para encender el controlador (habilitando la variación de parámetro de salida en el tiempo) o para deshabilitar el controlador a favor de hacer ajustes de configuración estáticos (salida). Estos ajustes pueden visualizarse junto con parámetros medidos y ajustes de alarma (como se especifica en otro elemento de menú principal) en la pantalla de menú principal para que el médico pueda obtener una evaluación rápida del estado del paciente de un vistazo.

LVAD

El LVAD puede ser cualquier LVAD apropiado prescrito por un médico, incluyendo, pero no limitado a, LVAD pulsátil, semipulsátil (tales como los que realizan modulación de velocidad de bomba pulsátil) o de flujo continuo. El LVAD puede tener cualquier mecanismo apropiado para proporcionar flujo sanguíneo, incluyendo, pero no limitado a, válvulas, bombas centrífugas, turbinas, etc. El LVAD puede ser interno o externo al paciente. En algunas realizaciones, el LVAD es un LVAD interno que se implanta en el paciente.

DISPOSITIVO DE SUMINISTRO DE NO

El dispositivo de administración de NO puede incluir cualquier componente apropiado para administrar NO inhalado al paciente, incluyendo sensores de flujo, válvulas, controladores de flujo, procesadores, válvulas de cierre de seguridad, válvulas de purga, tubos, etc. El dispositivo de suministro de NO puede administrar una concentración constante de NO inhalado, tal como se describe en la Patente de EE.UU. N.º 5.558.083. Un ejemplo de un dispositivo de suministro de NO de este tipo se muestra en la FIG. 1. El dispositivo de suministro de NO puede administrar una pluralidad de pulsos de NO inhalado para proporcionar una dosis de NO inhalado que sea independiente del patrón de respiración del paciente, tal como se describe en la Patente de EE.UU. N.º 7.523.752. Un ejemplo de un dispositivo de suministro de NO de este tipo se muestra en la FIG. 2. El dispositivo de suministro de NO también puede tener las características descritas en cualquiera de las siguientes Patentes de EE.UU. y Solicitudes de Patente de EE.UU. publicadas: Patente de EE.UU. N.º 8.573.209; Patente de EE.UU. N.º 8.573.210; Patente de EE.UU. N.º 8.770.199; y la Pub. de Sol. de patente de EE.UU. N.º 2014/0283828. En la técnica se conocen otros dispositivos de suministro de NO apropiados, tales como el INOmax DSIR®, el INOmax® DS y/o el INOvent®.

En el dispositivo de suministro de NO ilustrativo mostrado en la FIG. 1, un módulo 103 de inyector terapéutico está en comunicación fluida con una primera entrada 101 y una segunda entrada 102. La primera entrada 101 está en comunicación fluida con el tubo 110 inyector de gas terapéutico, que está en comunicación fluida con un suministro de gas terapéutico que comprende NO. La segunda entrada 102 está en comunicación fluida con el sistema 111 de suministro de gas de respiración, que se ilustra como un ventilador. Las flechas en la FIG. 1 indican la dirección de flujo para el gas de respiración y la mezcla de gas combinada de gas terapéutico y gas de respiración. El sensor 106 de flujo está en comunicación fluida y posteriormente a la segunda entrada 102 y monitoriza el flujo de gas de respiración a través del módulo 103 de inyector terapéutico. Se muestra la vista superior del módulo 103 de inyector

terapéutico. El gas terapéutico y el gas de respiración se mezclan en el módulo 103 de inyector terapéutico para proporcionar una mezcla de gases. El cable 105 de módulo de inyector conecta el módulo 103 de inyector terapéutico con el módulo 109 de control. El módulo 109 de control comprende la pantalla 108, que puede visualizar información sobre el suministro de NO y/o cualquiera de los parámetros descritos en el presente documento, y puede proporcionar cualquier alerta como se describe en el presente documento. La manguera 112 de respiración inspiratoria está en comunicación fluida con la salida 104 y la cánula nasal 114 u otra interfaz de paciente. La manguera de respiración inspiratoria proporciona la mezcla de gas de gas de respiración y gas terapéutico a la cánula nasal 114, que suministra la mezcla de gases al paciente. La línea 113 de muestra de gas del paciente desvía parte del flujo de la mezcla de gas de la manguera 112 de respiración inspiratoria y lo lleva al bloque 119 de muestra para medir las concentraciones de NO, O₂ y/o NO₂ en el gas suministrado al paciente.

En el dispositivo de suministro de NO ilustrativo mostrado en la FIG. 2, un tanque 220 de suministro puede estar en comunicación fluida con un manómetro 221 de tanque y un regulador 223 para reducir la presión del tanque a la presión de trabajo del dispositivo 222 de suministro de gas. El gas farmacéutico puede entrar en el dispositivo 222 de suministro de gas a través de una entrada 224 que puede proporcionar una conexión lista entre el dispositivo 222 de suministro y el tanque 220 de suministro a través de un conducto. El dispositivo 222 de suministro de gas puede tener un filtro 225 para garantizar que ningún contaminante pueda interferir con el funcionamiento seguro del dispositivo y/o un sensor de presión 227 para detectar si la presión de suministro es adecuada y, en lo sucesivo, puede incluir una válvula 226 de cierre de gas como control del gas farmacéutico que entra en el dispositivo 222 de suministro y para proporcionar un control de seguridad en caso de que el dispositivo 222 de suministro esté suministrando en exceso el gas farmacéutico al paciente. En el caso de tal suministro en exceso, la válvula de cierre 226 puede cerrarse inmediatamente y puede hacerse sonar una alarma 242 para alertar al usuario de que el dispositivo de suministro de gas se ha desactivado. Como tal, la válvula de cierre 226 puede ser una válvula operada por solenoide que puede hacerse funcionar a partir de señales dirigidas desde una unidad central de procesamiento que incluye un microprocesador.

Posteriormente a la válvula de cierre 226 puede haber un sistema de control de flujo que controla el flujo del gas farmacéutico al paciente a través del conducto 219 de gas al dispositivo 218 de paciente al paciente 241. En realizaciones ilustrativas, el sistema de control de flujo puede comprender una primera válvula de control de flujo que puede ser una válvula 228 de control de flujo alto y una segunda válvula de control de flujo que puede ser una válvula 230 de control bajo y puede haber un primer orificio de flujo que puede ser un orificio 232 de flujo alto y un segundo orificio de flujo que puede ser un orificio 234 de flujo bajo. El fin y el uso de las válvulas 228, 230 de flujo y los orificios 232, 234 de flujo se explicarán más adelante. Un sensor 236 de flujo de gas también puede ubicarse en el flujo de gas farmacéutico al dispositivo 218 de paciente y, como se muestra, puede estar posteriormente al sistema de control de flujo, sin embargo, el sensor 236 de flujo de gas alternativamente puede ubicarse anteriormente al sistema de control de flujo.

A continuación, puede haber un sensor 238 de activación del paciente. Cuando el paciente inhala durante la inspiración, puede crear una pequeña presión subatmosférica en la nariz u otra área donde se ubica el dispositivo 218 de paciente y, por tanto, en el propio dispositivo 218 de paciente. El sensor 238 de activación del paciente puede detectar esta caída de presión y puede proporcionar una señal indicativa del inicio de la inspiración del paciente. De forma similar, cuando el paciente exhala, puede haber una presión positiva en el dispositivo 218 de paciente y el sensor 238 de activación del paciente puede detectar esa presión positiva y puede proporcionar una señal indicativa del comienzo de la espiración. Esto puede permitir que el sensor 238 de activación del paciente determine no solo la frecuencia respiratoria del paciente sino también los tiempos de inspiración y/o los tiempos de expiración. Se entenderá que pueden usarse otras técnicas para determinar la frecuencia respiratoria del paciente, los tiempos inspiratorios y los tiempos espiratorios y/u otros aspectos de la respiración del paciente.

También puede haber una unidad de procesamiento central (CPU) 240 que puede comunicarse con el sensor 238 de activación del paciente, las válvulas 228, 230 de flujo, la válvula 226 de cierre de gas y otros componentes para llevar a cabo diversas realizaciones ilustrativas de la presente divulgación. La CPU 240 puede incluir un componente de procesamiento tal como un microprocesador para llevar a cabo todas las soluciones a las ecuaciones que pueden usarse por el dispositivo 222 de suministro de gas para suministrar la cantidad predeterminada del gas farmacéutico a un paciente. La CPU 240 puede conectarse al panel frontal 210 donde el usuario puede introducir ajustes y monitorizar la terapia.

Como se muestra en la FIG. 3, el dispositivo de administración de NO puede estar en comunicación con el LVAD. En la realización mostrada en la FIG. 3, el sistema de control es integral al dispositivo de suministro de NO. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, el sistema de control también puede ser integral al LVAD o puede ser un módulo de control independiente separado.

El dispositivo de suministro de NO también puede incluir componentes para monitorizar el gas que se administra al paciente, tales como sensores de concentración de gas (por ejemplo, sensores de O₂, NO y/o NO₂), bombas de muestreo, etc. El dispositivo de suministro de NO también puede incluir sensores y/o válvulas redundantes y tener un sistema de suministro de respaldo automático en caso de fallo del sistema de suministro de NO primario. El dispositivo de suministro de NO también puede incluir uno o más sensores para el control de retroalimentación del suministro de

NO y/o para la monitorización de seguridad independiente del suministro de NO. El dispositivo de suministro de NO también puede proporcionar alarmas si cualquiera de los parámetros monitorizados cumple o supera un cierto nivel o si están presentes otros problemas de seguridad.

- 5 El dispositivo de suministro de NO puede ser portátil y ligero (por ejemplo, menos de 4,53 kilos [10 libras]) para que no obstaculice la movilidad del paciente. El dispositivo de suministro de NO puede funcionar con una batería y tener una vida útil de la batería que cumpla con ciertos criterios mínimos, tales como tener una duración de la batería de al menos 16 horas. El dispositivo de suministro de NO también puede incluir una batería de respaldo u otra fuente de alimentación.

- 10 La fuente de NO puede incluir dos o más cilindros de gas de tal manera que la administración continua de NO no se interrumpa cuando se reemplaza uno de los cilindros de gas. También, en lugar de un cilindro de gas que contiene NO, el NO puede generarse en la cabecera, tal como mediante una reacción química apropiada, por ejemplo, la reacción de un agente liberador de NO y un reductor tal como ácido ascórbico. También se conocen en la técnica otros métodos para generar óxido nítrico en la cabecera.

- 15 El dispositivo de suministro de NO también puede incluir un procedimiento de comprobación previo al uso automatizado con purga automática para eliminar el NO₂ e instrucciones de configuración en pantalla. El sistema también puede tener ayuda de alarma en pantalla y conectividad inalámbrica para comunicarse con un sistema de registro médico electrónico (EMR) o un escritorio de soporte técnico para la resolución de problemas remota. Otra característica de seguridad puede ser la incorporación de sensores y mecanismos para detectar automáticamente fugas de fluido o gas.

- 20 El dispositivo de suministro de NO puede tener características de seguridad adicionales tales como un protocolo de discontinuación que reduce lentamente la dosis de NO inhalada para evitar un aumento repentino de la PAP. Tal protocolo de discontinuación puede iniciarse mediante un "botón de discontinuación" en el dispositivo de suministro de NO, o puede iniciarse automáticamente por el sistema de control en comunicación con el LVAD y/o el dispositivo de suministro de NO. El protocolo de discontinuación puede incluir pequeños cambios en la dosis de NO, tal como reducir la dosis en 5 ppm durante varios minutos, seguido de una reducción de la dosis en 5 ppm más durante varios minutos, hasta que el paciente esté completamente discontinuado del NO inhalado. Otros aumentos para un protocolo de discontinuación incluyen 0,1 ppm, 0,2 ppm, 0,5 ppm, 1 ppm, 2 ppm, 3 ppm, 4 ppm, 5 ppm, 6 ppm, 7 ppm, 8 ppm, 9 ppm, 10 ppm, 15 ppm y 20 ppm, o 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 50 µg/kg de IBW/h. Pueden usarse múltiples protocolos de discontinuación basándose en el fallo detectado y si el apagado del dispositivo es inminente. El protocolo de discontinuación también puede individualizarse para un paciente particular, tal como hacer que el protocolo de discontinuación dependa del grado de PH actual y/o anterior del paciente.

- 35 Como se ha descrito anteriormente, en algunas realizaciones, la dosis de NO inhalada se ajusta en respuesta a la monitorización de diversos parámetros del LVAD y/o del paciente. Tales ajustes pueden incluir un aumento o una disminución en la dosis de NO inhalada (ya sea en ppm o µg/kg de IBW/h). Los aumentos para un ajuste incluyen 0,1 ppm, 0,2 ppm, 0,5 ppm, 1 ppm, 2 ppm, 3 ppm, 4 ppm, 5 ppm, 6 ppm, 7 ppm, 8 ppm, 9 ppm, 10 ppm, 15 ppm y 20 ppm, o 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 50 µg/kg de IBW/h.

- 40 De acuerdo con la divulgación que no forma parte de la invención reivindicada, se proporciona un método para determinar si un paciente con hipertensión pulmonar resolverá la hipertensión pulmonar con el uso continuado de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD). El método puede incluir medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares de un paciente con un LVAD para obtener un primer valor hemodinámico pulmonar; después de obtener el primer valor hemodinámico pulmonar, administrar óxido nítrico inhalado al paciente con el LVAD; y medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares del paciente durante o después de la administración de óxido nítrico inhalado para obtener un segundo valor hemodinámico pulmonar. La disminución en el parámetro hemodinámico pulmonar desde el primer valor hemodinámico pulmonar hasta el segundo valor hemodinámico pulmonar de al menos 10 mm Hg y/o al menos el 20 % indica que es probable que el paciente resuelva la hipertensión pulmonar después del uso continuado del LVAD.

- 50 El método puede incluir además seleccionar el parámetro hemodinámico pulmonar a partir de la presión arterial pulmonar media (mPAP), gradiente transpulmonar (TPG) y resistencia vascular pulmonar (PVR). El método puede incluir además administrar el óxido nítrico a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 10 minutos.

- 55 De acuerdo con la invención, el método puede incluir medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares realizando un cateterismo cardíaco derecho. El paciente puede colocarse en una lista de trasplante de corazón si la disminución en el parámetro hemodinámico pulmonar desde el primer valor hemodinámico pulmonar hasta el segundo valor hemodinámico pulmonar es al menos 10 mm Hg y/o al menos el 20 %. El LVAD puede explantarse y se implanta un corazón de donante en el paciente.

- 60 De acuerdo con la divulgación que no forma parte de la invención reivindicada, se proporciona un método para optimizar los ajustes de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD). El método puede incluir administrar óxido nítrico inhalado a un paciente que tiene un LVAD; realizar un ecocardiograma en el paciente durante la

administración de óxido nítrico inhalado; y ajustar o establecer uno o más parámetros del LVAD durante el ecocardiograma y durante la administración de óxido nítrico inhalado para optimizar el gasto cardíaco. El ajuste o la configuración de uno o más parámetros del LVAD puede incluir uno o más de (i) determinar un ajuste de velocidad de bomba baja para el LVAD basándose en la velocidad de bomba mínima necesaria para que la válvula aórtica del paciente se abra con cada latido del corazón o (ii) determinar un ajuste de alta velocidad para el LVAD basado en la velocidad de la bomba a la que se aplanan el tabique del corazón del paciente. El óxido nítrico inhalado puede administrarse a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 10 minutos.

De acuerdo con la divulgación que no forma parte de la invención reivindicada, se proporciona un método para reducir el riesgo de fallo ventricular derecho durante el uso del dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD). El método puede incluir administrar óxido nítrico inhalado a un paciente con un LVAD durante al menos 12 horas al día durante al menos 20 días para reducir el riesgo de insuficiencia ventricular derecha y confirmar que el LVAD está funcionando antes de administrar óxido nítrico inhalado. El óxido nítrico inhalado puede administrarse después de que un paciente se haya desconectado de la derivación cardiopulmonar (CPB) y puede administrarse durante al menos 30 días o al menos 3 meses. El óxido nítrico inhalado puede administrarse a una concentración de 5 a 80 ppm o a una dosis de 25 a 150 µg/kg de IBW/h.

El método puede incluir además monitorizar uno o más parámetros de salida del LVAD y/o uno o más parámetros hemodinámicos del paciente, comparar el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos con un intervalo predeterminado, ajustar la dosis de óxido nítrico inhalado si el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos están fuera del intervalo predeterminado y proporcionar una alerta si el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos están fuera del intervalo predeterminado.

De acuerdo con la divulgación que no forma parte de la invención reivindicada, se proporciona un método de monitorización del ventrículo izquierdo de un paciente con un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD). El método puede incluir reducir la velocidad de la bomba del LVAD o apagar el LVAD; medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares del paciente para obtener un primer valor hemodinámico pulmonar; precargar el ventrículo izquierdo administrando óxido nítrico inhalado al paciente; y medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares del paciente después o durante la administración de óxido nítrico inhalado para obtener un segundo valor hemodinámico pulmonar. El parámetro hemodinámico pulmonar puede seleccionarse de presión auricular izquierda (LAP), presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCWP) y gasto cardíaco (CO). El óxido nítrico inhalado puede administrarse a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 10 minutos. El tratamiento puede modificarse explantando el LVAD del paciente si el ventrículo izquierdo está mejorando. Un aumento en LAP y/o PCWP desde el primer valor hemodinámico pulmonar hasta el segundo valor hemodinámico pulmonar de menos de 5 mm Hg puede indicar que el ventrículo izquierdo está mejorando.

De acuerdo con la divulgación que no forma parte de la invención reivindicada, se proporciona un método para ejercitar el corazón de un paciente que tiene un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD). El método puede incluir reducir la velocidad de la bomba del LVAD o apagar el LVAD; precargar el ventrículo izquierdo administrando óxido nítrico inhalado al paciente durante al menos 5 minutos; interrumpir la administración de óxido nítrico inhalado; y repetir la precarga y la interrupción para ejercitar el ventrículo izquierdo del corazón del paciente. La precarga del ventrículo izquierdo puede incluir administrar óxido nítrico inhalado a una concentración de 5 a 80 ppm durante un período de tiempo en el intervalo de 5 a 30 minutos, y puede realizarse de una a cinco veces al día.

De acuerdo con la divulgación que no forma parte de la invención reivindicada, se proporciona un método para reducir el riesgo de eventos adversos durante el uso de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD) de flujo continuo o semipulsátil. El método puede incluir administrar óxido nítrico inhalado a un paciente con un LVAD de flujo continuo o semi pulsátil durante al menos 12 horas al día durante al menos 20 días. Los eventos adversos pueden estar asociados a una pulsatilidad reducida y/o asociados a una función vascular mediada por NO alterada. Antes de administrar óxido nítrico inhalado, puede confirmarse la función del LVAD. El óxido nítrico inhalado puede administrarse después de que un paciente se haya desconectado de la derivación cardiopulmonar (CPB) y puede administrarse durante al menos 30 días o 30 meses. El óxido nítrico inhalado puede administrarse a una concentración de 5 a 80 ppm o a una dosis de 25 a 150 µg/kg de IBW/h.

El método puede incluir además monitorizar uno o más parámetros de salida del LVAD y/o uno o más parámetros hemodinámicos del paciente, comparar el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos con un intervalo predeterminado y ajustar la dosis de óxido nítrico inhalado si el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos están fuera del intervalo predeterminado. Puede proporcionarse una alerta si el uno o más parámetros de salida y/o el uno o más parámetros hemodinámicos están fuera del intervalo predeterminado.

De acuerdo con la divulgación que no forma parte de la invención reivindicada, se proporciona un método para optimizar la dosis de óxido nítrico inhalado para su uso con un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD) de flujo continuo o semipulsátil. El método puede incluir medir la función endotelial de un paciente que tiene un LVAD de flujo continuo o; administrar óxido nítrico inhalado al paciente en una primera dosis; medir la función endotelial del

paciente durante la administración de óxido nítrico inhalado; y ajustar la dosis de óxido nítrico inhalado para optimizar la función endotelial. La medición de la función endotelial del paciente comprende medir uno o más de (i) dilatación mediada por flujo (FMD, por sus siglas en inglés) o (ii) índice hiperémico reactivo (RHI, por sus siglas en inglés).

- 5 El método puede incluir medir una o moléculas relacionadas con NO y/u otros biomarcadores de función endotelial en la sangre y/o plasma del paciente. Las moléculas relacionadas con NO pueden seleccionarse del grupo que consiste en nitrito (NO₂⁻), nitrato (NO₃⁻) y nitrosohemoglobina.

- 10 De acuerdo con la invención, se proporciona un sistema. El sistema puede incluir un sistema de control en comunicación con un dispositivo de suministro de óxido nítrico y/o un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD), en donde el sistema de control monitoriza uno o más parámetros del dispositivo de suministro de óxido nítrico y/o uno o más parámetros del LVAD y proporciona una alerta si uno o más parámetros del dispositivo de suministro de óxido nítrico y/o el LVAD están fuera de un intervalo predeterminado. El sistema de control puede reducir la velocidad de la bomba del LVAD si hay un fallo del dispositivo de suministro de óxido nítrico. El sistema de control
15 puede iniciar un procedimiento de discontinuación para el dispositivo de suministro de óxido nítrico si hay un fallo del LVAD. El sistema de control puede ser integral al dispositivo de suministro de óxido nítrico, integral al LVAD o un componente de un módulo de control independiente. El sistema puede incluir el dispositivo de suministro de óxido nítrico y el LVAD.

- 20 Aunque la invención en el presente documento se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, ha de entenderse que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y las aplicaciones de la presente invención.

- 25 **El uso preventivo o de tratamiento de INOmax® en el neonato prematuro no está aprobado por la Food and Drug Administration de EE.UU. (FDA). Por lo tanto, no se considera que se hayan establecido la seguridad y la eficacia. Por ese motivo, Mallinckrodt no puede hacer recomendaciones para el uso del fármaco en tales aplicaciones y debe diferir todos los diagnósticos, las decisiones profilácticas y de tratamiento en esta población únicamente al médico.**

- 30 **INOmax no está aprobado para su uso en recién nacidos prematuros, niños o adultos.**

INTRODUCCIÓN

- 35 Se estima que el 12,18 % de todos los nacimientos dieron como resultado un parto prematuro (<37 semanas de gestación) en los Estados Unidos en 2009, lo que dejó a estos bebés altamente vulnerables a complicaciones graves y muerte.¹ Los recién nacidos prematuros tienen un riesgo particular de deterioro neurocognitivo y médico a largo plazo, incluyendo enfermedad pulmonar crónica (CLD, por sus siglas en inglés) tal como displasia broncopulmonar (BPD, por sus siglas en inglés).² Antes del uso rutinario de tensioactivo exógeno y terapia con esteroides prenatales, la fibrosis y la inflamación asociadas con este diagnóstico se atribuyeron principalmente a barotrauma y toxicidad por
40 oxígeno.^{2,3} Más recientemente, los pulmones de bebés que mueren con BPD han demostrado menos fibrosis que la encontrada históricamente.³ Los descubrimientos comunes ahora también incluyen alveolarización anormal con disminuciones en el desarrollo microvascular pulmonar, así como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores, que señalan factores patógenos adicionales que requieren estudio.³

- 45 En múltiples estudios, el uso de óxido nítrico (NO) inhalado en animales tratados con antagonistas del receptor de VEGF pareció promover el crecimiento vascular y alveolar pulmonar.^{4,7} Por lo tanto, proteger el pulmón prematuro de lesiones y promover la maduración pulmonar normal ahora representa dos métodos potenciales mediante los cuales podrían mejorarse los resultados para los recién nacidos en riesgo de BPD. Hasta la fecha, varios estudios clínicos primarios han evaluado la seguridad y eficacia del NO inhalado para la profilaxis de BPD en recién nacidos prematuros con resultados mixtos.^{8,15} Las dosis variaron de 5 a 20 ppm, sin embargo, no está claro qué dosis debería considerarse
50 óptima en esta población. En general, los sujetos con dificultad respiratoria menos grave parecieron demostrar algún beneficio, mientras que aquellos con el mayor grado de prematuridad tuvieron resultados menos exitosos. Estos datos han ampliado la comprensión de la compleja patogénesis que contribuye al desarrollo de la BPD y han llevado a los investigadores a preguntarse si los cambios en las variables relacionadas con el tratamiento, tales como el momento, la dosificación y la duración del tratamiento con NO podrían ser beneficiosos para optimizar los resultados de la terapia.
55

TABLA DE CONTENIDOS

DIRECTRICES ATS/AHA	72
Abman et al 2015	72
EVALUACIÓN NICHD	73
Truog et al 2014	73
COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS CLINICAL REPORT*	73
Kumar P y Committee on Fetus and Newborn 2013	73
DECLARACIÓN DE CONSENSO NIH	74
Cole et al, 2011	74
META-ANÁLISIS	75
Askie et al, 2011	75
Donohue et al, 2011	75
Barrington y Finer, 2010	76
Hoehn et al, 2006	76
Hoehn et al, 2000	77
EUNO (MERCIER, 2010)	77
Durrmeyer X, 2013	78
NO CLD (BALLARD RA, 2006)	80
Banks, 1999	81
Kaplan, 2006	82
Ballard PL, 2007	82
Di Fiore, 2007	83
Truog, 2007	83
Ballard PL, 2008	84
Hibbs, 2008	84
Keller, 2009a	85
Keller, 2009b	85
Posenchev, 2010	86
Ballard PL, 2010	86
Walsh, 2010	87
EARLY INO (KINSELLA, 2006)	88
Kinsella, 2009	88
Watson, 2009	90
<i>Gadhia, 2014</i>	91
INNOVO (FIELD, 2005)	92
Ahluwalia, 2006	93
Hoo, 2009	93
Huddy, 2008	93
HASCOET, 2005	95
Hamon, 2005	95
Desandes, 2004	96
Hamon, 2009a	97
Hamon, 2009b	97
Hascoet, 2009	97
NICHD-PINO (VAN MEURS, 2005)	99
Van Meurs, 2007	100
Van Meurs, 2005	100
Chock, 2008	100
Ambalavanan, 2008	101
Gordon, 2006	102
Hintz, 2006	102
Sokol, 2006	103
Hintz, 2007	103
SCHREIBER, 2003	105
Srisuparp, 2002	106
Izhar, 2001	106
Izhar, 2000	107
Mestan, 2005	107
White, 2010	109
Cooper, 2011	109
Patrianakos-Hoobler, 2011	111

FRANCO-BELGIAN COLLABORATIVE NO TRIAL GROUP (MERCIER, 1999)	112
Truffert, 2003	113
SVEDENKRANS ET AL, 2015	123
AIKIO ET AL, 2012	124
SHARMA ET AL, 2011	125
DEWHURST ET AL, 2010	126
O'DONNELL, FRANTA, y MILETIN, 2010	127
HOPPER ET AL, 2009	128
SU y CHEN, 2008	128
KHEMANI ET AL, 2007	129
KUMAR ET AL, 2007	130
TANAKA ET AL, 2007	131
DANI ET AL, 2006	132
LINDWALL ET AL, 2005	133
ATHAVALE ET AL, 2004	134
UGA ET AL, 2004	135
AIKIO ET AL, 2003	136
CLARK PL ET AL, 2002	137
TRUOG ET AL, 2002	138
DU ET AL, 2002	139
KINSELLA ET AL, 1999	140
YADAV y EMMERSON, 1999	141
CHEUNG ET AL, 1998	142
LAUBSCHER ET AL, 1997	143
SKIMMING ET AL, 1997	144
SUBHEDAR, RYAN, SHAW, 1997	145
SUBHEDAR y SHAW, 1997	146
BENNETT ET AL, 2001	146
VAN MEURS ET AL, 1997	147
PELIOWSKI ET AL, 1995	148

Anexo 1

REVISIÓN DE DATOS Y BIBLIOGRAFÍA Uso en Neonatos Prematuros

SUMARIO: ESTUDIOS INDIVIDUALES

Se realizó una búsqueda de la bibliografía médica para el período de 1995 a presente en PubMed, EMBASE, las bases de datos Cochrane y los archivos de resúmenes de las Pediatric Academic Societies usando los términos de búsqueda: "óxido nítrico", "neonato o bebé o recién nacido y "premature" (varios términos en inglés "preterm, premature, preemie"). La búsqueda arrojó los siguientes estudios clínicos y meta-análisis, que se han indexado por las características del estudio de la siguiente manera:

Estudios por características	
Por diseño de estudio	
Primaria (fase principal)	
>100 sujetos: EUNO (Mercier, 2010), NO CLD (Ballard, 2006) ^{12, 14} , Early iNO (Kinsella, 2006) ¹⁵ , INNOVO (Field, 2005) ¹⁷ , Hascoet, 2005 ¹⁸ , NICHHD-PiNO (Van Meurs, 2005) ¹¹ , Schreiber, 2003 ⁹ , Franco-Belgian Collaborative NO Trial Group (Mercier, 1999) ¹⁹	
Meta-análisis	JHU EPC (Donohue, 2011) ²⁰ , MAPPiNO (Aske, 2011) ²¹ , Cochrane Review (Barrington y Finer, 2010) ²² , Hoehn, Krause y Buhner, 2006 ²³ , Hoehn, Krause y Buhner, 2000 ²⁴
Multicéntrico, aleatorizado, controlado	EUNO (Mercier, 2010; NO CLD (Ballard, 2006); Early iNO (Kinsella, 2006); INNOVO (Field, 2005); Hascoet, 2005; NICHHD-PiNO (Van Meurs, 2005); Franco-Belgian Collaborative NO Trial Group (Mercier, 1999)
Síto único, aleatorizado, controlado	Schreiber, 2003
Piloto	Van Meurs, 2007 (NICHHD-PiNO); Srisupat, 2002 ²⁵ (Schreiber, 2003)
Seguimiento de 1 año	Watson, 2009 ²⁶ (Kinsella, 2006); Hibbs, 2008 ²⁷ (morbilidad pulmonar -NO CLD); Hoo, 2009 ²⁸ (morbilidad pulmonar-INNOVO)
Seguimiento de 2 años (desarrollo neurológico)	Walsh, 2010 ²⁹ (NO CLD); Keller, 2009b ³⁰ (NO CLD); Kinsella, 2009 ³¹ (Kinsella, 2006); Hintz, 2007 ³² (NICHHD-PiNO); Mestian, 2005 ³³ (Schreiber), Durrmeyer 2013 ³⁴
Seguimiento de 4-5 años	Huddy, 2008 ³⁵ (cognitivo/conductual - INNOVO); Patianakos-Huebner, 2011 ³⁶ (preparación escolar - Schreiber)
Seguimiento de +7 años	Hamon, 2009a ³⁷ (desenlaces clínicos - Hascoet); Hamon, 2009b ³⁸ (neurodesarrollo - Hascoet); Hascoet 20 09 ³⁹ (morbilidad pulmonar - Hascoet)
Subanálisis	
Biomarcadores de estrés oxidativo	Ballard PL, 2008 ⁴⁰ (NO CLD); Hamon, 2006 (Hascoet); Cooper, 2011 ⁴¹
Distribución del peso al nacer de IVH/PVL grave y muerte	Cooper, 2011 ⁴¹
Valor predictivo de BPD	Ambalavanan, 20 08 ⁴² (NICHHD-PiNO)
Fiabilidad y precisión interobservador de ultrasonido craneal	Hintz, 2008 ⁴³ (NICHHD-PiNO)
Evaluación de la lesión cerebral	White, 2010 ⁴⁴ (Schreiber); Kaplan, 2006 ⁴⁵ (NO CLD)
Índices hemodinámicos	Desandes, 2004 ⁴⁶ (Hascoet)
Marcadores y mediadores inflamatorios	Truong, 2007 ⁴⁷ (NO CLD); Izhar, 2001 ⁴⁸ (Schreiber)
Metabólitos de NO	Posencheg, 2010 ⁴⁹ (NO CLD); Ballard P, 201 0 ⁵⁰ (NO CLD)
Respuesta de NO	Keller, 2009a ⁵¹ (NO CLD); Anluwalia, 2008 ⁵² (INNOVO)
Toxicidad de NO -relacionada con la dosis	Sokol, 2006 ⁵³ (NICHHD-PiNO)
Correlación OI con otras variables	Van Meurs, 2005 (NICHHD-PiNO)
PPROM, oligohidramnios y sospecha de hipoplasia pulmonar	Chock, 2009 ⁵⁴ (NICHHD-PiNO)
Función pulmonar	Di Fiore, 2007 ⁵⁵ (NO CLD); Izhar, 2000 ⁵⁶ (Schreiber)
Subcorrete de RDS	Truffert, 2003 ⁵⁷ (franco-belga)
Incidencia de perforación intestinal espontánea	Gordon, 2006 ⁵⁸ (NICHHD-PiNO)
Composición y función de tensioactivo (TAF)	Ballard PL, 2007 ⁵⁹ (NO CLD)

Estudios por características	
<100 sujetos: Aikio 2012 ⁶ , Sharma 2011 ⁶³ , O'Donnell 2010 ⁶² , Dewhurst 2010 ⁶³ , Hopper 2009 ⁶⁴ , Kumar 2007 ⁶⁵ , Su y Chen, 2008 ⁶⁶ , Khemani, 2007 ⁶⁷ , Tanaka, 2007 ⁶⁸ , Dani, 2008 ^{69, 70} , Lindwall, 2005 ⁷¹ , Uga 2004 ⁷² , Athavale, 2004 ⁷³ , Aikio, 2003 ⁷⁴ , Clark, 2002 ⁷⁵ , Du, 2002 ⁷⁶ , Truog, 2002 ⁷⁷ , Banks, 1999 ⁷⁸ , Kinsella, 1999 ⁷⁹ , Cheung, 1998 ⁸⁰ , Laubscher, 1997 ⁸¹ , Skimming, 1997 ⁸² , Subhedar, 1997 ⁸³ , Van Meurs, 1997 ⁸⁴ , Pellowski, 1995 ⁸⁵	
Aleatorizado, controlado	Su y Chen, 2008; Dani, 2006; Lindwall, 2005; Kinsella, 1999; Subhedar, 1997; Skimming, 1997
No aleatorizado, prospectivo	Aikio, 2012; Athavale, 2004; Aikio, 2003; Clark, 2002; Laubscher, 1997
Cohorte histórica	Tanaka, 2007
Observacional	Pellowski, 1995
Retrospectivo	Sharma 2011, O'Donnell 2010; Kumar, 2007; Khemani, 2007; Uga 2004; Du, 2002
Piloto	Lindwall, 2005; Banks, 1999 (Fase II, marcador abierto, no controlado)
Gratuito proporcionado	O'Donnell 2010; Dewhurst 2010; Truog, 2002; Van Meurs, 1997
Seguimiento de >2 años	Bernett, 2001 ⁸⁶
Subanálisis	Subhedar y Shaw, 1997 ⁸⁵ (cambios en oxigenación, soporte respiratorio y hemodinámica pulmonar)
Por criterios de estudio combinados (Rutina temprana = ingreso a <3 días en neonatos intubados; Rescate temprano = entrada a <3 días, basándose en el estado de oxigenación; Tratamiento posterior = entrada en >3 días, base como se ha indicado)	
Tratamiento de rutina temprano	EUNO (Mercier, 2010); Early iNO (Kinsella, 2006); Schreiber, 2003
Tratamiento de rescate temprano	Aikio, 2012; INNOVO (Field, 2005); Hascoet, 2005; NICHD-PNO (Van Meurs, 2005); Franco-Belgian Collaborative NO Trial Group (Mercier, 1999); Su y Chen, 2008; Dani, 2006; Aikio, 2003; Kinsella, 1999; Srisuparp, 2002 (piloto para Schreiber, 2003)
Tratamiento posterior, riesgo basado en BPD	NO CLD (Ballard, 2006); Subhedar, 1997; Subhedar y Shaw, 1997
Tratamiento posterior, BPD establecido o en evolución	Athavale, 2004; Clark, 2002; Truog, 2002; Banks, 1999
Otro	Khemani, 2007; Tanaka, 2007; Lindwall, 2005; Uga, 2004 (hipoplasia pulmonar debido a oligohidramnios); Du, 2002 (a término y prematuros - sujetos con HRF o PP-HN); Yadav, 1999; Laubscher, 1997 (rescate en a término y prematuros); Van Meurs, 1997; Skimming, 1997 (prematuros con RDS); Pellowski, 1995
Los sujetos tenían BPD/CLD existente	Khemani, 2007; Athavale, 2004; Clark, 2002; Truog, 2002
Por peso al nacer como criterio de entrada (g)	
401 a 1.500	Van Meurs, 2005
>500	EUNO (Mercier, 2010)
426 a 1.453	Uga, 2004
448 a 1.790	Banks, 1999
500 a 1.250	NO CLD (Ballard, 2006); Kinsella, 2006
500 a 1.500	Athavale, 2004
<750 a 1.500	Hascoet, 2005
<750 a 2.000	Schreiber, 2003
750 a 2.500	Sharma 2011, Van Meurs, 1997
Media de 1.000	Yadav, 1999
>1.000	Lindwall, 2005
<1.250	Clark, 2002; Truog, 2002; Kaplan 2006
<1.500	Aikio, 2012; O'Donnell, 2010; Aikio, 2003; Sokol 2006

Estudios por características	
51-500	Su y Chen, 2008; Cheung, 1998
Por criterios de valoración	
BPD/CLD	EUNO (Mercier, 2010); Chock, 2008; NO CLD (Baillard, 2006); Kinsella, 2006; Sokol, 2006; INNOVO (Field, 2005); NICHD-PINO (Van Meurs, 2005); Van Meurs, 2005 (Pilot); Uga, 2004; Schreiber, 2003; Franco-Belgian Collaborative NO Trial Group (Mercier, 1999 - BPD fue uno de varios desenlaces clínicos secundarios); Dani, 2008; Subhedar, Ryan, y Shaw, 1997; Subhedar y Shaw, 1997; Kinsella, 1999 (BPD fue uno de varios desenlaces clínicos secundarios); Bennett, 2001
IVH/PVL grave o muerte	Cooper, 2011
Oxigenación	Aikio, 2012; Sharma 2011; Dewhurst, 2010; O'Donnell, 2010 (en sujetos con BPD anterior); Su y Chen, 2008 (desenlace clínico secundario Inc. CLD); Khemani, 2007 (sujetos con BPD existente - PAH); Lindwall, 2005; Athavale, 2004; Aikio, 2003; Clark, 2002; Banks, 1999; Yadav, 1999; Cheung, 1998; Laubscher, 1997; Skimming, 1997 (RDS); Peliowski, 1995
HTN pulmonar	Sharma 2011; Kumar, 2007 (Factores de riesgo ID para PH); Tanaka, 2007 (desenlaces clínicos del desarrollo neurológico para sujetos con PPHN); Truog, 2002 (interacción de NO con endotelina-1 en sujetos PPHN y CLD); Du, 2002 (NO como rescate en a término o en prematuro con HRF o PPHN)
Por Dosis de NO (ppm)	
1-20	Van Meurs, 1997
5	EUNO (Mercier, 2010); Kinsella, 2006; Kinsella, 1999
5-10	Hascoet, 2005; NICHD-PINO (Van Meurs, 2005); Schreiber, 2003
5-20	Su y Chen, 2008; Du, 2002; Skimming, 1997
5-30	Tanaka, 2007
5-40	INNOVO (Field, 2005)
10	Dani, 2006; Athavale, 2004; Lindwall, 2005; Franco-Belgian Collaborative NO Trial Group (Mercier, 1999)
10-20	Sharma 2011; Srisuparp, 2002; Svedenkrans 2015
10-40	Laubscher, 1997
20	Aikio, 2012; Baillard, 2006; Clark, 2002; Truog, 2002; Aikio, 2003; Banks, 1999; Subhedar, 1997; Peliowski, 1995
Por duración del tratamiento con NO	
15 min	Skimming, 1997; Svedenkrans 2015
30 min	Lindwall, 2005
1 h	Yadav, 1999
2 h	Athavale, 2004
12 h	Tanaka, 2007
3-4 días	Aikio, 2012; Aikio, 2003; Banks, 1999 (período de estudio inicial: 72 horas, los que respondían recibieron terapia prolongada de 8 a 90 días)
Max. 137 h	Peliowski, 1995
Media: 98,5±21,4 h	Dani, 2006
Media: 4,9±2,3 días	Su y Chen, 2008
63 h (22-240 h)	Sharma 2011
7 días	Schreiber, 2003; Srisuparp, 2002; Truog, 2002; Van Meurs, 1997
7-21 días	EUNO (Mercier, 2010)
Max. 13 días	Clark, 2002
14 días	Kinsella, 2006; NICHD-PINO (Van Meurs, 2005)
18 días	Laubscher, 1997

Estudios por características		
21 días o extubación	Kinsella, 2006	
Min. 24 días	NO OLD (Ballard, 2006)	
Poco claro	INNOVO (Field, 2005); Hascoet, 2005	
Por modo de suministro de tratamiento		
CPAP nasal	ELUNO (Mercier, 2010); Ballard, 2006; Lindwall, 2005	
Ventilación mecánica - tipo no especificado	Sharma 2011, Khemani, 2007; Schreiber, 2003	
Solo ventilación convencional	Su y Chen, 2008	
Ventilación convencional o de alta frecuencia	Ballard, 2006; Todos los demás estudios	
Estudios que incluyen lesión neurológica o desenlaces clínicos neurológicos como inclusión o parte de la monitorización de eventos adversos		
Incidencia de PVL, IVH o ROP como parte de los desenlaces clínicos primarios o secundarios	Mercier 2010 (ELUNO); Kaplan 2006; Kinsella 2006; Hascoet 2005 (fase principal); Van Meurs 2005 (fase principal estudio NICHD PINO); Van Meurs 2007; Van Meurs 2005; Hintz 2006; Sokol 2006; Srisuparp 2002; Schreiber 2003 (fase principal); White 2010; Franco-Belgium Collaborative NO trial Group 1999 (fase principal); Durmeyer 2013	
Desenlaces clínicos del desarrollo neurológico: índice de desarrollo mental (MDI), índice de Desarrollo Psicomotor (PDI), Funtación de motricidad gruesa de Palisano, Bayley II SID, o ceguera/sordera	Walsh 2010; Kinsella 2006; Hintz 2007; Meztan 2005; Durmeyer 2013	
Deterioro del desarrollo neurológico como desenlace clínico primario o secundario	Keller 2009; Kinsella 2009; INNOVO (Field 2005); Hintz 2007; Durmeyer 2013	
Monitorización de seguridad neurológica	Ballard 2006 (fase principal)	
Desarrollo cognitivo o conductual	Huddy 2008; Patrianakos-Hoobler 2010 ³⁶ (preparación escolar); Hamon 2009; Durmeyer 2013	

DIRECTRICES DE HIPERTENSIÓN PULMONAR PEDIÁTRICA DE AHA/ATS

Se desarrollaron unas directrices para abordar la cuestión de cómo evaluar y tratar la hipertensión pulmonar (PH) pediátrica, que se define como una presión arterial pulmonar media en reposo (mPAP) >25 mmHg después de los primeros meses de vida. Antes de esta publicación, solo se habían realizado estudios en PH en adultos y estudios de enfermedad vascular pulmonar (PVD) relacionados que describen pautas de tratamiento, muy pocos estudios describen la seguridad y eficacia de las terapias para pediatría y no se han publicado directrices de tratamiento. Se estableció un grupo de trabajo de médicos y clínicos-científicos para crear un documento de directrices para el cuidado de niños con trastornos infantiles de PH, incluyendo PH relacionada con problemas cardíacos, enfermedades pulmonares y sistémicas así como hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH) que resultaron de PVD. La IPAH se considera un diagnóstico de exclusión y es una vasculopatía pulmonar que indica la ausencia de enfermedades del lado izquierdo del corazón o de las válvulas, parénquima pulmonar, tromboembolia u otras causas diversas. Véase la siguiente tabla para las definiciones de PH como se describe en estas directrices:

Trastorno	Definición
Hipertensión Pulmonar (PH)	mPAP $\geq$ 25 mmHg en niños >3 meses de edad al nivel del mar
Hipertensión arterial pulmonar (PAH)	mPAP $\geq$ 25 mmHg, PAWP $\leq$ 15 mmHg, PVRI >2 WU/m ²
Hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH) o PAH aislada	PAH sin enfermedad subyacente conocida que esté asociada con PAH, denominado HPAH con evaluación familiar o genética positiva
PHVD	Categoría amplia que incluye formas de PAH pero incluye sujetos con TPG elevada (mPAP-presión auricular izquierda o PAWP >6 mmHg) o PVRI alta como se observa en pacientes con anastomosis cavopulmonares sin mPAP alta
mPAP = presión arterial pulmonar media; PVRI = índice de resistencia vascular pulmonar; PAWP = presión de enclavamiento de la arteria pulmonar; HPAH = hipertensión arterial pulmonar	

hereditaria; PHVD = enfermedad vascular hipertensiva pulmonar

Las recomendaciones específicas que se establecieron en estas directrices se describen en la tabla a continuación. Los niveles de evidencia se basaron en datos de ensayos clínicos, magnitud del efecto del tratamiento, una evaluación de riesgo frente a beneficio, si el tratamiento dado fue útil o eficaz y una estimación de la certeza o precisión del efecto del tratamiento. El consenso de expertos y la experiencia clínica también se usaron en las recomendaciones cuando no se disponía de datos adecuados.

EVALUACIÓN NICHD

Desde la Conferencia de Desarrollo de Consenso de NIH (descrita a continuación), el uso de NO en bebés prematuros sigue siendo controvertido. Se realizó un estudio del NICHD NRN (Red de Investigación Neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano) con dos objetivos: 1) examinar el intervalo de uso de NO en bebés de edad gestacional (GA) extremadamente baja dentro de los sitios de NRN tanto antes como después de que se publicara la declaración de los NIH; y 2) evaluar el uso de NO con un enfoque de modelado de puntuación de propensión que analizó los desenlaces clínicos de BPD grave o muerte que se trataron en centros de NRN. Este enfoque se ajustó para cualquier diferencia sistemática que se observara en los bebés que fueron tratados frente a los no tratados con NO antes de comparar los desenlaces clínicos de BPD grave o muerte. Este estudio usó el Registro de base de datos genérico (GDB) de la NRN de NICHD de Eunice Kennedy Shriver para la selección de sujetos. Los detalles del estudio se describen en la tabla a continuación.

DECLARACIÓN DE CONSENSO DE NIH Y META-ANÁLISIS

Varios meta-análisis/revisiones sistemáticas aparecen en la bibliografía médica y se describen brevemente en la tabla a continuación. Los miembros del panel de la Conferencia de Desarrollo de Consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH) (Cole et al, 2011²⁸) realizaron una revisión de estos datos, así como las aportaciones de los investigadores del estudio y los asistentes a la conferencia. Los detalles de la declaración de consenso y los meta-análisis/revisiones sistemáticas se proporcionan a continuación en forma tabular.

Referencia	Directriz/estudios incluidos	Resultados
DIRECTRICES ATS/AHA Abman et al 2015 ¹⁷	Los miembros del comité fueron seleccionados por la American Heart Association (AHA) y la American Thoracic Society (ATS) para garantizar que los miembros se ajusten a los criterios de amplia experiencia en hipertensión pulmonar pediátrica tanto en áreas clínicas como de investigación.	Las siguientes recomendaciones se hicieron en estas directrices con respecto al uso de óxido nítrico inhalado para la hipertensión pulmonar pediátrica. La clasificación de los niveles de evidencia se describe al final de las recomendaciones <u>PH persistente del recién nacido</u> "El iNO puede ser beneficioso para los bebés prematuros con hipoxemia grave que se debe principalmente a la fisiología de PPHN en lugar de a la enfermedad pulmonar parenquimatosa, particularmente si se asocia con ruptura prolongada de membranas y oligohidramnios (Clase IIa; Nivel de evidencia B)". <u>Hernia diafragmática congénita</u> "La terapia con iNO puede usarse para mejorar la oxigenación en bebés con HDC y PH grave, pero debe usarse con precaución en sujetos con sospecha de disfunción del VI (Clase IIa; Nivel de evidencia B)". <u>Displasia broncopulmonar</u> "El tratamiento con iNO puede ser eficaz para bebés con BPD establecida y PH sintomática (Clase IIa; Nivel de evidencia C)". <u>Enfermedad cardíaca pediátrica</u> "Además de la atención postoperatoria convencional, el NO₂ y/o las prostaciclina inhaladas deben usarse como terapia inicial para las crisis hipertensivas pulmonares y la insuficiencia del lado derecho del corazón (Clase I; Nivel de evidencia B)". Clase IIa; El nivel de evidencia B se clasificó teniendo lo siguiente: 1) Recomendación a favor de que el tratamiento o procedimiento sea útil/eficaz 2) Algunas pruebas contradictorias de múltiples ensayos aleatorios o meta-análisis Clase IIa; El nivel de evidencia C se clasificó teniendo lo siguiente: 1) Recomendaciones a favor de que el tratamiento o procedimiento sea útil/eficaz 2) Solo opiniones de expertos divergentes, estudios de casos o tratamiento habitual Clase I; El nivel de evidencia B se clasificó teniendo lo siguiente:

Referencia	Directriz/estudios incluidos	Resultados
		1) Recomendaciones de que el procedimiento o tratamiento es útil/eficaz 2) Evidencia de un único ensayo aleatorio o estudios no aleatorios
EVALUACIÓN NICHQ		
Truog et al 2014 ⁴⁶	El estudio se realizó para proporcionar información adicional sobre el uso de NO en los bebés de edad gestacional (GA) extremadamente baja a través y dentro de los sitios de NRN, tanto antes como después de la declaración de la conferencia de desarrollo de consenso de los NIH. Se describieron dos metas para este estudio: 1) examinar el intervalo de uso de NO en bebés de edad gestacional (GA) extremadamente baja dentro de los sitios de NRN tanto antes como después de que se publicara la declaración de los NIH; y 2) evaluar el uso de NO con un enfoque de modelado de puntuación de propensión que analizó los desenlaces clínicos de BPD grave o muerte que se trataron en centros de NRN.	Hubo un total de 13 sitios 4757 sujetos nacidos entre 2008 y 2011 que estaban disponibles para el análisis. 1) Los cambios en el uso de NO se clasificaron por día de inicio de NO: <7 días (n=128); 7-28 días (n=140); o >28 días (n=47). En general, hubo una disminución en el uso de NO después del día 7 entre los 13 sitios desde el 4.6 % antes de la conferencia de los NIH (época 1) hasta después de la publicación de la conferencia hasta el 1.6 % (época 2), (P<0.0001). En 2011 solo 13 sujetos entre los días 7 y 28, y 5 sujetos después de 28 días comenzaron NO. 2) El modelado de puntuación de propensión se realizó en sujetos que iniciaron NO a >7 días (estos sujetos se asociaron con edades gestacionales más bajas y con soporte respiratorio significativo a los 7 días de edad) o que nunca iniciaron NO. Con el enfoque de análisis ajustado por propensión, el uso de NO se asoció con un mayor riesgo de BPD grave o muerte (OR = 2.24, 95 % CI 1.23 a 4.07). La conclusión general hecha por los autores indicó que estos resultados demostraron una amplia variabilidad en el uso de NO para bebés extremadamente prematuros durante 2008 a 2010, sin embargo, hubo una caída dramática en el uso de NO en 2011. Además el uso de NO en bebés extremadamente prematuros no se asoció a una mejora en la muerte o la incidencia de BPD grave en bebés <29 semanas de GA, especialmente en aquellos bebés que ya estaban gravemente enfermos en el día 7 de vida.
COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN: AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS CLINICAL REPORT		
Kumar P y Committee on Fetus and Newborn 2013 ⁴⁹	Un documento de orientación publicado por la American Academy of Pediatrics resume la evidencia existente con respecto al óxido nítrico inhalado en bebés prematuros y proporciona una orientación para su uso en esta población	El panel realizó una evaluación formal de la bibliografía y calificó la calidad de la evidencia para áreas específicas. Calidad de evidencia A: Grado de recomendación, fuerte, basándose en los resultados de ensayos controlados aleatorios, meta-análisis tradicionales y datos de pacientes individualizados, el panel afirmó que ni el rescate ni el uso rutinario de NO mejoran la supervivencia en recién nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria. Además, afirmaron que la evidencia no respalda el tratamiento de bebés prematuros que tienen insuficiencia respiratoria con NO para prevenir o mejorar displasia broncopulmonar (BPD), hemorragia intraventricular grave u otras morbilidades neonatales. Calidad de la evidencia, A, no se proporciona ninguna recomendación: Para la incidencia de deterioro cognitivo, parálisis cerebral o deterioro del neurodesarrollo en bebés prematuros

Referencia	Directriz/estudios incluidos	Resultados
		tratados con NO, se encontró que esto era similar al del control No se realizó una evaluación de la calidad de la evidencia ni una recomendación con respecto al tratamiento con dosis altas de NO (20 ppm) a partir de la segunda semana posnatal, ya que proporciona una reducción en la tasa de BPD, se recomendaron ensayos adicionales para confirmar esto. Un meta-análisis de datos de pacientes individuales incluyendo edad gestacional, raza, índice de oxigenación, edad posnatal en el momento de la inscripción, evidencia de hipertensión pulmonar y modo de ventilación no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el efecto de NO. Los efectos del NO en los desenlaces clínicos pulmonares de los recién nacidos prematuros en la infancia temprana se encontraron solo en datos limitados con resultados inconsistentes. La seguridad del uso de NO en esta población sugirió que el NO era seguro y no aumentó la inflamación pulmonar o el estrés oxidativo.^{47,50,62-63} * Varios neonatólogos respondieron al informe clínico de la AAP identificando áreas con las que no estaban de acuerdo con el informe clínico de AAP.⁵⁴ La respuesta consistió principalmente en dos puntos principales que los autores querían discutir: Los autores solicitaron al Comité que revisara su declaración sobre el uso de NO para bebés prematuros eliminando las recomendaciones de "no NO" para bebés prematuros con hipertensión pulmonar de modo que los neonatólogos usen su juicio clínico para tomar sus propias decisiones en esta área crítica. Además, solicitaron que el Comité enfatice la importancia de que se realicen estudios adicionales sobre si el NO puede beneficiar a poblaciones específicas de bebés prematuros tales como afroamericanos u otros, en lugar de implicar que la investigación con respecto al NO en esta población está completa.
DECLARACIÓN DE CONSENSO NIH		
Cole et al, 2011 ⁶⁵	La declaración de consenso se derivó de paneles de discusión, datos de la revisión sistemática del Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center (JHU EPC); presentaciones de los investigadores del estudio durante la sesión pública de 2 días; y entrada de los asistentes a la conferencia. Se plantearon seis preguntas considerando el efecto y la seguridad del NO con respecto a: 1) tasas de supervivencia y/o la incidencia o gravedad de BPD; 2) riesgos a corto plazo; 3) desenlaces clínicos pulmonares y/o de desarrollo neurológico a largo plazo; 4) varianza de BPD y/o muerte así como	1) En general, la evidencia actual no demostró que la terapia con NO aumente las tasas de supervivencia en recién nacidos prematuros que requieren asistencia respiratoria y que, en aquellos sujetos que sobreviven a las 36 semanas de edad posmenstrual, la evidencia no apoyó la hipótesis de que el NO reduce la incidencia de BPD. 2) No se encontró evidencia de que el NO disminuya o aumente el riesgo de sepsis de inicio tardío, conducto arterioso persistente, retinopatía grave del prematuro (ROP) y complicaciones pulmonares tales como fugas de aire o hemorragia pulmonar. 3) Hubo evidencia en 1 estudio de una ventaja en el desenlace clínico pulmonar a largo plazo, pero la evidencia general no justifica el uso generalizado de NO en la prevención de la enfermedad pulmonar a largo plazo. La variación en las medidas y el momento de las evaluaciones utilizadas para evaluar el estado del desarrollo neurológico dificultó el análisis. No se encontraron diferencias significativas entre grupos en el retraso motor, discapacidad visual o auditiva. En dos estudios que encontraron una asociación entre la terapia con NO y la incidencia de parálisis

Referencia	Directrices/estudios incluidos	Resultados
	deterioro del neurodesarrollo a través de subpoblaciones; 5) impacto del momento de inicio de la dosis, modo de suministro, dosis, duración y terapias concomitantes; y 6) qué estudios futuros se necesitan para evaluar los riesgos, los beneficios y las alternativas a las terapias de NO.	cerbral, los resultados se contradicen entre sí. Un pequeño número de estudios individuales y ninguno de los meta-análisis encontraron asociaciones significativas entre la terapia con NO y cualquier tipo de desenlace clínico del desarrollo neurológico hasta la edad de 5 años. Se sugirió que los estudios futuros usen herramientas de evaluación más nuevas tales como neuroimágenes y pruebas de comportamiento estandarizadas en puntos de tiempo apropiados para la edad.
	La declaración final está disponible en: http://consensus.nih.gov/2010/infonistatement.htm	4) El JHU EPC arrojó pruebas insuficientes de mejores desenlaces clínicos de desarrollo neurológico en cualquier subpoblación. El panel de consenso recomendó especial precaución en estudios de uso de rescate temprano en sujetos prematuros que pesan <1.000 g y que tienen <34 semanas de gestación. El panel también observó que existen situaciones clínicas raras que no se han estudiado adecuadamente en neonatos prematuros (por ejemplo, hipertensión pulmonar, hipoplasia) y sugieren que los médicos discutan el perfil de riesgo/beneficio actual entendido y las incertidumbres restantes con las familias.
		5) No hay pruebas suficientes de que las variaciones en el momento de la iniciación, dosis, duración, modo de ventilación, modo de administración o tratamiento concomitante sean perjudiciales en términos de BPD, muerte o desenlace clínico del desarrollo neurológico. El panel señaló que, aunque la evidencia sugiere que algunos regímenes de tratamiento pueden proporcionar mayores beneficios, se justifica un estudio adicional para confirmar esos descubrimientos.
		6) Se necesita investigación futura para evaluar el efecto sobre el desarrollo y la función pulmonar para confirmar el beneficio potencial de una sincronización posterior, dosis más alta y duración más larga, farmacología y toxicología específicas del neonato prematuro; efecto de las variables relacionadas con el tratamiento en las subpoblaciones asignándolas aleatoriamente por separado en lugar de análisis post hoc; terapias alternativas; seguridad y eficacia a largo plazo hasta un mínimo de edad escolar; y el uso de herramientas de evaluación más nuevas con una precisión predictiva potencialmente mejor.
META-ANÁLISIS		
Askie et al, 2011 (MAPPINO)	Se incluyeron 12 estudios. Los autores afirmaron que el uso de datos de pacientes individuales (DPI) en comparación con datos agregados permitió una evaluación más sólida de la relación entre las características a nivel de paciente y de ensayo y el efecto del tratamiento. Total n = 3.298 Los estudios primarios incluyeron: EJUNO-Mercier, 2010; Van Meurs, 2007; Ballard, 2006; Kinsella, 2006; Dani, 2006; Hascoet, 2005; INNOVO-Field, 2005; Van Meurs, 2006; Schreiber, 2003; Situparp, 2002; Kinsella, 1999; Subhedar, 1997; Tanaka, 2007.	Incluyeron recién nacidos prematuros con ventilación <37 semanas de edad gestacional que se asignaron al azar a NO o placebo. El compuesto de BPD o muerte no fue significativamente diferente entre los grupos (RR: 0,96, 95 % CI 0,92 a 1,01; P=0,11). Tendencia hacia la significancia: el 25 % de los sujetos NO frente al 23 % de los controles tuvieron eventos neurológicos graves en la formación de imágenes (RR: 1,12, 95 % CI 0,99 a 1,28, P=0,09). No se observaron diferencias significativas en el efecto de NO por ninguna de las características a nivel de paciente probadas. Se observó evidencia de desenlace clínico mejorado (prueba de interacción P<0,001) en estudios donde la dosis inicial de NO fue >5 ppm frente a ≤5 ppm, pero este efecto no se observó usando otros niveles de dosificación o exposición. Los autores concluyeron que el uso rutinario de NO en recién nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria no podría recomendarse y que una dosis inicial mayor puede estar asociada a un mejor desenlace clínico. Se sugirieron estudios adicionales para confirmar estos descubrimientos, ya que los ensayos incluidos variaron en diseño.
Donohue et al,	Se analizaron 14 RCT para la mortalidad en la UCN, BPD	Revisión sistemática realizada por el Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center (JHU

Referencia	Directriz/estudios incluidos	Resultados
2011 ^{2b}	y riesgos a corto plazo. Se consideraron 7 estudios de seguimiento y 1 estudio observacional para otras preguntas de investigación, incluyendo la mortalidad posterior al alta y los desenlaces clínicos a más largo plazo tales como el desarrollo del desarrollo neurológico.	EPC). El informe de evidencia completo está disponible en: http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/infantinfants/infantinfants.pdf
(JHU EPC)	Los estudios primarios (de seguimiento) incluyeron: EUNO-Mercier, 2010; Su y Chen 2008; Van Meurs, 2007; Ballard, 2008 (Hibbs, 2007; Walsh, 2010); Kinsella, 2006 (Waisson, 2009); Dani, 2006; Hascoet, 2005 (Hamon, 2005); INNOVO-Field, 2005 (Huddy, 2008); Van Meurs, 2005 (Hintz, 2007); Schreiber, 2003 (Mestian, 2005); Srisuparp, 2002; Kinsella, 1999; Franco-Belgian Collaborative-Mercier, 1999; Subhedar, 1997; Tanaka, 2007. Total n = 3.461	La dosis de NO varió de 5 a 40 ppm y los sujetos ≤34 semanas se inscribieron desde el nacimiento hasta los 27 días. De los 14 RCT y sus 5 estudios de seguimiento, se consideró que 6 tenían bajo riesgo de sesgo, 3 de 14 RCT tenían riesgo de sesgo incierto y 5 de 14 RCT tenían alto riesgo de sesgo. El estudio observacional de Tanaka tuvo un bajo riesgo de sesgo. Se consideró que cada desenlace clínico a corto y largo plazo tenía un grado de evidencia bajo a moderado. Los datos de mortalidad variaron en el tiempo de medición mientras estaba en la UCIN (por ejemplo, 7 días, 28 días, 36 semanas o 1 año de edad corregida) pero no se observaron diferencias significativas entre grupos en ninguno de los 14 RCT (RR: 0.93, 95 % CI 0.82 a 1,15). Se observó una pequeña diferencia a favor de NO (7 % de reducción) en el riesgo del desenlace clínico compuesto de BPD o muerte a las 36 semanas (RR: 0.93, 95 % IC 0.87 a 0.99). El riesgo de BPD solo a las 36 semanas no difirió entre NO y controles (RR: 0.93, 95 % CI 0.86 a 1,003). No se observaron diferencias significativas entre grupos en la incidencia de deterioro del desarrollo neurológico (RR: 0.91, 95 % CI 0.77 a 1,21), parálisis cerebral (RR: 1,36, 95 % CI 0.88 a 2,10), o deterioro cognitivo (RR: 0,72, 95 % CI 0,35 a 1,45). Los autores concluyeron que los datos no proporcionaron evidencia que respaldara la terapia con NO en neonatos prematuros con insuficiencia respiratoria que no fuera dentro del contexto de estudios clínicos aleatorizados rigurosamente realizados.
Barrington y Finer, 2010 ^{2c} (revisión Cochrane)	Se incluyeron 14 estudios y se agruparon post hoc como se indica a continuación: Rescate temprano (n total = 1.006): Su y Chen, 2007; Van Meurs, 2007; Dani, 2006; Hascoet, 2005; INNOVO (Field), 2005; Van Meurs, 2005; Srisuparp, 2002; Franco-Belgian Collaborative (Mercier, 1999); y Kinsella, 1999. Rutina temprana (total n=1.800): EUNO (Mercier), 2010; Kinsella, 2006; y Schreiber, 2003. Rescate tardío (total n=624): Ballard, 2006; y Subhedar, 1997.	No se realizaron análisis generales de los 14 ensayos debido a la heterogeneidad en los protocolos de estudio. No se encontró ningún efecto significativo sobre la mortalidad o la BPD en los grupos de rescate temprano o de uso posterior, aunque el efecto se acercó a la significación en el uso rutinario (RR típico 0.93 [95 % CI 0.86 a 1.01]). No se demostró un efecto claro sobre la frecuencia o gravedad de ningún grado de IVH, aunque se observó un aumento no significativo del 20 % en IVH grave en el grupo de rescate temprano. No se observó ningún efecto significativo sobre la incidencia de deterioro del desarrollo neurológico. Los autores concluyeron que el uso de rescate temprano no parecía ser eficaz, aunque pueda ser su uso posterior para prevenir BPD. El uso rutinario temprano no afectó a la lesión cerebral grave ni mejoró la posibilidad de supervivencia sin BPD.
Hoehn et al, 2006 ^{3a}	4 estudios publicados (Schreiber, 2003; Franco-Belgian Collaborative [Mercier], 1999; Kinsella, 1999; Subhedar, 1997) y 1 informe preliminar publicado en forma de resumen (Van Meurs, 2004) Total n = 808	El fracaso del tratamiento definido como el criterio de valoración combinado de mortalidad o BPD y los datos sobre ICH no estaban disponibles para el estudio de Van Meurs (n=415). El riesgo de fracaso del tratamiento se redujo significativamente en el grupo NO (126 de 208) frente a los controles (139 de 185) (P=0.0025; RR 0.81 [95 % CI 0.70 a 0.93]; número necesario a tratar = 7). La incidencia de BPD también se redujo significativamente en el grupo NO (188 de 415) frente a los controles (215 de 393) (P=0.0092; RR 0.83 [95 % CI 0.72 a 0.95]); número necesario a tratar = 11. De los 415 sujetos en NO, 169 murieron en comparación con 155 de 393 en el grupo de control (P = 0.72; RR 1.03 [95 % CI 0.87 a 1.22]). De manera similar, no se observaron diferencias significativas entre grupos en la incidencia de ICH mayor. Los autores concluyeron que, aunque parecía que el NO puede disminuir la BPD y el fracaso del tratamiento, los resultados deben interpretarse con precaución ya que el estudio más grande (Van Meurs) se terminó antes de tiempo debido a un aumento de ICH grave. Se recomendaron estudios adicionales para evaluar si la reducción de la BPD

Referencia	Directriz/estudios incluidos	Resultados
Hoehn et al. 2000^{2,4} 3 estudios publicados (Franco-Baigian Collaborative 1997) [Mercier], 1999; Kinsella, 1999; y Subhedar, Total n = 210	se asoció a cambios en los desenlaces clínicos del desarrollo neurológico.	Aunque la oxigenación mejoró en gran medida en 1 hora de la terapia con NO, esto no se tradujo en una reducción de la mortalidad (los desenlaces clínicos primarios de estos ensayos). No se produjo ninguna diferencia significativa en el número de muertes entre los sujetos con NO (44 de 111) y los sujetos de control (40 de 99) (P = 0.91) con la relación de probabilidades (OR) a favor de NO en 0.97, 95 % CI 0.54 a 1.75. La incidencia de muerte o BPD tampoco fue significativamente diferente entre los sujetos con NO (32 de 111) y los de control (34 de 99) (P=0.39; OR 0.77, [95 % CI 0.41 a 1.46]). Aunque no significativa, la tasa de IVH tiende hacia un ligero aumento en los sujetos con NO (35 de 111) frente a los de control (25 de 99) (P=0.33; OR 1.37; 95 % CI 0.69 a 2.74). Los autores afirman que se requieren estudios futuros para determinar si esto se correlaciona o no con el NO o la comorbilidad de esta población.

NIH = National Institute of Health; NO= óxido nítrico inhalado; n = número de sujetos; BPD = displasia broncopulmonar; RCT = ensayo controlado aleatorio; ppm = partes por millón; RR = riesgo relativo; CI = intervalo de confianza; IVH = hemorragia intraventricular; ICH = hemorragia intracraneal; OR = relación de probabilidades

ESTUDIOS CLÍNICOS INDIVIDUALES

Los estudios clínicos primarios con ≥100 sujetos neonatales se presentan a continuación tanto en forma tabular como narrativa. Los estudios primarios están ordenados en cronología descendente, después alfabéticamente si se publicaron dos o más estudios en el mismo año. Las descripciones solo se proporcionan para la porción de fase principal de los ensayos de múltiples fases. Después de la sección narrativa, los datos de todos los ensayos más pequeños se presentan solo en formato tabular.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
EUNO (MERCIER, 2010)^{2,15} Fase principal	Aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de neonatos prematuros Estudio de tratamiento de ruidos tempranos n=800	De 24+0 a 28+6 semanas NO medio, 26.6±1.3 semanas Placebo medio, 26.6±1.3 semanas Ingreso en las 12-24 horas posteriores al nacimiento	>500 g NO medio: 851±20 7 g Placebo medio: 864±19 2 g	5 ppm x 7-21 días iniciados a través de CPAP nasal, CMV o HFOV en las 2-26 horas posteriores al ingreso al estudio	P: Supervivencia a las 36 semanas de GA sin BPD (estratificada por edad y peso al nacer) S: Supervivencia sin lesión cerebral; días en ventilación mecánica; duración de la hospitalización; incidencia de ICH, conducto arterioso tratado, perforaciones intestinales/sepsis, neumotórax o hemorragia pulmonar	La tasa de éxito (Vivo sin BPD) fue significativamente menor (P = 0.73) en el grupo de NO (65 %) frente al grupo de placebo (86 %). La tasa de éxito fue más alta en ambos grupos en la estratificación de 26-28 semanas de GA frente al grupo de 24-25 semanas de GA. [Por peso al nacer, la tasa más alta de éxito fue en los recién nacidos más grandes (1.000-1.250 g) en comparación con los bebés más pequeños (500-999 g).] No se observaron diferencias significativas en la supervivencia sin lesión cerebral, la duración de la ventilación u hospitalización, o la	Después de una revisión exhaustiva de los datos y la consulta con múltiples expertos clínicos, la evaluación del patrocinador es que los datos de este único estudio no representan una serie de seguridad y que las diferencias observadas en las tasas de mortalidad no tienen ninguna probabilidad aparente de asociación con la terapia con NO. Los investigadores concluyeron que 5 ppm de NO, comenzado en las 1^{ra} 24 horas después del nacimiento y continuado durante una mediana de 3 semanas no mejoró la supervivencia sin BPD en recién nacidos muy prematuros con insuficiencia respiratoria de leve a moderada.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
Durmeyer X, 2013 ³⁴ (2 años de seguimiento del estudio ELINO)	2 años Evaluación del neurodesarrollo. A 1 año, n=661 (NO=322, Placebo=339); a los 2 años, n=630 (NO=306, Placebo=324).	1 año y después a los 2 años desde la edad original de 24-28 + 6 semanas. 1 año y 2 años: NO medio 26,5 (1,3); Placebo medio 26,6 (1,3)	1 año NO medio: 860,2 (213,8); 1 año placebo medio: 878 (193,0); no significativo 2 año NO medio: 858,0 (211,2); 2 año placebo medio: 883,9 (188,3); $P=(0,04)$.	5 ppm x 7-21 días iniciados a través de CPAP nasal, GMV o HFOV en las 2-26 horas posteriores al ingreso al estudio	P: Supervivencia a 1 y 2 años Neurologico: el Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa (GMFCS) y el Sistema de Clasificación de Habilidad Manual para identificar bebés con parálisis cerebral y función. Escala cognitiva evaluada por Bayley Scales of Infant and Toddler Development, tercera edición (Bayley-III). Del desarrollo: discapacidades clasificadas como discapacidad grave, moderada o mínima sin	Incidencia de eventos adversos, aunque el porcentaje de ICH grave fue mayor con NO (29 %) frente a los controles (23 %), al igual que PDA (NO, 15 %, controles, 11 %) y perforación intestinal (NO, 4 %, controles, 3 %). El grupo de NO tuvo una menor incidencia de hemorragia pulmonar (3 % frente a 4 % en los controles).	Los autores concluyeron que la terapia con NO iniciada dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento con una dosis inicial de 5 ppm no tuvo ningún efecto sobre el crecimiento, el desarrollo neurológico o el desenlace clínico respiratorio hasta los 2 años de edad. Se planea una evaluación neurológica adicional a los 7 años.
						En total, fallecieron 11 niños con una edad comprendida entre 36 semanas y 2 años (corrección con respecto a la prematuridad): 4 de 365 (1,0%) en el grupo con NO ; 7 de 397 (1,8%) en el grupo con placebo. De ellos, 9 fallecieron antes del alta hospitalaria. Posteriormente, 1 falleció por neumonía (grupo con NO) y 1 por síndrome de muerte súbita del lactante (grupo con placebo). No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones cognitivas medias compuestas, la frecuencia de parálisis cerebral, el trastorno convulsivo, la comunicación auditiva o los déficits visuales en los 2 grupos. No hubo diferencias significativas con respecto a la proporción de RP entre los grupos.	

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
					discapacidad. Evaluación retrospectiva de la retinopatía del prematuro (ROP). S: Supervivencia sin discapacidad del neurodesarrollo, hospitalización, crecimiento y otros desenlaces clínicos, uso de medicamentos y terapias concomitantes.	La mayoría de los sujetos en cualquiera de los grupos tenía neurodiscapacidades mínimas o nulas. Se observaron frecuencias similares de neurodiscapacidades moderadas y graves entre ambos grupos. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la supervivencia sin discapacidad del neurodesarrollo u hospitalización. Hubo una circunferencia de la cabeza media estadísticamente más pequeña a 1 año ($P = 0.03$) en el grupo con NO; un número menor de sujetos que tomaban medicamentos respiratorios considerados de alivio durante el primer año, 28 de 322 (8,7 %) en el grupo con NO frente a 37 de 339 (10,9 %) en el grupo de placebo, $P = 0.38$; y 34 de 322 (10,6 %) en el grupo con NO frente a 45 de 339 (13,3 %) en el grupo de placebo, $P = 0.28$ tomando medicamentos clasificados como preventivos.	
Seguimiento planificado de 7 años	Evaluación del desarrollo neurológico a los 7 años + desenlaces clínicos pulmonares						

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
NO CLD (BALLARD RA, 2006)^{15,17} Fase principal	Multicéntrico, cegado, aleatorizado, estratificados de acuerdo con el peso al nacer. (500-799 g y 800-1250 g) Se usó una puntuación de gravedad respiratoria mediana (no directamente convertible a OI porque no usó PaO ₂)	<32 semanas de GA GA media: 26 semanas Entrada a los 7-21 días de edad Edad media al ingreso: 16 días	500-1250 g BW medio: NO 766 g, placebo 759 g	20 ppm X 24 días. 20 ppm durante 48-96 h, después hasta 10 ppm, 5 ppm y 2 ppm a intervalos semanales. Se usó ventilación convencional y de alta frecuencia así como CPAP nasal La duración mínima del tratamiento fue de 24 días.	P: Supervivencia sin BPD a 36 WGA S: Duración de la oxigenoterapia y días en el hospital	La tasa de supervivencia sin BPD (incapaz de mantener sat> 88 % en RA) fue significativamente mayor en el grupo con NO. (43,9 % frente a 36,8 %). Esto fue cierto en ambos estratos de peso. Los recién nacidos tratados con NO también fueron dados de alta antes y recibieron oxígeno suplementario durante un tiempo más corto	El NO prolongado que se inicia entre los 7 y los 21 días de edad en recién nacidos prematuros sometidos a ventilación mecánica mejoró significativamente la supervivencia sin BPD sin efectos adversos a corto plazo. Importante caída en muerte/BPD En un análisis post hoc, se observó que el NO mejoró significativamente la supervivencia sin BPD para los bebés inscritos a los 7-14 días en comparación con el placebo, pero no para los bebés inscritos a los 15-21 días.
	La media fue 3,5 para ambos grupos = aprox. OI de 7 Estudio de tratamiento posterior, basado en el riesgo de BPD ²² n=582						

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
Banks, 1999⁷⁸ Piloto n=16	Un estudio piloto en fase II, marcado abierto, no controlado de sujetos con BPD grave, dependiente de ventilador para evaluar la seguridad y obtener datos preliminares sobre la posible eficacia y el régimen de dosificación para ensayos futuros (Ballard, 2006).	23-29 semanas de GA Mediana de GA: 25,5 semanas Edad de entrada: 1-7 meses Edad mediana al ingreso: 2,5 meses	448-1790 g Mediana de BW: 787 g	20 ppm x 72 horas. Los que respondían (n=11) recibieron terapia prolongada de 8 a 90 días	P: Cambio desde el valor inicial en PaO₂ a 1 hora y cambio desde el valor inicial en FiO₂ a las 72 horas. S: Cambio en PaCO₂ a 1 hora y cambio en la presión media de las vías respiratorias y el índice de eficiencia del ventilador a las 72 horas {Se describieron los efectos del uso prolongado en los que respondían, pero no se realizaron pruebas estadísticas}	11 de 16 sujetos tuvieron un aumento significativo en PaO₂ a 1 hora (mediana del cambio: 24 mm Hg; intervalo: -15 a 59 mm Hg; P<0.01). A las 72 horas, 11 sujetos tuvieron una disminución de $\geq 15\%$ en FiO₂ y 7 de estos sujetos tuvieron reducciones del $\geq 35\%$ (P<0.01). Ningún cambio significativo en la presión media de las vías respiratorias a las 72 horas (mediana del cambio: -1 cm H₂O; intervalo: -10 a +4 cm H₂O). A las 72 horas, tres sujetos que requirieron ventilación con oscilador de alta frecuencia + oxígeno al 100% en la entrada toleraron una reducción de H₂O ≥ 5 cm en la presión media de las vías respiratorias. Sin mejora significativa en el índice de eficiencia del ventilador a las 72 horas (mediana de proporción: 1.0; intervalo: 0.7 a 2.0). Prolongado: 11 de 16 sujetos mantuvieron una oxigenación mejorada después de 6 días con una mediana de la disminución de FiO₂ del 38% (intervalo: 17-60%). 10 de 11 sujetos continuaron su mejora a lo largo de la terapia con NO con una mediana de la disminución en FiO₂ del 52% (intervalo: 0-72%). A los 6 días, algunos sujetos pudieron tolerar presiones medias más bajas en las vías respiratorias (mediana del cambio: -2 cm H₂O; intervalo: +1 a -11). Al final de la terapia, el cambio medio en la presión media de las vías respiratorias: -5 cm H₂O (intervalo: +1 a -16). Sin mejora en la relación de eficiencia del ventilador.	Los niveles de Met-Hb permanecieron en <3% durante toda la terapia con NO. Ningún sujeto desarrolló IVH o mostró extensión de IVH existente y ningún sujeto tuvo evidencia clínica de sangrado durante la terapia. La 3-nitrorosina plasmática se midió en 9 de 16 sujetos y se detectó o elevó en aquellos con BPD grave al ingreso, antes de la terapia con NO (mediana: 0.33 ng/ml de proteína; intervalo: 0.16 a 1.22). Los niveles aumentaron después de 72 horas de NO en aquellos sujetos con FiO₂ disminuida, mientras que la terapia prolongada con NO produjo reducciones significativas (media: $55 \pm 18\%$; P<0.01) Desenlace clínico a largo plazo (3 a 24 meses): 4 de 11 con terapia prolongada fueron discontinuados; dos permanecieron ventilados con oxígeno <30%; uno recibió un trasplante de pulmón; y 4 de 11 murieron 11 días a 5 meses después de la inscripción (tasa de mortalidad: 36%). 3 de 5 no respondedores murieron (60%) y ninguno se discontinuó.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
Kaplan, 2006 ⁶ Subanálisis	Se llevó a cabo un caso-control anidado, para evaluar la posible contribución del NO a la evolución de la lesión cerebral. En el momento de esta análisis, la inscripción se completó en un 67 %. Cada sujeto con cambio desde el inicio en su ultrasonido de cabeza (HUS) se emparejó por grupo de peso al nacer y sitio de estudio con 2 sujetos de control con HUS estables	N/D	<1.250 g	N/D	Cambio en HUS desde el inicio, ya sea del HUS normal o del empeoramiento de la gravedad de IVH existente, hidrocefalia, quiste pericerebral, PVL. Las asociaciones entre factores de riesgo perinatales y neonatales, incluyendo la administración de NO se evaluaron con análisis univariados y multivariados.	El 53 % de los casos recibieron NO en comparación con el 56 % de los sujetos de control. 19 sujetos (4,8 %) tuvieron una evolución de los resultados de HUS. No se encontró que ninguna variable estuviera significativamente asociada con la evolución, aunque el valor predictivo del uso materno de tocotricos se acercó a la significancia (OR 0,21, 95 % CI 0,04-1,03). Se encontró que el uso de NO no está significativamente (OR 0,90, 95 % CI 0,30-2,70) asociado con la evolución de la lesión cerebral.	El uso de NO no aumentó las probabilidades de evolución de lesión cerebral en esta cohorte de sujetos de ELBW.
	n=393 casos disponibles						
Ballard PL, 2007 ²⁶ Subanálisis	Estudio de subpoblación concurrente de la función y composición del tensioactivo mediante aspirado traqueal (TAF). n=99	Media: 25,5 semanas	Intervalo: 725-785 g	N/D	Medición de la función y composición del tensioactivo	Después de 4 días de terapia con NO, la tensión superficial mínima disminuyó frente a los aumentos en el grupo de placebo (P=0,02). No se observaron diferencias significativas en ningún otro punto de tiempo y no se observaron diferencias significativas en la composición.	Debido a los resultados a los 4 días, se evaluó la relación con el desenlace clínico primario de la fase principal (supervivencia). En el grupo de NO con $\downarrow$ tensión superficial, la supervivencia sin EPD fue del 60 % en comparación con el 25 % en el grupo de placebo que tenía valores aumentados. Los autores comentaron que el estudio no tuvo la potencia suficiente para evaluar completamente estos descubrimientos del día 4, pero que se apoyó la seguridad general del NO.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
Di Fiore, 2007²⁵ Subanálisis	Subcohorta concurrente, estudio ciego de la función pulmonar realizado en 6 de los 21 sitios multicéntricos para evaluar la distensibilidad y resistencia de las vías respiratorias.	NO: 25.5±1.2 semanas GA; edad media al ingreso: 15.2±3.7 días Placebo: 25.5±1.1 semanas GA; edad media al ingreso: 15.6±4.0 días	NO: 752±178 g Placebo: 749±143 g	20 ppm	Resistencia espiratoria y adaptabilidad dinámica (normalizada por peso)	La resistencia y el cumplimiento del valor inicial fueron similares entre los grupos. No hubo un efecto significativo del NO en ninguna de las variables a 1 h, 1 semana o 2 semanas de gas de estudio.	Cuando se administra NO a 20 ppm, no se observaron beneficios a corto o mediano plazo en la mecánica respiratoria en estos recién nacidos prematuros ventilados mecánicamente, lo que contradice los datos de estudios anteriores en modelos de BPD en babuinos y ovinos. Los autores especulan que el NO puede mejorar los desenlaces clínicos respiratorios al aumentar la maduración pulmonar y disminuir la inflamación pulmonar, negando la necesidad de efectos sobre la mecánica respiratoria.
Truong, 2007⁴⁴ Subanálisis	Estudio de subpoblación concurrente de marcadores inflamatorios y mediadores en espirado traqueal. n=99	Edad en el lavado: NO medio: 15 días Placebo medio: 16 días	N/D	N/D	Los objetivos fueron 1) caracterizar la relación entre los marcadores/mediadores inflamatorios y la gravedad de la enfermedad; 2) identificar si la respuesta de NO puede predecirse a partir del TAF de valor inicial; y evaluar los posibles mecanismos de NO en los pulmones	No se observó correlación entre la gravedad de la enfermedad y los marcadores/mediadores. El uso de NO no alteró los marcadores o los recuentos de células totales significativamente frente al placebo en ningún momento. No se observaron diferencias entre la entrada al estudio temprana (7-14 días) y posterior (15-21) y marcadores/mediadores.	El análisis post hoc de los 47 sujetos con NO demostró que 21 sobrevivieron sin BPD a las 36 semanas, mientras que 26 tuvieron desenlaces clínicos desfavorables a 236 semanas. Los sujetos con desenlaces clínicos positivos tenían una tendencia hacia una mayor 8-epi-PGF _{2α} (P = 0.017) frente a aquellos con desenlaces clínicos desfavorables, pero esta diferencia desapareció el Día 4. Los autores concluyeron que no había evidencia para respaldar los aumentos asociados con el NO en la lesión o inflamación pulmonar.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
Ballard PL, 2008 ⁴⁶ Subanálisis	Estudio de subpoblación concurrente de biomarcadores plasmáticos de estrés oxidativo: relación con la enfermedad pulmonar y la terapia con NO n=100	N/D	N/D	N/D	Relación entre la terapia con NO y la enfermedad pulmonar mediante la medición de biomarcadores plasmáticos de estrés oxidativo	En el valor inicial, la proteína total se correlacionaba inversamente ($r = -0.25$, $P = 0.03$) con puntuación de gravedad respiratoria (RSS), mientras que el contenido de carbonilo se correlacionó positivamente con RSS ($r = 0.49$, $P < 0.001$). No se observó una correlación significativa entre la 3-nitrotirosina en plasma y los niveles de RSS o carbonilo y los valores fueron similares entre los grupos de desenlaces clínicos positivos y negativos. Ningún biomarcador se correlacionó significativamente con la edad gestacional. Los sujetos sin BPD tenían niveles de carbonilo un 30 % más bajos ($P = 0.03$) y RSS más bajos ($P = 0.001$) al inicio del estudio que aquellos con desenlaces clínicos adversos. No se observaron diferencias significativas en la proteína plasmática total, la carbonilación o la 3-nitrotirosina en ningún momento.	Los autores concluyeron que la terapia con NO no altera los biomarcadores plasmáticos de estrés oxidativo, apoyando la seguridad de NO. Se sugirieron estudios adicionales, ya que las limitaciones del estudio incluyeron un período de almacenamiento de muestras de 4 años que potencialmente podría haber afectado los ensayos y un poder de estudio insuficiente para detectar pequeñas diferencias que podrían tener una importancia fisiológica potencial.
Hibbs, 2008 ⁴⁷ Seguimiento de 1 año	seguimiento de 1 año a los 12 ± 3 meses de edad, ajustado por prematuridad. Asignación de tratamiento original aleatoria por sitio para tener en cuenta las diferencias regionales en la atención posterior al alta. Marcadores medidos de morbilidad pulmonar	NO medio: 25,8±1,4 semanas Placebo medio: 25,7±1,5 semanas	NO medio: 769±163 g Placebo medio: 762±150 g	N/D	Desenlaces clínicos pulmonares: (uso de broncodilatadores, "sibilancias o silbidos" en el pecho, uso de esteroides, uso de diuréticos, uso de oxígeno, hospitalizaciones) Relación del uso de broncodilatadores con la raza, el género, el peso al nacer y la edad al ingreso al estudio	Significativamente menos uso de broncodilatador, asteroide (inhala) y sistémico) y oxígeno en el grupo con NO frente a placebo. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en "sibilancias o silbidos" en el pecho u hospitalizaciones. Significativamente menos sujetos (blancos y no blancos, masculinos y	Se observaron significativamente menos morbilidades pulmonares en el grupo de NO. Los autores sugirieron que los médicos que consideren la adopción del protocolo de Ballard deberían revisar los descubrimientos de este estudio junto con los desenlaces clínicos del desarrollo neurológico que se informarán (véase Walsh, 2010).

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
	(síbilancias en el pecho; uso de broncodilatador, esteroides, diurético u oxígeno; rehospitalización).					femeninos) en el grupo con NO usaron broncodilatadores. Se observó el mismo patrón para todos los pesos al nacer y edades al inicio del estudio.	
Keller, 2009a³¹ 2 años subanálisis	n=455 Subanálisis de las respuestas diferenciales al NO a las 36 semanas frente a las 40 semanas en función de la edad de entrada, raza, género y otros parámetros.	N/D	N/D	N/D	Efectos generales y diferenciales de la terapia con NO a 40 PMA relacionados con: edad, diversas variables demográficas y la puntuación de RSS al inicio del estudio, así como la extubación antes de la entrada en el estudio. También se evaluó la relación entre el uso de broncodilatadores a 1 año y la respuesta de NO en el punto final original de 36 semanas frente a PMA de 40 semanas.	No se observaron diferencias significativas entre grupos para ninguna de las variables probadas ($P \geq 0,12$). El NO mejoró los desenlaces clínicos a las 40 semanas para todos los subgrupos y el desenlace clínico positivo a las 40 semanas predijo más fuertemente el uso reducido de broncodilatadores durante el primer año (RR 1,57; 1,27 a 1,94) que la supervivencia sin BPD (RR 1,26; 1,06 a 1,51).	Los autores concluyeron que todos los subgrupos pueden responder a NO a las 40 semanas, incluso si no hay respuesta aparente a las 36 semanas de PMA, mostrando potencial para mejorar el estado respiratorio durante el primer año.
Keller, 2009b³² Seguimiento de 2 años	Seguimiento de 24 meses para evaluar características neonatales asociadas con deterioro del desarrollo neurológico (ND) a los 2 años de edad	N/D	N/D	N/D	Efectos generales y diferenciales de la terapia con NO a los 2 años de edad en el NDI relacionado con el peso al nacer, edad al ingreso al estudio, raza, el género, exposición a dexametasona > 3 días, BPD a las 36 o 40 semanas, lesión neurológica y nivel de educación de la madre.	Se encontró que múltiples predictores perinatales estaban significativamente asociados con NDI: género femenino ($P = 0,02$); exposición a esteroides > 3 días ($P = 0,007$); BPD a las 36 semanas ($P < 0,0005$); BPD a las 40 semanas ($P < 0,0005$); y lesión neurológica ($P = 0,0001$). Ninguna variable tuvo una modificación significativa del efecto del tratamiento	Las características comúnmente asociadas con NDI mostraron relaciones significativas como se esperaba, pero ninguna se modificó significativamente por la terapia con NO.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
Posencheq, 2010⁴⁸ Subanálisis	Estudio de subpoblación concurrente de la relación entre los metabolitos de NO en el fluido de aspirado traqueal (TAF) y el plasma a diferentes dosis n=102	N/D	N/D	2-20 ppm	Efectos relacionados con la dosis de S-nitroso, N-nitroso, nitrato y complejos de metal-NO a 2, 5, 10 y 20 ppm	Los metabolitos de NO aumentaron 1.7-2.3 veces a 10 y 20 ppm frente a placebo en TAF y 1.6-2.3 veces en plasma a las mismas dosis.	El análisis post hoc mostró mejores desenlaces clínicos en sujetos con niveles de metabolitos más bajos al inicio del estudio. Los autores concluyeron que los niveles de metabolitos totales después del tratamiento con NO indicaron un suministro eficiente y cuantitativo, así como un potencial para un mayor suministro de NO a tejidos no pulmonares. Se hizo un comentario adicional de que debido a que no se observó riesgo de i comorbilidades relacionadas con la prematuridad, que la administración extrapulmonar puede conferir efectos neuroprotectores en estos sujetos.
Baillard PL, 2010⁴⁹ Subanálisis	Evaluación aleatorizada, controlada de metabolitos de NO en orina (NOx) en un subconjunto de sujetos con CLD NO n=50	Mediana: 26.1 ± 1.5 semanas	Mediana: 764 ± 142 g	20 ppm durante 3-4 días, 10 ppm durante 7 días, 5 ppm durante 7 días y 2 ppm durante 7 días	Niveles de orina de NOx usando un analizador de NO quimioluminiscente; niveles de creatinina usando un ensayo colorimétrico (reacción de Jaffe modificada) en comparación con la dosis de NO y el desenlace clínico	Sujetos aleatorizados entre 7 y 21 días a NO (n=25) o placebo (n=25). En los controles, NOx no cambió el tiempo extra (mediana: 206 pmol/mg; intervalo: 37-1,269). En los 11 sujetos sin BPD a las 36 semanas, la mediana de NOx fue de 485 frente a 189 pmol/mg en comparación con los 14 sujetos con BPD (P=0.13). En sujetos tratados con NO, hubo un aumento de 3 veces durante el período de estudio. Mediana de NOx 214 al inicio del estudio; 628 entre los días 1-11 (P<0.0001); 464 entre los días 12-25 (P<0.0001); y 401	Los autores observaron un aumento de 3 veces durante el período de estudio en los sujetos tratados con NO. Concluyeron que esto reflejaba la dosis de NO administrada y que el desenlace clínico pulmonar no solo puede verse afectado por la cantidad endógena producida, sino también por los niveles alcanzados durante la terapia con NO. Los investigadores también observaron que el aumento de 3 veces observado en este estudio fue similar al observado en el análisis de muestras de plasma y aspirado traqueal de sujetos NO CLD por Posencheq et al. 2009)

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
Walsh, 2010 ²⁴ Seguimiento de 2 años	Seguimiento de 24 meses para comparar los resultados del desarrollo neurológico entre los supervivientes de NO y de placebo. n=496	NO medio: 25,8 semanas Placebo medio: 25,7 semanas	NO medio: 767 g Placebo medio: 762 g	N/D	Deterioro del neurodesarrollo (NDI) definido como uno o más: 1) puntuación de MDI o PDI <70; 2) Puntuación Paisano de motricidad gruesa 22 "incapaz de caminar o gatear"; 3) sordera bilateral con audífonos; o 4) ceguera bilateral. Desenlaces clínicos evaluados estratificados por múltiples características demográficas y clínicas y subanálisis estratificados en 3 variables posteriores a la aleatorización: BPD a las 36 y 40 semanas y exposición >3 días a dexametasona posnatal	entre las semanas 4-8 ($P=0,03$). No se observaron diferencias significativas entre grupos según la edad al ingreso al estudio, peso al nacer, edad gestacional u otras variables demográficas. El subanálisis del efecto del tratamiento tampoco fue significativo para la BPD a las 36 semanas ($P = 0,48$), BPD a las 40 semanas ($P = 0,61$) y uso de esteroides posnatales ($P = 0,19$). El modelado multivariante para NDI mostró una asociación significativa ($P<0,0005$) con BPD a las 40 semanas, aunque esto no modificó el efecto del tratamiento.	Los autores concluyeron que 20 ppm de NO durante 24 días en neonatos prematuros ventilados de 7-21 días de edad fue tanto seguro como efectivo y proporcionó una mejor supervivencia sin BPD o efectos adversos aparentes sobre el crecimiento o el neurodesarrollo.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
INO TEMPRANO (KINSELLA, 2006)⁷⁶ Fase principal	Multicéntrico, cegado, aleatorizado, con estratificación según el peso al nacer. (500-749 g; 750-999 g; 1000-1250 g) NO administrado dentro de las 48 horas posteriores al nacimiento. No hay criterios con respecto a la gravedad de la enfermedad, además de estar intubado, media de QI: 5.4 (grupo NO) frente a 5.8 (placebo) Estudio de tratamiento de rutina temprano⁸² n=783	<34 semanas de GA GA media: 25.6 semanas. Entrada a <48 horas de edad; media de 30 h de edad	500-1250 g BW medio: NO 796 g, placebo 788 g	5 ppm x 21 días o extubación. Se usó convencional y de alta frecuencia	P: Muerte o BPD S: IVH grave, PVL y ventriculomegalia	En general, la incidencia de los criterios de valoración combinados de muerte y BPD no difirió significativamente entre el NO y el placebo EXCEPTO entre los bebés en el grupo de 1.000-1.025 g, donde hubo una reducción significativa en los criterios de valoración combinados (38,5 % frente a 64,1 %) y BPD solo (29,8 % frente a 59,6 %) El NO redujo el riesgo general de lesión cerebral como se ve por una disminución de la incidencia de PVL, IVH y ventriculomegalia No se observaron diferencias significativas entre grupos en la duración de la ventilación mecánica. No se observaron diferencias significativas entre grupos en ningún desenlace clínico secundario (fuga de aire, hemorragia pulmonar, conducto arterioso sintomático, enterocolitis necrotizante, reinternación del prematuro que requiere tratamiento, sepsis, uso de medicación a las 36 semanas o uso de medicación entre los supervivientes).	La dosis baja, temprana de NO no redujo el riesgo de BPD en bebés prematuros con RF y un peso al nacer de 500-1250 g, pero sí redujo el riesgo entre los bebés con un peso al nacer de 1.000 g o más, y el riesgo de lesión cerebral en la población general.
Kinsella, 2009³¹ Seguimiento de 1,2 año	estudio de seguimiento de 1 año (n=468) y 2 años (n=458) de los 611 recién	N/D	N/D	N/D	P: estado de neurodesarrollo (BSID, PDI y MDI)	No se observaron diferencias significativas (P>0,12) entre grupos en las puntuaciones BSID, PDI o MDI a 1 o 2 años de edad	Aunque la terapia con NO redujo la lesión cerebral temprana en esta población de estudio, no contribuyó a mejorar los desenlaces clínicos del

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desarrollos clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
	nacidos prematuros que sobrevivieron al alta						desarrollo neurológico a las edades de 1 y 2 años.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
Watson, 2009 ²⁶ Seguimiento de 1 año	Evaluación del neurodesarrollo (n=652 u 82,2 %) Datos de supervivencia (n=631) Transcurso de atención (n = 503)	N/D	N/D	N/D	Desenlaces clínicos evaluados a través de una evaluación del desarrollo neurológico en persona a la edad corregida de 1 año y mediante entrevistas telefónicas una vez cada 3 meses. El deterioro del neurodesarrollo incluía cualquiera de los siguientes: ceguera, parálisis cerebral, sordera, MDI o PDK70. Sin deterioro incluía MDI y PDI > 85 sin otros déficits	Deterioro del desarrollo neurológico (NDI). Los sujetos que completaron las pruebas se encontraban con mayor frecuencia en el estrato de peso al nacer medio (42 % frente a 30 %, $P=0,04$); Caucásicos (66 % frente a 50 %, $P=0,003$); y congénita (82 % frente a 65 %, $P<0,0001$). La supervivencia libre de NDI fue mayor en el grupo NO (67,9 % frente a 55,6 %, $P=0,04$). Supervivencia global: No diferentes entre el grupo de NO (79,2 %) frente a placebo (74,5 %) ($P = 0,12$). Seis sujetos murieron después del alta hospitalaria (NO, n=2 frente a placebo, n=4). Entre los subgrupos, los sujetos con NO en el intervalo de peso al nacer de 750-999 g tuvieron tasas más bajas de muerte o NDI (32,1 % frente a placebo (44,4 %) ($P = 0,04$) y una mayor tendencia hacia la supervivencia (89,2 % frente al 81,9 %, $P=0,09$). El uso de oxígeno suplementario fue común en los supervivientes (72 % durante una mediana de 3 meses). No hubo diferencias por brazo de tratamiento o en el estrato de peso al nacer de 1000-1250 g en el que el NO había reducido la BPD a las 36 semanas de edad posmenstrual. Los sujetos con NO en el intervalo de peso al nacer de 500-749 g tenían una mayor dependencia de oxígeno (11,7 %) frente a placebo (4,9 %) ($P = 0,04$). No hubo diferencias significativas en la medicación ambulatoria o uso hospitalario.	Ambo grupo de tratamiento experimentaron comúnmente algún tipo de deterioro del desarrollo neurológico, así como morbilidad pulmonar. Ambos grupos consumieron recursos de atención médica sustanciales.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
Gadhia, 2014TM Análisis retrospectivo	NO con vitamina A (n=118) frente a NO solo (n=253) en la incidencia de BPD y/o muerte;	<34 semanas	<1250 g	5 ppm	Primario: compuesto por muerte o BPD; evaluación del desarrollo infantil por Escalas de Bailey a 1 y 2 años. Secundario: incidencia de hemorragia intracraneal, retinopatía del prematuro, hemorragia pulmonar, neumotorax y enterocolitis necrotizante.	Reducciones significativas en los desenlaces clínicos primarios para los recién nacidos de 750-999 gramos de peso al nacer que recibieron NO más vitamina A en comparación con el grupo con NO solo (BPD: P=0,01; Muerte más BPD: P=0,01). Con respecto a las evaluaciones del neurodesarrollo a 1 y 2 años de edad, hubo 89 de los 232 (38 %) sujetos en 1 año que recibieron NO más vitamina A; 84 de 225 (37 %) que recibieron NO más vitamina A a los 2 años. Solo se observaron diferencias significativas en el seguimiento de 1 año y principalmente dentro del grupo de peso al nacer de 500-749 gramos (P = 0,01). Las puntuaciones generales de Bailey de las puntuaciones del índice de desarrollo mental también fueron significativamente más altas en el grupo de terapia combinada (P = 0,02). No se observaron diferencias significativas en la incidencia entre los grupos para ninguno de los desenlaces clínicos secundarios.	La terapia de combinación dentro del grupo de peso al nacer de 750-999 gramos en comparación con el grupo de NO solo tuvo una incidencia significativamente menor de BPD y/o muerte; la terapia de combinación dentro del grupo de peso al nacer de 500-749 gramos en 1 año tuvo una puntuación de Bailey significativamente más alta del índice de desarrollo mental en comparación con el grupo de NO solo. Dado que el estudio original no tenía potencia para detectar estas diferencias, se recomienda un estudio prospectivo y con potencia adecuada para explorar este efecto más a fondo.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
INNOVO (FIELD, 2005)¹⁷ Fase principal	Dos estudios paralelos, multicéntricos, aleatorizados, no ciegos de recién nacidos a término/casi a término y prematuros con HRF grave (prematuros, n=108) Mediana de OI: 32 Tratamiento de rescate temprano³² n=108	<34 semanas de GA y <28 días de edad con insuficiencia respiratoria grave. GA media: 27 semanas	1.036 g grupo con NO y 890 g grupo control	Iniciado a 5 ppm y podría aumentarse hasta un máximo de 40 ppm para lograr una respuesta satisfactoria (PaO₂ > 22,5 mm después de 15 min) Duración máxima del tratamiento poco clara Tensioactivo recibido cuando sea apropiado. Se usó ventilación convencional o de alta frecuencia.	P: Muerte o discapacidad grave a 1 año de edad corregida y muerte antes del alta o CLD. S: Duración en el hospital, en O₂, tiempo en ventilación mecánica, neumotórax, hemorragia pulmonar, PDA, NEC, ROP, anomalías cerebrales e infección. A 1 año de edad corregida: discapacidades neuromotoras, visión, audición, problemas respiratorios, convulsiones, admisiones hospitalarias.	Hubo alguna evidencia de prolongación de la UCI y aumento de los costes de dicha atención en el grupo con NO. El 59 % de los 108 sujetos fallecieron y el 84 % de los supervivientes tenían algún tipo de discapacidad (20 % de ellos clasificados como graves). El NO no tuvo un efecto de tratamiento significativo sobre: 1) el desenlace clínico primario a 1 año de edad corregida (RR 0,99, 95 % CI 0,76-1,29, P=0,94); 2) muerte u oxígeno suplementario a las 36 semanas de PMA (RR 0,98, 95 % CI 0,87-1,12, P=0,80); 3) muerte sola (RR 0,85, 95 % CI 0,62-1,16, P=0,30). Tendencia observada hacia más días de ventilación mecánica en el grupo tratado con NO (intervalo logarítmico: 3,6, P=0,06), pero sin diferencias significativas entre grupos. De 55 sujetos con NO, 28 habían establecido la alimentación oral en 1 año de edad corregida frente a los controles (n = 53) donde 20 sujetos lo habían hecho. Por 1 hora de edad corregida, 5 sujetos en cada grupo habían sido dados de alta a casa con oxígeno suplementario.	Inicialmente planeado para 200 sujetos Se observó una serie de limitaciones: 1. tamaño de muestra planificado no alcanzado El 2,30 % de los bebés en el grupo con NO recibieron otros vasodilatadores pulmonares 3. los bebés ingresaron ya muy enfermos y, por lo tanto, es posible que el NO se haya administrado demasiado tarde Los autores concluyeron que el NO no mejoró los desenlaces clínicos en neonatos gravemente enfermos, pero puede ser de algún beneficio para disminuir el riesgo de CLD en sujetos menos enfermos.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desarrollos clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
Ahiwalia, 2006³² Subanálisis	Estudio aleatorizado, de diseño cruzado, de cuatro períodos, de respuesta a cuatro dosis en recién nacidos prematuros que recibieron concentraciones de NO de 5, 10, 20 y 40 ppm en secuencias aleatorias x 15 minutos con un lavado de 5 minutos en el medio. Categorizados como respondedores o no respondedores según el aumento de PaO_2 posductal de 23 mm Hg. Mediana de OI: 27,1 n=13	Mediana de GA: 27 semanas; intervalo: 25-29 semanas	Mediana: 983 g; intervalo: 765-1120 g	5-40 ppm	Cambio en PaO_2 posductal para determinar el efecto de la gravedad de la enfermedad de referencia antes de cada dosis en el cambio absoluto	11 de 13 sujetos completaron el régimen de 4 dosis. Un sujeto que recibió una dosis única de 5 ppm de NO se retiró debido a coagulopatía, pero se incluyó en el análisis final. El 46 % de los 13 sujetos tuvo una respuesta clínicamente significativa al NO, pero no se identificó ningún efecto relacionado con la dosis.	Los autores aconsejaron que la dosis efectiva más baja debería usarse en aplicaciones clínicas en esta población y sugirieron estudios adicionales.
	Hoo, 2009³³ Seguimiento de 1 año	N/D	N/D	N/D	Pruebas de función pulmonar mediante la medición del flujo espiratorio máximo a capacidad residual; incidencia de enfermedades respiratorias; número de hospitalizaciones	No se observaron diferencias significativas entre los sujetos con NO y con placebo en la función pulmonar (-2.0 y -2.6 puntuaciones Z para NO y sin NO, respectivamente, 95 % CI de diferencia: -0.3, 1.6, $p=0.2$). El 63 % de los sujetos prematuros y el 73 % de los sujetos >34 semanas de edad gestacional notificaron al menos un ingreso hospitalario asociado a problemas respiratorios ($p=NS$).	Hoo y colaboradores observaron que el tamaño de muestra pequeño justifica la precaución al interpretar los resultados del estudio, pero que parecía que se producía una morbilidad respiratoria considerable en neonatos con insuficiencia respiratoria grave al nacer independientemente de la edad gestacional o el uso de NO. Se recomendaron estudios adicionales.
Huddy, 2008³⁵ Seguimiento de 4.5 años	Un estudio de 4-5 años en 38 de los 43 sujetos	GA NO medio: 28,5 semanas;	NO medio: 1.191±403 g	N/D	7 dominios (cognitivo, neuromotor, respiratorio, salud general, comportamiento, visión,	La proporción de sujetos en cada categoría de discapacidad no difirió significativamente entre el punto de tiempo de 1 año y este estudio	Huddy y colaboradores concluyeron que el uso a corto plazo de NO en esta población no transmitió ni beneficio ni daño en términos de

Estudio	Descripción	Edad gestacional al ingreso al estudio	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
	prematuros INNOVO supervivientes para evaluar los desenlaces clínicos cognitivos y conductuales. n=38	edad posnatal al ingreso al estudio: 17 días Media de GA: 28,2 semanas; edad posnatal al ingreso al estudio: 13 días	Placebo medio: 1.142 ± 440 g		audición y comunicación). Les puntuaciones de prueba fuera del intervalo normal indicaron "deteriorado", alguna pérdida funcional pero que necesitaba poco apoyo eran "discapacidad leve", uso de ayudas y que requirieran asistencia moderada fue "discapacidad moderada", y que necesitaba supervisión constante y educación especial estaba "gravemente discapacitado".	de seguimiento de 4-5 años. 34 de los 55 (62 %) sujetos con NO original habían muerto o estaban gravemente discapacitados frente a 37 de los 53 (70 %) sujetos con placebo (RR 0,69, 95 % CI 0,67-1,16). La estratificación por edad posnatal, el diagnóstico y la gravedad de la enfermedad produjeron resultados similares. No se observaron diferencias significativas entre grupos en ninguno de los dominios probados o en la utilización de costes.	desenlaces clínicos a más largo plazo. Se sugirieron estudios adicionales ya que los autores postularon que el alto grado de enfermedad en los sujetos de INNOVO al inicio del estudio puede haber limitado el beneficio de la terapia.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
HASCOET, 2005³⁰ Fase principal	Aleatorizado, multicéntrico, estudio no ciego para evaluar tempranamente, dosis baja de NO frente a placebo en bebés de <32 semanas de gestación con HRF ($\text{FiO}_2 > 40\%$, a $\text{AO}_2 < 0,22$). La aleatorización fue ciega hasta las 6 horas de edad. Después de 48 horas de edad, si el bebé tenía HRF, se dividía la asignación a NO o control.	<32 semanas de GA GA media: 25,7 semanas	De <750 g a >1.500 g	Iniciado a 5 ppm aumentado a 10 ppm si no hay respuesta, después de 2 horas Si se desarrolla hipoxemia refractaria ($\text{PO}_2 < 50$, $\text{PCO}_2 < 50$, FiO_2 de 1,0 NO se proporcionó. Duración máxima del tratamiento poco clara La discontinuación de NO se basó en el estado de respuesta. Se permitió la ventilación convencional usada a través de HFOV de rescate.	P: Supervivencia a 28 días sin muerte, necesidad de O_2 , IVH o hipoxemia refractaria S: La incidencia y la gravedad de IVH, PVL, dentro de los primeros 28 días de vida, la prevalencia de BPD o tratamiento con esteroides, la incidencia de hemorragia pulmonar, PDA, NEC e infecciones nosocomiales.	No hay diferencia entre el desenlace clínico primario entre el NO y el grupo de control, sin embargo, esto se refiere a una cohorte más grande de sujetos ($N = 860$), muchos de los cuales no eran elegibles para recibir la intervención aleatoria. No hubo diferencias significativas en ninguno de los desenlaces clínicos secundarios: el NO no aumentó el riesgo de IVH, BPD, NEC, PDA o infecciones nosocomiales. La dosis baja de NO no se asoció con ningún signo relacionado con el estrés oxidativo.	El NO parece ser seguro en bebés prematuros, pero no condujo a una mejora significativa en la supervivencia intacta del día 28. Los recién nacidos en el grupo de NO estaban inicialmente más enfermos que el grupo de control, lo que puede haber mitigado el beneficio del NO. El tamaño de la muestra puede haber sido demasiado bajo para demostrar una mejora en el desenlace clínico general. Recomendar que se considere el uso de NO cuando el tensioactivo y las estrategias de ventilación óptimas no hayan logrado una oxigenación suficiente poco después del nacimiento. En un editorial adjunto, Finer comentó que la interpretación de estos descubrimientos está limitada adicionalmente por una tasa relativamente alta de uso de NO de etiqueta abierta durante el estudio.
Hamon, 2005³¹ Subanálisis	Subanálisis aleatorizado del equilibrio oxidativo en neonatos muy prematuros	NO GA medio: 27,3±0,4 semanas	NO medio: 1.063 ± 58 g	Igual que la fase principal	malondialdehído plasmático (MDA) como marcador de estrés oxidativo y glutatión plasmático total (GSHt).	Después de 24 horas, MDA se redujo en sujetos con NO frente a placebo y fue similar a los sujetos de referencia. GSH fue más estable en sujetos con NO cuando no se observó diferencia	Los autores concluyeron que el NO temprano, a dosis bajas (5 ppm), mejoraba el equilibrio oxidativo y proporcionaba beneficios clínicos en estos sujetos prematuros con HRF moderada hasta

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desarrollos clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
	NO, n=37 HRF Placebo, n=39 HRF de referencia n=184 sin HRF	Media de GA de placebo: 27,9±0,4 semanas Grupo de referencia medio GA: 28,9±0,1 semanas	Placebo medio: 1,102 ± 54 g Grupo de referencia medio: 1,206 ± 26 g		peroxidasa de GSH intraeritrocitaria y aumento de las actividades de GSH reductasa como defensas antioxidantes	en la actividad de GSH reductasa y peroxidasa. Para el día 28, se observó una asociación entre la dependencia del oxígeno y: 1) mayores aumentos de MDA; 2) riesgo de muerte. Una mayor caída inicial en GSH se asoció con IVH.	Día 28 de vida. Hamon et al postularon que los resultados respaldan que la cascada perjudicial de lesiones inflamatorias y oxidativas era reversible en este punto de tiempo posnatal (28 días)
Desandes, 2004 ⁴⁶ Subanálisis	Subanálisis aleatorizado de índices hemodinámicos en neonatos muy prematuros <32 semanas de GA con HRF y aAO, <0,22. N=35	NO GA medio: 27,5±2,3 semanas; media de NO edad al ingreso: 16,5±10,8 h Media de GA de placebo: 27,8±2,1 semanas; edad media del placebo en el momento del ingreso: 19,8±15,4 horas.	N/D	5 ppm	Velocidad media del flujo sanguíneo pulmonar (MPBF-V). Flujo sanguíneo bajo (LPBF) definido como MPBFV<0,2 m/s. También se evaluó el efecto sobre el conducto arterioso	28 sujetos diagnosticados con LPBF (NO, n=11; placebo, n=17). 30 minutos después del NO, solo 9 sujetos tenían LPBF. La relación aAO aumentó significativamente en el grupo de NO de $0,14 \pm 0,05$ a $0,24 \pm 0,08$ ($P = 0,027$), pero esto solo fue evidente en aquellos con LPBF. En sujetos con NO inicialmente sin LPBF, 2 neonatos lo desarrollaron y tuvieron disminuciones en la proporción aAO ₂ (de $0,259$ a $0,151$, y de $0,217$ a $0,198$). No hubo diferencias significativas entre grupos en PDA al inicio o en la ecocardiografía final posterior a la discontinuación. El uso de NO dio como resultado un aumento moderado pero no significativo en la derivación exclusiva de izquierda a derecha (22 de 35 después de NO frente a 15 de 35 en el valor inicial). La derivación bidireccional tendió a disminuir ($P = 0,10$) con	La hipoxemia grave, pero no refractaria no fue predictiva de LPBF. De los 2 neonatos que desarrollaron LPBF después de NO, uno tenía una disfunción ventricular izquierda moderada y ambos tenían una enfermedad pulmonar grave que requería HFV. Los autores postularon que esto sugiere alguna influencia de la función ventricular en la respuesta al NO y también que la mejora en la ventilación es un precursor necesario para el tratamiento. Desandes et al concluyeron que la evaluación ecocardiográfica de LPBF parecía capaz de determinar qué neonatos <32 semanas de GA con HRF tenían más probabilidades de beneficiarse del NO en la oxigenación sistémica.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
						el tratamiento (2 de 4 sujetos con NO habían aumentado la derivación bidireccional después de la discontinuación) y ningún sujeto tuvo una derivación de derecha a izquierda exclusiva.	
Hamon, 2009a¹⁷ Seguimiento de 7 años	Un estudio de seguimiento de 7 años de desenlaces clínicos. Total 1X1=108 NO, n=20 con HRF Placebo, n=22 con HRF Referencia, n=66 sin HRF	Mediana de GA: 29 semanas; intervalo (28-30 semanas)	N/D	N/D	Altura, peso, circunferencia de la cabeza, neurodesarrollo intacto y rehospitalización por enfermedad pulmonar	No hubo diferencias significativas entre ninguno de los grupos para ninguno de los desenlaces clínicos.	Los autores concluyeron que el uso temprano de dosis bajas de NO en los recién nacidos prematuros enfermos no tuvo un impacto adverso en las variables antropométricas, el neurodesarrollo o los desenlaces clínicos generales en comparación con grupos de control y de referencia.
Hamon, 2009b¹⁸ Seguimiento de 7 años	Un estudio de seguimiento de 7 años de desenlaces clínicos cognitivos y de desarrollo neurológico. Total N=108 NO, n=20 con HRF Placebo, n=22 con HRF Referencia, n=66 sin HRF	Mediana de NO: 28,5 [28-30] semanas Mediana de placebo: 28 [27-30] semanas Mediana de referencia: 29 [28-30] semanas	N/D	N/D	Neurodesarrollo intacto, necesidad de apoyo médico especial, IQ global, grado escolar normal y necesidad de educación especial	Los resultados se dan como porcentaje o mediana e [intervalo intercuartílico] en orden de NO, placebo, después el grupo de referencia. Neurodesarrollo intacto: 80 %, 77,3 %, 90 % Apoyo médico especial: 65 %, 54,5 %, 59,4 % IQ global: 87 [76-90]; 97 [93-108]; 91 [82-104] Grado escolar normal: 84,2 %, 90,5 %, 78,5 % Educación especial necesaria: 73,7 %, 54,4 %, 58,5 %	Los autores concluyeron que el uso temprano de dosis bajas de NO en recién nacidos prematuros enfermos no tuvieron un impacto adverso en los desenlaces clínicos cognitivos o del desarrollo neurológico en comparación con los grupos de control y de referencia.
Hascoet, 2009¹⁹	Un estudio de seguimiento de 7 años de desenlaces clínicos	Mediana: 29 [28-30]	N/D	N/D	Volumen espiratorio forzado antes y después	No hubo diferencias significativas entre grupos en ninguna variable	La terapia con NO pareció dar como resultado resultados de prueba

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
Seguimiento de 7 año	respiratorios. Total N=101 NO, n=18 con HRF Placebo, n=19 con HRF Referencia, n=64 sin HRF				de betamiméticos; flujo espiratorio medio máximo (MMEF); capacidad pulmonar total; volumen residual; e incidencias de rehospitalizaciones por enfermedad pulmonar	excepto para MMEF ($P = 0,005$), aunque se observó una tendencia hacia un aumento significativo ($P = 0,066$) en la capacidad pulmonar total en el grupo de NO. Resultados de MMEF: NO: 1,900 [1,380-2,380] Placebo: 1,480 [1,053-1,584] Ref: 1,338 [1,120-1,742]	pulmonar similares o mejorados en esta población de prematuros.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
NICHD-PINO (VAN MEURS, 2005)^{17,18} Fase principal	Estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo para evaluar el NO en recién nacidos prematuros con FR grave (OI>10 después de la terapia con tensiónactivo). Tratamiento de rescate temprano³²: neonatos críticamente enfermos n=420	<34 WGA Media de edad h: 26 h NO, 28 h placebo Media de GA: 26 semanas	401-1500 g Media: 840 g en el grupo de NO y 837 g en el grupo de placebo	5-10 ppm generalmente hasta 14 horas. La duración máxima del tratamiento fue de 336 horas. Se usó ventilación convencional o de alta frecuencia.	P. Muerte o BPD S. Disminuir la incidencia de IVH o PVL de Grado III o IV, y el número de días de ventilación asistida, O2 uso, duración de la hospitalización y ROP	No hubo diferencia entre la incidencia del desenlace clínico primario entre los dos grupos (NO frente a placebo). El modo de ventilación tampoco tuvo un efecto significativo sobre la incidencia de muerte o BPD. En cuanto a los desenlaces clínicos secundarios, la frecuencia de IVH grave o PVL no fue significativamente diferente entre los dos grupos Estos recién nacidos ya estaban gravemente enfermos y la incidencia de IVH o PVL NO se evaluó antes de recibir NO. No se observaron diferencias significativas entre grupos en la duración de la ventilación mecánica	El uso de NO en recién nacidos prematuros críticamente enfermos que pesan <1500 g con insuficiencia respiratoria grave no disminuye la tasa de BPD o muerte. Media de OI: 24,5 primer estrato y 20,4 para el segundo (criterios modificados después del primer análisis intermedio) El análisis post hoc sugirió que los bebés >1000 g parecían beneficiarse del NO, con una disminución en la incidencia de BPD o muerte sin ningún aumento en la tasa de IVH. La ventilación convencional se asoció significativamente con la muerte (P = 0,01). En cambio, los bebés con un peso corporal de <1000 g que fueron tratados con NO tuvieron un aumento aparente en la mortalidad y una tasa más alta de IVH. El ensayo se terminó después del segundo análisis intermedio planificado. En ese momento, la incidencia de IVH o PVL de grado III o IV fue significativamente mayor en el grupo de NO El reclutamiento cesó con la inscripción de 420 pacientes en lugar de los 440 planificados.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
Van Meurs, 2007¹⁶ Pílobo	Estudio piloto, concurrente, aleatorizado, controlado, de neonatos prematuros más grandes (<34 semanas de GA, >1500 g) con dificultad respiratoria. Desenlaces clínicos primarios: muerte y/o BPD.	NO medio: 31,1±1,2 semanas Placebo medio: 31,4±1,11 semanas	NO medio: 1.970 ± 391 g Placebo medio: 2.168 ± 441 g	5-10 ppm hasta 14 horas	P: Muerte y/o BPD S: Incidencia de IVH (Grado 3-4) o PVL; días con oxígeno; duración de la hospitalización, días en ventilación mecánica, incidencia de fuga de aire, incidencia de ROP.	No se informaron diferencias significativas entre grupos en los desenlaces clínicos primarios o secundarios (antes o después del ajuste de los estratos de entrada de OI). Aunque no significativa (P = 0.08), hubo una tendencia hacia menos días de ventilación en el grupo NO (8,7 ± 5,4 días) en comparación con el placebo (16,8 ± 13,9 días). Los niveles de melahemoglobina permanecieron en 54 % y los niveles de NO ₂ permanecieron en ≤3 ppm para todos los sujetos combinados.	Los autores concluyeron que el uso de NO en esta población no resultó en una disminución significativa de la muerte y/o BPD y sugirieron que se necesitarían más estudios con tamaños de muestra más grandes para confirmar los resultados.
Van Meurs, 2005¹⁵ Subanálisis	Subanálisis concurrente de la cohorte NICHD PINO usando regresión logística para determinar la relación entre OI y diversas variables de desenlace clínico.	N/D	N/D	N/D	Correlación entre OI y: 1) muerte; 2) BPD (uso de oxígeno a las 36 semanas de PMA; 3) BPD fisiológica (saturación de oxígeno <90 % en aire ambiente); y 4) IVH o PVL grave (Grado 3-4)	La media de OI se correlacionó significativamente con la muerte (P<0,0001); mostró una tendencia hacia la significación (P = 0,0810) en correlación con la BPD fisiológica, pero no tuvo una relación significativa con los otros desenlaces clínicos.	La media de OI se correlacionó significativamente con la mortalidad en esta población.
Chock, 2008^{16,34} Subanálisis	Análisis retrospectivo de subconjuntos de neonatos prematuros con PPRQOM, oligodramnios y sospecha de hipoplasia pulmonar del NICHD-PINO y estudios piloto de bebés prematuros más grandes. Desenlaces clínicos primarios: muerte	NO medio: 27±2 semanas Placebo medio: 28±3 semanas	NO medio: 1.039± 355 Placebo medio: 1.179 ± 368 g	N/D	P: Muerte y/o BPD S: IVH o PVL grave, días en ventilación mecánica, días con oxígeno, cambio en PaO ₂ desde el valor inicial.	No hubo diferencias significativas entre grupos para la muerte y/o BPD (P = 0,18), muerte (P = 0,57), o para IVH o PVL grave (P = 0,46). El riesgo relativo de BPD a las 36 semanas de PMA fue más favorable en el grupo de NO, pero no alcanzó significación estadística (RR 0,50, 95 % CI 0,22-1,11, P=0,43). El cambio en PaO ₂ fue mayor en el grupo de NO en comparación con el placebo, pero no	Los autores concluyeron que los datos sugieren que el uso de NO resultó en una mejora aguda en la oxigenación, duración más corta del oxígeno suplementario y la ventilación mecánica sin aumento de la IVH grave o la PVL en esta población, pero recomendaron que

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
	y/o BPD. n=12					fue significativo (39 ± 50 frente a -11 ± 15 , $P=0,09$). Los días con oxígeno (61 ± 38 días frente a 90 ± 6 días) y ventilador (19 ± 15 días frente a 39 ± 30 días) también fueron menores en grupo NO frente a placebo, sin embargo, no se informó ningún valor de P para ninguno de los dos.	se necesitaban estudios más grandes aleatorizados para confirmar estos resultados.
Ambalavanan, 2008 ⁴² Subanálisis	Análisis retrospectivo del estudio PINO del NICHD para caracterizar las variables que son predictivas de muerte y/o BPD en recién nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria grave. Modelos de regresión y CART usados. n=420	Media: 26,12 semanas	Media: 840 g	N/D	Valor predictivo de 1) magnitud de mejora inicial en PaO ₂ ; 2) gravedad de la enfermedad; 3) datos demográficos; 4) respuesta a NO; 5) estado de la enfermedad antes de la entrada en el estudio; y 6) tratamiento antes de la entrada en el estudio.	Ni la magnitud de la respuesta de NO ni la aleatorización fueron predictivas de muerte y/o BPD. Bajo peso al nacer, género masculino, dosis adicionales de tensioactivo, mayor FiO ₂ al ingreso al estudio, OI más alta y un estado fuera de nacimiento se asociaron con muerte y/o BPD. La regresión por etapas mostró una asociación significativa entre un peso al nacer más alto (variable: por 100 g) y tasas más bajas de muerte y/o BPD solo en el grupo con NO (OR, 95 % CI 0,65 [0,56-0,76], estadística c para el modelo = 0,84). Los resultados del modelo CART fueron similares con un peso al nacer > 1.072 g asociado con una menor probabilidad de muerte/BPD (53 % frente al 83 % para el peso al nacer ≤ 1.072 g). FiO ₂ ≥ 90 % solo y FiO ₂	Se identificaron variables predictivas de muerte y/o BPD. Se sugirieron estudios adicionales para determinar si los indicadores a corto plazo de la respuesta de NO, si los hubiera, están asociados con un beneficio a largo plazo o si pueden ser útiles para ajustar la dosificación de NO.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
						≥90 % en sujetos con ≥2 dosis de tenosioactivo predijeron desenlaces clínicos negativos.	
Gordon, 2006³⁸ Subanálisis	Análisis retrospectivo que hace referencia cruzada a conjuntos de datos de PINO de NICHD y conjuntos de datos de NICHD genéticos para identificar y caracterizar la incidencia de SIP en los sujetos de PINO y determinar si la terapia de NO fue protectora. n=232 registros coincidentes disponibles, 13 con SIP	N/D	N/D	N/D	Incidencia de SIP: día de vida en el que se diagnosticó SIP; exposición postnatal a esteroides e indometacina	13 sujetos de 232 (5,6 %) registros coincidentes disponibles tenían SIP. De los 13, siete fueron tratados sin y seis fueron controles. En el grupo con NO, el 47 % tuvo exposición postnatal a esteroides e indometacina en comparación con el 49 % en los sujetos de control. 12 de los 13 sujetos SIP fueron diagnosticados dentro de los primeros 15 días de vida. Aunque no es significativo, hubo una tendencia hacia un diagnóstico posterior en los NO (10,3 ± 2,75 días) frente a los controles (8,0 ± 3,2 días) (P = 0,1)	La incidencia general de SIP fue similar entre los grupos con una tendencia hacia un diagnóstico posterior en el grupo con NO. Los autores concluyeron que esto era consistente con su hipótesis de que la sinergia farmacológica de esteroides-indometacina agota el NO en el león aumentando la vulnerabilidad de SIP. Estudios adicionales sugirieron que este análisis estaba limitado por el diseño retrospectivo, el tamaño de muestra pequeño y el tiempo de exposición a NO variable (1,4 a 173 horas)
Hintz, 2006⁴³ Subanálisis	Análisis retrospectivo de la fiabilidad interobservador y la precisión de la interpretación de los descubrimientos de ecografía craneal (CUS) que comparan lectores locales con dos centrales (n = 1219 CUS)	N/D	N/D	N/D	La fiabilidad interobservador de los lectores centrales y la precisión de los lectores locales en comparación con los lectores centrales en diversos grados de IVH, PVL y tamaño ventricular	1219 CUS (2438 hemisferios) fueron interpretados por ambos lectores centrales ciegos, mientras que 538 CUS leídos por lectores locales también fueron revisados por los lectores centrales. La fiabilidad fue excelente entre los lectores centrales para IVH grave, PVL y tamaño ventricular, pero solo regular cuando	Los autores concluyeron que los resultados demostraron consistencia entre los lectores locales y centrales para los descubrimientos de CUS desfavorables, pero sugirieron precaución en la interpretación de anomalías menos graves.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desarrollos clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
						las anomalías eran menos graves. La sensibilidad y la especificidad fueron igualmente altas para la lectura focal de anomalías graves, pero la sensibilidad fue menor para la IVH de grado 1 y 2.	
Sokol, 2006 ³³ Subanálisis	El análisis de subgrupos previamente completado sugirió que había una respuesta de NO diferencial basada en BW<1.000 g. Estos sujetos tenían grados más altos de mortalidad e IVH. Los autores usaron retrospectivamente el análisis bivariable para evaluar el potencial de toxicidades relacionadas con la dosis. Si los desenlaces clínicos fueron significativamente desfavorables, se evaluaron los estratos de peso al nacer (401-750 g; 751-1.000 g; y 1.001-1.500 g). (n=420)	N/D	VLBW como en la fase principal	Datos analizados de dosis iniciales de 0, 5 o 10 ppm y evaluados 3 horas después de la iniciación de gas	Efecto de la dosis de NO sobre BPD/muerte, BPD e IVH/PVL grave.	Se observaron varias diferencias significativas al inicio del estudio en los tres grupos de dosificación de NO (0, 5 y 10 ppm: 1) porcentaje de hemorragia pulmonar (8,1 %, 5,0 %, 17,3 %, P=0,0275); 2) edad en la aleatorización (28,9, 22,6, 31,6 horas; P=0,0161); 3) porcentaje de ventilación de alta frecuencia (59,7 %, 50,0 %, 71,2 %, (P=0,0285); 4) mortalidad (43,4 %, 45,8 %, 65,4 %, P=0,0162). Cuando la mortalidad se estratificó por peso al nacer, las dosis crecientes se correlacionaron en general con el aumento de la mortalidad para los subgrupos (P = 0,0064). Se observaron resultados significativos en el grupo de BW más bajo (401-750 g) donde la tasa aumentó del 52,3 % en el valor inicial al 60,4 % a 10 ppm y al 88,0 % a 10 ppm (P = 0,0046)	Los autores concluyeron que se demostró una correlación definitiva entre el aumento de la dosis inicial y el aumento de la mortalidad en todos los BW, lo que sugiere una preocupación sobre la posible toxicidad relacionada con la dosis en estos sujetos.
Hintz, 2007 ³² Seguimiento de 2 años	18-22 edad corregida, estudio de seguimiento del estudio NICHD-PINO para evaluar	NO medio: 26,8±2,3 semanas	NO medio: 958±27 6 g	N/D	Muerte, deterioro del desarrollo neurológico (NDI) definido como	No se observaron diferencias significativas en la muerte o NDI entre el grupo de NO (78 %) y el grupo de NO (78 %)	El análisis post hoc de los desenlaces clínicos primarios y secundarios de acuerdo con el peso

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
	los desenlaces clínicos del desarrollo neurológico (CP, MDI, PDI, ceguera y sordera) en recién nacidos prematuros (<34 semanas de GA, <1500 g) n=193	Placebo medio: 26,2±2,2 semanas	Placebo medio: 864±27 g		parálisis cerebral moderada a grave [CP], Índice de Desarrollo Mental [MDI] de BSID-II o Índice de Desarrollo Psicomotor [PDI] <70 con o sin CP; ceguera o sordera bilateral. El estado sin deterioro se definió como MDI y PDI ≥85 sin CP, ceguera o sordera. También se midieron la circunferencia de la cabeza y el peso.	Y los sujetos de placebo (73 %) (RR 1,07, 95 % CI 0,95-1,19, P=0,30). La PC de moderada a grave fue significativamente mayor en el grupo de NO (20 %) frente a placebo (11 %) (RR2,01, 95 % CI 1,01-3,98, P=0,0453). No se observaron diferencias significativas entre grupos en las otras variables y muy pocos sujetos eran bilateralmente ciegos o sordos para modelar el RR ajustado.	el nacer ≤ o > 1.000 g y el modelo de ventilación (alta frecuencia frente a convencional). Cuando se analizaron los desenlaces clínicos de todos los sujetos originales que tenían un desenlace clínico primario determinado (152 en cada grupo), el riesgo de "muerte" fue significativamente mayor (P = 0,04) en el grupo de NO (64 %) frente a placebo (52 %) al igual que el riesgo de "muerte o PC" (NO, 74 %; controles, 58 %, P=0,01) en sujetos que pesan ≤1.000 g. Cuando se usa ventilación convencional, los sujetos con NO >1.000 g frente a los controles tenían un riesgo significativamente mayor de "muerte" (NO, 64 %; controles, 44 %, P = 0,02) y "muerte o CP" (NO, 71 %; controles, 53 %, P=0,02). Cuando el análisis se asió a la cohorte de seguimiento, una tendencia (P = 0,035) hacia una mayor incidencia de "CP" en sujetos con NO (20 %) frente a controles (7 %). Hintz y colaboradores concluyeron que estos descubrimientos no demuestran ningún beneficio sobre los desenlaces clínicos de muerte, MDI o desarrollo neurológico cuando los recién nacidos prematuros reciben terapia con NO y recomendaron que dicho tratamiento se reserve para entornos de investigación hasta que estudios adicionales proporcionen resultados concluyentes.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
SCHREIBER, 2003⁸ Fase principal	Un estudio aleatorizado, unicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de diseño factorial 2x2 en recién nacidos prematuros <34 semanas de GA, <72 horas de edad y BW <2.000 g.	<34 WGA, <72 horas de edad (media de 12,9 horas con NO, 14 horas en placebo), con RDS que requiere ventilación mecánica y terapia con tensioactivo Media de GA: 27 semanas	<2000 g NO medio: 1017 g y placebo: 949 g	10 ppm el día 1 (12-24 h), seguido de 5 ppm x 6 días	P: Muerte u OLD S: Incidencia de hemorragia pulmonar e IVH El análisis post hoc, estratificado de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, se realizó para evaluar si el NO beneficiaba diferencialmente a los bebés con enfermedad respiratoria leve, en comparación inicial grave.	La incidencia del desenlace clínico primario (muerte o CLD) fue significativamente menor en el grupo de NO (48,4 %) en comparación con el placebo (63,7 %). (RR 0,76; 95 % CI 0,60 a 0,97; P=0,03) y no varió significativamente en ninguno de los grupos en función del peso al nacer (P=0,36). En el análisis post hoc, el NO disminuyó significativamente el riesgo del desenlace clínico primario frente al placebo entre los bebés cuyo CI inicial estaba por debajo de la mediana (RR 0,53; 95 % CI 0,35 a 0,81), pero se encontró que la influencia de la estrategia de ventilación no estaba asociada significativamente (P = 0,11). La incidencia de hemorragia pulmonar, no difirió significativamente entre los grupos; sin embargo, el tratamiento con NO se asoció a una reducción significativa en la incidencia de IVH grave y PVL en comparación con el placebo (RR 0,53; CI del 95 % 0,28 a 0,98; P=0,04).	A diferencia de otros ensayos, este estudio estudió a todos los bebés prematuros con RDS que requirieron ventilación mecánica. Schreiber y colaboradores concluyeron que las dosis bajas de NO iniciadas temprano reducen la incidencia de OLD y muerte en estos sujetos y también pueden reducir el riesgo de dos complicaciones a menudo asociadas con la prematuridad: IVH grave y PVL. Se sugirieron estudios adicionales, suficientemente potenciados para detectar una interacción significativa, para reevaluar el impacto de IMV en comparación con HFOV en la terapia con NO en esta población.
	Media de IQ: 6,94 Estudio de tratamiento de rutina temprano en recién nacidos prematuros intubados: n=207 NO, n=105 Placebo, n=102					Entre los supervivientes, la duración media de la ventilación mecánica fue de 16 días en el grupo de NO en comparación con 28,5 días en el grupo de placebo (P = 0,19). La mediana de la duración de la estancia hospitalaria fue de 65 días en el grupo de NO frente a 76 días para los sujetos que recibieron placebo (P = 0,22).	

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desentences clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
Srisuparp, 2002²⁵ Piloto	Un estudio piloto prospectivo, no aleatorizado, no cruzado, de etiqueta abierta en recién nacidos prematuros con ventilación mecánica <2.000 g de peso corporal que inicialmente presentaban RDS menos grave. El desentence clínico primario fue IVH grave (Grados 3-4). Valor inicial de OI (NO=10,8±1,5; placebo: 11,9±2,2)	NO medio: 26,8±0,5 semanas Placebo medio: 27,2±0,5 semanas	NO medio: 674±70 g Placebo medio: 907±73 g	20 ppm x 30 minutos, después a 10 ppm en 6-12 horas, después se discontinuó de 5 a 1 ppm. Tratamiento hasta 7 días. Se usó ventilación convencional o de alta frecuencia.	P: incidencia de IVH de grado 3-4 S: Cambio real y porcentual en PaO ₂ y OI	Las características del valor inicial fueron similares. El grupo con NO tuvo menos exposición a los esteroides prenatales que los controles, pero la diferencia no fue significativa. En comparación con el valor inicial, el grupo con NO tuvo disminuciones significativas en OI (P=0,02) y aumentos en PaO ₂ después de 30 minutos. Aunque se observó %Δ en la mejora en PaO ₂ (P=0,07) y PaCO ₂ (P=0,02), las diferencias entre grupos no alcanzaron significación estadística. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en los desentences clínicos primarios y los eventos adversos informados.	Los autores concluyeron que el NO mejora de forma aguda la oxigenación en recién nacidos con insuficiencia respiratoria de leve a moderada sin un aumento asociado en IVH. Se sugirieron estudios adicionales para evaluar los beneficios a largo plazo, como la incidencia de BPD y la mortalidad en esta población de pacientes.
	n=34						
Izhar, 2001⁴⁶ Subanálisis	Un subanálisis aleatorio, concomitante con el estudio de Schreiber, para investigar los efectos antiinflamatorios potenciales del NO en neonatos prematuros con dificultad respiratoria midiendo la concentración de interleucina-8 (IL-8) en los fluidos de aspirado traqueal (TAF). Se recogieron muestras seriadas los días 1, 7, 14 y 21 o hasta la extubación.	NO medio: 25,8±0,4 semanas Placebo medio: 25,2±0,4 semanas	NO medio: 795±41 g Placebo medio: 728±57 g	10-5 ppm o placebo x 7 días.	Concentraciones de proteína IL-8	No se observaron diferencias significativas entre grupos en las concentraciones de IL-8. Los sujetos de control, sin embargo, exhibieron un aumento significativo (P<0,05) dependiente del tiempo en las concentraciones de IL-8 de TAF, mientras que el grupo de NO no lo hizo.	La concentración de IL-8 de TAF no aumentó en los recién nacidos prematuros ventilados tratados con NO con síndrome de dificultad respiratoria. Los autores concluyeron que estos datos sugieren que el NO tiene un efecto antiinflamatorio en esta población de pacientes.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
	N=21 (NO, n=11; controles, n=10)						
Izhar, 2000⁴⁶ Subanálisis	Subanálisis concomitante aleatorizado para medir la toxicidad pulmonar mediante la determinación de la nitrosilación de proteínas y para evaluar los efectos inflamatorios del NO frente al placebo midiendo la interleucina-8 en una cohorte de subconjunto del estudio de Schreiber. Se tomaron muestras seriadas de fluido de aspirado traqueal (TAF). N=6 (NO, n=3; controles, n=3)	N/D	N/D	10-5 ppm o placebo x 7 días.	Nitrosilación de proteína TAF o concentración de IL-8	No se observaron diferencias significativas en los Días 1-7 de tratamiento en la nitrosilación de proteínas entre el grupo de NO (85 ± 37 pg/ml, n=4) o controles (87 ± 25 pg/ml, n=7). Postratamiento (Días 14-42), el grupo de NO tendió a tener concentraciones de IL-8 más bajas (83 ± 12 pg/ml, n=9) que los sujetos de control (127 ± 30 pg/ml, n=7).	Los autores concluyeron que la terapia con NO no aumentó la toxicidad pulmonar como se evidenciaría por la falta de aumento en la nitrosilación de proteínas.
Mestan, 2005⁴⁵ Seguimiento de 2 años	Seguimiento de 2 años para los desenlaces clínicos del desarrollo neurológico. n=138 (NO, n=70; controles, n=68)	NO medio: 27,5 $\pm$ 2,4 semanas Placebo medio: 27,2 $\pm$ 2,6 semanas	NO medio: 1.026 $\pm$ 366 g Placebo medio: 958 $\pm$ 355 g	N/D	Niveles de desenlace clínico de desarrollo: 1) discapacidad, parálisis cerebral, ceguera o sordera bilateral; 2) retraso MDI o PDI <70 sin discapacidad; o 3) normal, ausencia tanto de discapacidad como de retraso. Adicionalmente, se	Hubo 168 supervivientes a los dos años (NO, n=89; controles, n=79), de los cuales 89 sujetos (63%) habían recibido NO, similar al 51% de la cohorte original. Durante el seguimiento, se perdió el contacto con veintinueve de estos sujetos y se informó de que tenían un mayor peso corporal [1.255 ± 453 frente a 994 ± 360 g, $P < 0,001$] y una mayor edad gestacional	Los autores sugirieron que otros factores pueden contribuir al resultado anormal del desarrollo y, por lo tanto, evaluaron en qué medida explicaban el efecto significativo del NO, pero descubrieron que, tras el ajuste, las diferencias en el riesgo de neurodesarrollo anormal permanecían esencialmente inalteradas entre los grupos tratados con NO y de control.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
					Informaron las mediciones antropométricas y se evaluó el desarrollo infantil utilizando las Escalas de Desarrollo Infantil-II de Bayley (BSID-II). Índice de Desarrollo Mental (MDI) e Índice de Desarrollo Psicomotor (PDI).	[28,6 ±3,0 frente a 27,4 ±2,5 semanas, P=0,03] que los incluidos en el estudio de seguimiento. De los 138 sujetos restantes disponibles para la evaluación de seguimiento, los datos de un sujeto de NO se excluyeron del análisis porque no se pudo alcanzar un consenso sobre si el nivel de desarrollo neurológico es normal o está retrasado. Las características basales de sujetos y madres (NO, n=70; controles, n=68) fueron similares excepto por una incidencia significativamente menor de IVH grave o leucomalacia periventricular (PVL) del 9 % en el grupo de NO en comparación con el 24 % en los sujetos de control (P=0,02). Cuarenta y ocho de los 138 sujetos tuvieron desenlaces clínicos primarios anormales y se encontró que cuatro factores de riesgo significativos estaban asociados: 1) BW por incremento de 100 g (RR, 95 % CI 0,91 [0,85 a 0,99], P=0,02); 2) género masculino (RR, 95 % CI 2,02 [1,21 a 3,36], P=0,007); 3) presencia de enfermedad pulmonar crónica (RR, 95 % CI 2,11 [1,29 a 3,43], P=0,002); y 4) presencia de IVH/PVL grave (RR, CI 95 %	Se realizó un análisis a posteriori para comparar la puntuación BSID-II independientemente del diagnóstico de discapacidad. Cuando se compara con los controles, el grupo con NO tenía la mitad del riesgo de deterioro cognitivo (puntuaciones de MDI o PDI <70, o ambas, RR, CI al 95 % 0,53 [0,29 a 0,94], P = 0,03), pero no se observaron diferencias significativas en el deterioro psicomotor (RR, CI al 95 % 0,73 [0,33 a 1,61], P=0,48). El grupo con NO tenía una mediana de peso significativamente mayor frente a los controles (P = 0,04) y una puntuación z ajustada por edad y sexo más alta para el peso (P = 0,02). Mestran y colaboradores concluyeron que el uso de NO durante la primera semana de vida en estos recién nacidos prematuros proporcionó mejores desenlaces clínicos de desarrollo neurológico a los dos años de edad que el placebo. Adicionalmente postularon que debido a que el uso de NO aumentaba la probabilidad de supervivencia sin deterioro del desarrollo neurológico, también puede mejorar significativamente la calidad de vida de estos sujetos y sus familias, así como disminuir las cargas sociales del cuidado de estos niños de alto riesgo.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
White, 2010⁴⁴ Subanálisis	Usando un subconjunto de los sujetos de Schreiber, los investigadores revisaron retrospectivamente los datos para identificar la incidencia de IVH dentro de los primeros 2 días de vida en recién nacidos prematuros con RDS moderado y también para evaluar el efecto del NO en la extensión de IVH en aquellos con IVH existente. Los radiólogos que leían todos los ultrasonidos craneales estaban cegados a la asignación del grupo de estudio.	GA media: 26,6 $\pm$ 2,4 semanas	BW medio: 875 $\pm$ 269 g	10 ppm el Día 1, seguido de 5 ppm en los Días 2-7	P: Incidencia de IVH en los 1 ^{er} dos días de vida. Efecto del NO en la extensión de IVH existente	1,76 [1,10 a 2,81], $P=0,05$. De los 155 sujetos, 73 fueron tratados con NO y 42 controles recibieron placebo. Hubo una diferencia significativa entre grupos en el momento de los ultrasonidos craneales previos al estudio. Se realizaron antes en el grupo de placebo (13,3 $\pm$ 6,5 horas) que en el grupo de NO (26,7 $\pm$ 14,4 horas) ($P<0,05$). Uno de los 8 sujetos de NO con IVH existente progresó al grado 3-4 frente a 3 de 7 sujetos en el grupo de placebo ($P = 0,28$).	Los autores concluyeron que la incidencia de IVH en los 1 ^{er} dos días de vida en recién nacidos prematuros con RDS moderado es poco común y el NO no pareció aumentar la gravedad de la IVH preexistente.
	$n = 115$						
Cooper, 2011⁴¹ Subanálisis	Subanálisis del estudio de fase principal aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de recién nacidos prematuros sometidos a ventilación mecánica para RDS	<34 semanas	Intervalo: $\leq$ 750 a 2.000 g	Iniciado a 10 ppm el Día 1, después se reduce a 5 ppm para los Días 2-7	Distribución del peso al nacer de IVH/PVL grave y muerte Valor de P para la interacción del peso al nacer = 0,45	Todo el peso combinado: análisis no ajustado (OR 0,46, 95 % CI 0,25, 0,84; $P=0,012$). Análisis multivariado (ajustado por tipo de ventilador y BW; OR 0,46, 95 % CI 0,26, 0,91; $P=0,024$) (ajustado para el tipo de ventilador, BW, GA y sepsis; OR 0,48, 95 % CI 0,25, 0,91; $P=0,025$).	El grupo con NO tuvo una IVH/PVL significativamente menos grave que el placebo y fue más marcado en el subgrupo $\leq$ 750 g, aunque esta interacción no fue significativa. En este subgrupo, la incidencia de muerte (NO: 28,1 %; placebo: 40 %) y de IVH/PVL (NO: 15,6 %; placebo: 35 %) se redujo en comparación con los sujetos de placebo. Los autores afirmaron que los datos sugieren que.
	$n=207$ NO, $n=105$ Placebo, $n=102$					BW $\leq$ 750 g:	

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
						Análisis no ajustado (OR 0,27, 95 % CI 0,10, 0,73, P=0,01). <u>BW 751-1.000 g:</u> Análisis no ajustado (OR 0,61, 95 % CI 0,18, 2,01, P = 0,55). <u>BW 1.001-1.500 g:</u> Análisis no ajustado (OR 0,97, 95 % CI 0,26, 3,62, P=1,00). <u>BW 1.500-2.000 g:</u> Análisis no ajustado (OR 0,79, 95 % CI 0,04, 14,0, P=1,00).	el peso al nacer por sí solo no es el único responsable del efecto de NO sobre la muerte o la IVH(pv), grave y recomendaron que los estudios adicionales no deberían excluir a los sujetos prematuros extremadamente pequeños basándose únicamente en el peso corporal; también se debería considerar el índice de gravedad de la enfermedad

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desarrollos clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
Patianakos-Hoobler, 2011¹⁸ Seguimiento de 5 años	Seguimiento de 5 años y 6 meses que predice la preparación para la edad escolar según las evaluaciones del desarrollo neurológico a la edad de 2 años. n=121	Media: 27.3±2.0 semanas	Media 987±374 g	N/D	La preparación escolar se definió como la capacidad de funcionar a niveles apropiados para la edad en múltiples dominios (cognitivo, sensorial, motor y social) a través de puntuaciones estandarizadas de la Medida de Independencia Funcional Pediátrica (PFIM); la Evaluación de Preparación Escolar de Bracken (BSRA); la Prueba de Vocabulario por Imágenes de Peabody (PPVT); la Prueba de Integración Visual-Motora (TVMI); y mediciones de deficiencias sensoriales o autismo. Los sujetos se clasificaron en uno de los cuatro niveles de preparación escolar (los niveles 3 y 4 estaban preparados para la escuela y los niveles 1 y 2 no lo estaban)	Los niños perdidos durante el seguimiento entre los puntos de estudio de 2 y 5 años no difirieron significativamente en el peso medio al nacer y la edad gestacional. A los 5 años de edad, el 32 % de los sujetos requirió algún grado de apoyo educativo especial en comparación con los categorizados como discapacitados (11 %) o retrasados (23 %) a los 2 años de edad. Los sujetos de 2 años clasificados como "normales" fueron similares en proporción a los sujetos de 5 años clasificados como listos para la escuela, pero los niveles de desenlaces clínicos no fueron todos iguales. Para los sujetos clasificados como "no listos para la escuela", el neurodesarrollo "normal" a la edad de 2 años fue 15 % (12 de 80) predictivo, un estado de "retrasado" fue 50 % (14 de 28) predictivo, y la categorización como "discapacitado" (12 de 13) fue 92 % predictivo de no estar preparado para la escuela. Usando el índice de posición social de Hollingshead (ISP) para medir la contribución realizada por el estado socioeconómico a los desenlaces clínicos, los autores observaron que el 75 % de los sujetos con adversidad socioeconómica grave (nivel 5 de ISP) y "retraso" a los dos años se clasificaron como no preparados para la escuela a los 5 años y 6 meses de edad. Por el contrario, de los niños con "retraso" del desarrollo, pero un estatus socioeconómico más alto (niveles ISP 1-3), el 64 % se clasificó como listo para la escuela en el seguimiento de 5 años-6 meses.	Patianakos-Hoobler y colaboradores concluyeron que las evaluaciones del desarrollo neurológico a los 2 años de estos sujetos prematuros son buenos predictores de la preparación escolar y también deslizaron la importancia de abordar el estado socioeconómico y el acceso a una educación preescolar de buena calidad en niños con los riesgos biomédicos y sociales más altos para que puedan estar listos para aprender. Los autores recomendaron estudios de seguimiento longitudinal más allá de dos años para determinar las necesidades de recursos y el impacto de los programas de intervención temprana en esta población.

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
FRANCO-BELGIAN COLLABORATIVE NO TRIAL GROUP (MERCIER, 1999)¹⁹ Fase principal	Un estudio prospectivo, aleatorizado, controlador, multicéntrico de 85 prematuros (OI 12,5 a 30) y 107 recién nacidos casi a término (OI 15 a 40) con RDS, PPHN o MAS. NO 10 ppm o ventilación de control usados (se produjo algún cruce). El punto final primario fue la OI a las 2 horas.	De los 85 recién nacidos prematuros: Mediana (IQR) de NO: 29,6 (2,6) semanas Mediana (IQR) de placebo: 29,0 (3,1) semanas	De los 85 recién nacidos prematuros: Mediana (IQR) de NO: 1,200 (570) g Mediana (IQR) de placebo: 1,150 (520) g	Los sujetos se aleatorizaron a 10 ppm de NO (n=40) o a un tratamiento de ventilación (obligatorio convencional u oscilatorio de alta frecuencia) sin NO (n=45). Si OI alcanzó los límites superiores basándose en GA, se administraron 20 ppm de NO a los recién nacidos en el grupo de control y se llevó a cabo un tensioactivo exógeno y/o un cambio de tipo de ventilación en el grupo de NO (según las recomendaciones de la Agencia Francesa de Medicamentos).	P: Disminución de OI a las 2 horas. S: Duración de la ventilación mecánica, uso de oxígeno y tiempo en la UCIN, así como la incidencia de OLD, ICH, PVL y muerte.	Las reducciones en OI fueron mayores en el grupo de NO en comparación con los controles (mediana -5,4 frente a -3,6); sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,11$). No se observaron diferencias significativas entre sujetos prematuros con NO y de control que estaban vivos y sin complicaciones neurológicas (NO, 40 %; control, 38 %); tenían ICH y PVL (NO, 32 %; control, 27 %); o los que fallecieron (NO, 27 %, control, 35 %). Los recién nacidos prematuros que recibieron NO basaron menos días con ventilación mecánica (12 días frente a 16 días), suplementación de oxígeno (14 días frente a 23 días) y en la UCIN (26 días frente a 33 días); sin embargo, ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa ($P \geq 0,29$). Las limitaciones de prueba, como informan los autores, incluyeron: 1) variabilidad sustancial por sitio de prueba en estrategias de ventilador, criterios de extubación y suplementación de oxígeno; 2) una mayor OI inicial en el grupo de NO que sugiere una mayor gravedad de la enfermedad; 3) falta de cegamiento; 4) cruce de placebo a NO por razones éticas; y 5) tasa de inscripción de prematuros menor que la esperada.	Los autores concluyeron que, aunque tempranas, las dosis bajas de NO acortaron la duración de la ventilación y la duración de la estancia en la UCIN en los recién nacidos casi a término, no fue significativamente beneficioso en la cohorte de prematuros de este estudio.
	Mediana (IQR) de OI al inicio: NO, 20,2 (8,3); placebo, 18,0 Estudio de tratamiento de rescate temprano % Total n = 204; prematuro, n=85						

Estudio	Descripción	Edad gestacional	Peso al nacer	Dosis	Desenlaces clínicos primarios y secundarios	Resultados	Sumario
Truffert, 2003 ³¹ Subanálisis	Un subanálisis de la cohorte de RDS (NO, n=62). Resultados no rotos estratificados por prematuro y casi a término. Los mismos desenlaces clínicos primarios y secundarios que el ensayo de fase principal. Mediana (IQR) del valor inicial OI NO: 21.3 (9.6) Mediana (IQR) del valor inicial OI placebo: 19.9 (6.0) Total N=130	N/D	N/D	N/D	P: El éxito del tratamiento se define como una reducción de OI de ≥33 % de al menos 10 puntos.	Hubo una mayor tendencia para el éxito del tratamiento (definido como una reducción de OI > 33 % a ³² 10 puntos) en 28 sujetos tratados con NO en comparación con 19 controles (OR 2.25, 95 % CI 1.06 a 4.75). No se observaron diferencias significativas entre los grupos entre la incidencia de hemorragia, IVH o PVL; uso de oxígeno, días en el hospital o la duración de la ventilación mecánica. Mortalidad (NO, n=13; controles, n=17; OR 0.89 [0.37, 2.14]) tampoco fue significativamente diferente entre los grupos.	Truffert y colaboradores concluyeron que el uso temprano de NO en RDS redujo significativamente la tasa de deterioro de la hipoxemia 2 horas sin anomalías neurológicas excesivas o modificación de la mortalidad o morbilidad pulmonar

NO = óxido nítrico inhalado; h = horas; g = gramos; ppm = partes por millón; GA = edad gestacional; BPD = displasia broncopulmonar; P = criterio de valoración primario; S = criterio de valoración secundario; CPAP = presión positiva continua en las vías respiratorias; CMV = ventilación mecánica convencional; HFOV = ventilación mecánica de alta frecuencia; ICH = hemorragia intracranial; PVL = leucomalacia periventricular; IVH = hemorragia intraventricular; ROP = retinopatía del prematuro; NEC = enterocolitis necrotizante; semana = semana; PDA = conducto arterioso persistente, vs = frente a; OLD = enfermedad pulmonar crónica; OI = índice de oxigenación; PaO₂ = presión parcial de oxígeno arterial; BW = peso al nacer; WGA = semanas de edad gestacional; RA = aire ambiente; HUS = ultrasonido de cabeza; OR = relación de probabilidades; CI = intervalo de confianza; ELBW = peso al nacer extra bajo; HFOV = ventilación oscilatoria de alta frecuencia; TAF = fluido de aspirado traqueal; RSS = puntuación de gravedad respiratoria; ND = deterioro del neurodesarrollo; MDI = Índice de Desarrollo Mental; PDI = Índice de Desarrollo Psicomotor; PMA = edad posmenstrual; BSID = Escalas de Desarrollo Infantil de Bayley; RR = riesgo relativo; FR = insuficiencia respiratoria; HRF = insuficiencia respiratoria hipóxica; PCO₂ = presión parcial de dióxido de carbono arterial; FiO₂ = fracción de oxígeno inspirado; MDA = malondialdehído plasmático; GSH = glutatión plasmático total; MPBFV = velocidad media del flujo sanguíneo pulmonar; LPBF = flujo sanguíneo pulmonar bajo; aAO₂ = gradiente de oxígeno alveolar-arterial; MMEF = flujo espiratorio medio máximo; CART = modelo de árbol de clasificación y regresión; SIP = perforación intestinal espontánea; CUS = ultrasonido craneal; IL-8 = citocina proteína interleucina-8; PFM = Medida de Independencia Funcional Pediátrica; BSRA = Evaluación de preparación escolar de Bracken; PPVT = Prueba de Vocabulario de Imágenes de Peabody; TVMI = Prueba de Integración Visual-Motora; ISP = Índice de Posición Social de Hollingshead; IQR = intervalo intercuartílico; ICH = hemorragia intracranial; RDS = síndrome de dificultad respiratoria; PPHN = hipertensión pulmonar persistente del recién nacido; MAS = síndrome de aspiración de meconio; UCIN = unidad de cuidados intensivos neonatales.

EUNO (Óxido Nítrico de la Unión Europea): Estudio INOT-27

Mercier et al, 2010 (Fase principal)

- 5 Un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo se llevó a cabo por Mercier et al para evaluar la seguridad y eficacia del óxido nítrico inhalado (NO) en la reducción del riesgo de BPD en 800 bebés prematuros con dificultad respiratoria que oscilaron en edad gestacional de 24⁺⁶ a 28⁺⁶ semanas.¹⁵ La edad gestacional se definió por ecografía del primer trimestre o por el último período menstrual si no se disponía de ecografía. Se incluyeron sujetos con insuficiencia respiratoria de leve a moderada si se requería tensioactivo o si era
- 10 necesaria una presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) ($\text{FiO}_2 \geq 0,30$ en una presión media de las vías respiratorias ≥ 4 cm H₂O para mantener la $\text{SpO}_2 \geq 85$ %) en las 24 horas posteriores al nacimiento. Los recién nacidos de nacimiento externo, aquellos ≥ 29 semanas de edad gestacional o con pesos al nacer <500 g se excluyeron, al igual que los bebés que requerían $\text{FiO}_2 > 0,5$ para mantener la $\text{SpO}_2 > 85$ % con suficiente presión en las vías respiratorias para lograr un inflado torácico adecuado dos horas después de que se haya administrado el tensioactivo
- 15 exógeno. Los criterios de exclusión adicionales incluyeron: enfermedad cardíaca congénita sustancial (que no sea conducto arterioso permeable), hipoplasia pulmonar; sangrado grave o coagulopatía con alto riesgo de diátesis; se tomó la decisión de suspender el tratamiento adicional debido a anomalías congénitas graves o al uso de medicamentos o dispositivos en investigación antes o durante el estudio.
- 20 De esta población de intención de tratar (ITT), 399 sujetos se aleatorizaron al grupo de NO mientras que 401 sujetos se incluyeron en el grupo de placebo. Los sujetos recibieron 5 ppm de NO o placebo (gas nitrógeno) durante 7-21 días con un inicio temprano del tratamiento (2-26 horas después del nacimiento). Si los sujetos requirieron ventilación mecánica durante <7 días, el gas de estudio se administró a través de una cánula nasal (NC) o presión nasal positiva continua en las vías respiratorias (nCPAP). Estratificados por edad y peso al nacer, el desenlace clínico de eficacia
- 25 primario se determinó como supervivencia a las 36 semanas de edad posmenstrual sin BPD. Los desenlaces clínicos secundarios incluyeron: supervivencia sin lesión cerebral sustancial; días en ventilación mecánica; duración de la hospitalización; y criterios de valoración de seguridad que incluyen la incidencia de leucomalacia periventricular (PVL), hemorragia intraventricular (IVH), conducto arterioso tratado, perforaciones/sepsis, neumotórax, hemorragia pulmonar, retinopatía del prematuro (ROP) o enterocolitis necrotizante (NEC).
- 30

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en las características de valor inicial como se muestra a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1: Características de valor inicial

Variable	NO (n=399)	Placebo (n=401)
Edad gestacional, semanas	26,4 $\pm$ 1,3	26,6 $\pm$ 1,3
Peso al nacer en gramos, media (SD)	851 (207)	864 (192)
Género (M/F)	207/192	220/181
Nacimientos múltiples	29 %	30 %
Corioamnionitis	28 %	23 %
Uso de corticosteroides prenatales	89 %	90 %
Uso posnatal de tensioactivos	89 %	88 %
CPAP (% al ingreso al estudio)	10 %	10 %
Intubados (% al ingreso al estudio)	90 %	90 %
Índice de oxigenación, media (SD)	8,0 (10,7)	8,6 (12,7)

35 SD = desviación estándar; CPAP = presión positiva continua en las vías respiratorias

No se demostró ninguna diferencia significativa entre grupos ($P = 0,73$) en el desenlace clínico de eficacia primario (éxito general del tratamiento) medido por la supervivencia a las 36 semanas de edad posmenstrual (PMA) sin la aparición de BPD. Los datos de desenlaces clínicos primarios completos se informan a continuación en la Tabla 2.

40

Tabla 2: Desenlaces clínicos de eficacia primarios

Desenlace clínico a las 36 semanas de PMA	NO n (%)	n	Placebo n (%)	n	RR (95 % CI)	Valor de P
Vivo a las 36 semanas	343 (86 %)	399	359 (90 %)	401	0,74 (0,48-1,15)	0,21
BPD a las 36 semanas	81 (24 %)	339	96 (27 %)	358	0,83 (0,58-1,17)	0,29
Éxito (Vivo sin BPD)						
Global	258 (65 %)	395	262 (66 %)	400	1,05 (0,78-1,43)	0,73
Por edad gestacional						
24 ⁺⁶ a 25 ⁺⁶ semanas	75 (53 %)	141	67 (50 %)	134	1,14 (0,71-1,82)	0,60
26 ⁺⁶ a 28 ⁺⁶ semanas	183 (72 %)	254	195 (73 %)	266	0,94 (0,64-1,38)	0,75
Por raza						
Negro	25 (68 %)	37	28 (58 %)	48	1,49 (0,61-3,65)	0,38
No negro	233 (65 %)	358	234 (66 %)	352	0,94 (0,69-1,28)	0,70

(continuación)

Desenlaces clínicos a las 36 semanas de PMA	NO n (%)	n	Placebo n (%)	n	RR (95 % CI)	Valor de P
Por peso al nacer (Mercier et al, 2009)²						
500 a 749 g	68 (49 %)	138	64 (49 %)	131	N/D	N/D
750 a 999 g	117 (68 %)	171	112 (67 %)	168	N/D	N/D
1.000 a 1.250 g	73 (85 %)	86	84 (84 %)	99	N/D	N/D

PMA = edad posmenstrual; n = número; RR = riesgo relativo; CI = intervalo de confianza; BPD = displasia broncopulmonar; g = gramos; N/D = no proporcionado por el autor

- 5 Aunque la tasa de éxito fue mayor en niñas (NO: 133 de 189 [70 %]; placebo: 121 de 181 [67 %]) que para niños (NO: 125 de 206 [61 %]; placebo: 141 de 219 [64 %]), no se observó ningún riesgo relativo relacionado con el tratamiento (chicas: 1,18, 95 % CI 0,76-1,83 en comparación con chicos: 0,85, 95 % CI 0,58-1,26). Los sujetos mayores (≥ 26 semanas de edad gestacional) tenían más probabilidades de sobrevivir sin BPD que los sujetos más jóvenes, pero ninguno mostró beneficio de NO. Se observó una tasa de supervivencia más alta sin BPD en sujetos negros tratados con NO en comparación con no negros, aunque la diferencia no fue significativa. Los resultados secundarios relacionados con la supervivencia sin lesión cerebral sustancial se indican a continuación en la Tabla 3 (la lesión cerebral sustancial se definió como hemorragia intraventricular de grado 3 o 4, hemorragia periventricular o leucomalacia periventricular según la ecografía de la cabeza).

- 15 **Tabla 3:** Desenlaces clínicos secundarios relacionados con la supervivencia sin lesión cerebral sustancial

Desenlace clínico a las 36 semanas de PMA	NO n (%)	n	Placebo n (%)	n	RR (95 % CI)	Valor de P
Vivo sin lesión cerebral	181 (69 %)	261	188 (76 %)	249	0,78 (0,53-1,17)	0,23
Por edad gestacional						
24 ⁺⁰ a 25 ⁺⁶ semanas	66 (61 %)	109	62 (68 %)	91	0,72 (0,40-1,29)	0,27
26 ⁺⁰ a 28 ⁺⁶ semanas	115 (76 %)	152	126 (80 %)	158	0,79 (0,46-1,35)	0,39

NO = óxido nítrico inhalado; RR = riesgo relativo; CI = intervalo de confianza

- 20 De los 800 sujetos, 792 (99 %) recibieron tratamiento. La duración media $\pm$ DE de la terapia en el grupo de NO fue de 16,3 $\pm$ 6,5 días y de 16,4 $\pm$ 6,6 días en el grupo de placebo. Cuando se excluyeron los sujetos que murieron durante la terapia, la duración media del tratamiento en el grupo de NO fue de 17,3 $\pm$ 5,9 días y de 17,4 $\pm$ 5,9 días en el grupo de placebo. Otros desenlaces clínicos secundarios se informan en la Tabla 4.

Tabla 4: Otros desenlaces clínicos secundarios

Desenlace clínico	NO n (%)	Todos evaluados n	Placebo n (%)	Todos evaluados n	Valor de P
Sin evento adverso (AE)	380 (96 %)	395	365 (92 %)	397	0,02
AE sospechoso relacionado con el fármaco del estudio	133 (34 %)	395	138 (35 %)	397	0,76
AE a <26 semanas de edad gestacional	137 (98 %)	140	131 (98 %)	133	1,00
AE a ≤ 26 semanas de edad gestacional	243 (95 %)	255	234 (89 %)	264	0,006
AE grave	158 (40 %)	395	164 (41 %)	397	0,72
AE fatal	39 (10 %)	395	32 (8 %)	397	0,39
Días de ventilación asistida					
Media (SD)	44 (26)	350	45 (29)	338	0,72
Días de Hospitalización					
Media (SD)	93 (35)	348	94 (36)	337	0,68

- 25 No se observaron diferencias significativas entre grupos en la incidencia de IVH de grado 1 (ambos: 5 %), IVH de grado 2 (ambos: 11 %), IVH de grado 3 (NO: 12 %; placebo: 9 %); o IVH de grado 4 (ambos: 0 %). También se informaron tasas bajas de PVL en los grupos de NO (2 %) y placebo (<1 %). En el punto de tiempo de 36 semanas, un total de 56 de los 399 (14 %) sujetos en el grupo de NO fallecieron en comparación con 42 muertes dentro de los 401 (10 %) sujetos de placebo (P = 0,21). En la población de seguridad, las causas más comunes de muerte fueron:
- 30 hemorragia intracraneal, sepsis y hemorragia pulmonar, con incidencias no significativamente diferentes entre los grupos. Los detalles de los eventos adversos graves informados se muestran a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5: Desenlaces clínicos secundarios: Eventos adversos graves (población de seguridad)

Eventos adversos graves	Fármaco de estudio	
	NO (n=395)	Placebo (n=397)
Hemorragia intracraneal	114 (29 %)	91 (23 %)
Conducto arterioso persistente (PDA)	59 (15 %)	45 (11 %)

(continuación)

Eventos adversos graves	Fármaco de estudio	
Sepsis	32 (8 %)	31 (8 %)
Perforación intestinal	16 (4 %)	13 (3 %)
Hemorragia pulmonar	12 (3 %)	14 (4 %)
Neumotórax	12 (3 %)	13 (3 %)

En general, la supervivencia sin enfermedad pulmonar crónica no difirió significativamente entre los grupos y ni la edad gestacional ni el peso al nacer parecieron influir en los desenlaces clínicos del tratamiento. De manera similar, el óxido nítrico inhalado temprano en dosis bajas no cambió la tasa de hemorragia intraventricular o leucomalacia periventricular. Después de una revisión exhaustiva de los datos y una consulta con múltiples expertos clínicos en el área terapéutica, la evaluación del patrocinador es que los datos de este único estudio no representan una señal de seguridad y que las diferencias observadas en las tasas de mortalidad no tienen ninguna probabilidad razonable de asociación con el tratamiento con NO. Si bien la causa real, si la hubiera, del desequilibrio aparente aún no se conoce, otros factores de confusión incluyendo el bajo peso al nacer, la edad gestacional y los factores relacionados con el sitio proporcionan explicaciones alternativas. Los investigadores concluyeron que el uso de 5 ppm de NO, comenzado en las primeras 24 horas después del nacimiento y continuado durante una mediana de tres semanas, no mejoró la supervivencia sin BPD en recién nacidos muy prematuros con insuficiencia respiratoria de leve a moderada. Está programada una fase de seguimiento a largo plazo para que el estudio actual incluya la evaluación neurológica de los sujetos a los dos y siete años de edad, mientras que las pruebas de función pulmonar están programadas para sujetos a la edad de siete años.

NO CLD (óxido nítrico para prevenir enfermedad pulmonar crónica)

Ballard, RA et al, 2006 (Fase principal)

Ballard y colaboradores realizaron un ensayo aleatorizado, estratificado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo para evaluar los efectos del óxido nítrico inhalado (NO) en la mejora de la supervivencia sin displasia broncopulmonar (BPD; también conocida como enfermedad pulmonar crónica) en 582 bebés prematuros (<1250 g, edad gestacional media [GA] 26 semanas) que requieren soporte ventilatorio entre los 7 y 21 días de edad.¹³¹⁴ Los sujetos se aleatorizaron (mediana de edad al ingreso 16 días) para recibir NO o placebo; la aleatorización de los bebés se estratificó de acuerdo con el peso al nacer (500-799 g y 800-1250 g). En el caso de nacimientos múltiples, el primer bebé se aleatorizó y todos los hermanos se asignaron de forma no aleatoria a ese mismo brazo de tratamiento. La dosis de NO se inició a 20 ppm durante 48 a 96 horas; la dosis se redujo posteriormente a 10, 5 y 2 ppm a intervalos semanales durante una duración mínima de tratamiento de 24 días. El criterio de valoración primario fue la supervivencia sin BPD (requisito de soporte ventilatorio o incapacidad para mantener la saturación de oxígeno > 88 % mientras respira aire ambiente) a las 36 semanas de edad posmenstrual.

No hubo diferencias significativas en la edad gestacional, peso al nacer, sexo, raza o etnia, o condiciones preexistentes entre los grupos de estudio al inicio del estudio. El peso medio al nacer de los bebés tratados con NO y con placebo fue de 766 g y 759 g, respectivamente; la mediana de la puntuación de gravedad respiratoria fue de 3,5 para ambos grupos (equivalente a un índice de oxigenación [OI] entre 5 y 9). No se observaron diferencias significativas entre los grupos entre los sujetos que recibieron ventilación mecánica (de alta frecuencia y convencional) y los que recibieron presión nasal continua en las vías respiratorias (nCPAP). Los datos de desenlaces clínicos se muestran a continuación en la Tabla 6.

Tabla 6: Resultados de desenlaces clínicos

Desenlace clínico	NO (%)	Placebo (%)	Beneficio relativo (95 % CI)	Valor de P
Población total			1,26 (1,02 a 1,55)	0,03
Sobrevivió sin BPD	43,9	36,5		
Muerte	5,4	6,3		
BPD	50,7	56,9		
Peso al nacer: 500-799 g			1,26 (0,98 a 1,62)	0,07
Sobrevivió sin BPD	43,1	37,6		
Muerte	6,6	7,6	1,01 (0,96 a 1,07)	
BPD	50,3	54,8		
Peso al nacer: 800-1250 g			1,30 (0,91 a 1,87)	0,14
Sobrevivió sin BPD	45,4	35,2		
Muerte	3,1	3,3	1,00 (0,95 a 1,06)	
BPD	51,5	61,5		

NO = óxido nítrico inhalado; CI = intervalo de confianza; BPD (displasia broncopulmonar)

Entre los sujetos con un peso al nacer de 500-799 g, los recién nacidos que fueron tratados con NO fueron dados de alta antes (P = 0,04) y recibieron terapia de oxígeno suplementaria durante un período más corto (P = 0,006). El

desenlace clínico primario siguió siendo significativo cuando se excluyeron los hermanos no aleatorizados (beneficio relativo, 95 % CI, 1,01 a 1,53, $P=0,035$). A las 40 y 44 semanas de edad posmenstrual, significativamente menos sujetos NO permanecieron en el hospital o requirieron soporte respiratorio (ventilación mecánica, nCPAP u oxígeno suplementario) que los sujetos de control (40 semanas: $P=0,01$; 44 semanas: $P=0,03$). Si se produjo BPD, fue menos grave en los sujetos NO en comparación con los controles y a las 52 semanas de PMA, la mayoría de todos los sujetos habían sido dados de alta o ya no requerían asistencia respiratoria. En un análisis post hoc, se observó que el NO mejoró significativamente la supervivencia sin BPD para los bebés inscritos a los 7 a 14 días en comparación con el placebo (49,1 % frente a 27,8 %; $P=0,005$), pero no para los bebés inscritos a los 15 a 21 días (40,7 % frente a 42,8 %). Ballard y colaboradores concluyeron que la terapia prolongada con NO iniciada entre los 7 y 21 días de edad en esta población de prematuros mejoró significativamente la supervivencia sin eventos adversos a corto plazo o displasia broncopulmonar.

Terapia temprana de óxido nítrico inhalado en recién nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria

Kinsella et al, 2006 (5 ppm; tratamiento de 21 días)

Kinsella y colaboradores realizaron un ensayo aleatorizado, multicéntrico para evaluar los efectos de dosis bajas de NO en recién nacidos prematuros ($n=793$; peso al nacer de 500 a 1250 g y GA media de 25,6 semanas) con insuficiencia respiratoria (FR) y que requieren ventilación mecánica (convencional o de alta frecuencia).¹⁶ Los sujetos se aleatorizaron (edad media en la aleatorización ~30 horas) para recibir NO 5 ppm o placebo durante 21 días (o hasta la extubación); la aleatorización se estratificó de acuerdo con el peso al nacer (500-749 g, 750-999 g y 1000-1250 g). La medida de desenlace clínico primario fue el criterio de valoración combinado de muerte o BPD (necesidad de oxígeno suplementario o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad posmenstrual más descubrimientos anormales en la radiografía de tórax). Otros desenlaces clínicos incluyeron hemorragia intracraneal (ICH) grave (grado 3 o 4), leucomalacia periventricular (PVL) y ventriculomegalia. El peso medio al nacer de los bebés tratados con NO y con placebo fue de 796 g y 788 g, respectivamente; el valor inicial de OI fue 5,4 y 5,8, respectivamente.

En general, la incidencia del criterio de valoración combinado de muerte o BPD no difirió significativamente entre el NO y el placebo (71,6 % frente a 75,3 %; RR 0,95, 95 % CI 0,87 a 1,03; $P=0,24$); sin embargo, en la cohorte de bebés con un peso al nacer de 1000 a 1250 g, el NO se asoció a reducciones significativas en el criterio de valoración primario combinado (38,5 % frente a 64,1 %; RR 0,60, 95 % CI 0,42 a 0,86; $P=0,004$) y en BPD solo (29,8 % frente a 59,6 %; RR 0,50, 95 % CI 0,32 a 0,79; $P=0,001$). No hubo diferencias significativas en la incidencia del criterio de valoración primario o BPD entre los grupos en los otros estratos de peso al nacer. No se observaron diferencias significativas entre los sujetos con NO y con placebo, respectivamente, en cualquier desenlace clínico secundario incluyendo incidencia de fuga de aire (6,3 % frente a 6,1 %, $P=0,94$); hemorragia pulmonar (6,0 % frente a 6,6 %, $P=0,75$); conducto arterioso persistente (PDA) que requiere tratamiento médico (54,0 % frente a 53,7 %, $P=0,92$); PDA que requiere ligadura quirúrgica (21,6 % frente a 21,8 %, $P=0,96$); enterocolitis necrotizante (14,0 % frente a 12,5 %, $P=0,54$); retinopatía del prematuro que requiere intervención (16,6 % frente a 15,2 %, $P=0,59$); uso de corticosteroides posnatales (60,2 % frente a 55,9 %, $P=0,24$); uso de medicamentos a las 36 semanas ($P>0,30$); o uso de medicación entre los supervivientes ($P>0,25$). En la cohorte general, el NO también se asoció a una reducción significativa en la PVL en comparación con el placebo (5,2 % frente a 9,0 %; RR 0,58, 95 % CI 0,33 a 1,00; $P=0,048$), así como para los criterios de valoración combinados de ICH grave, PVL y ventriculomegalia (17,5 % frente a 23,9 %; RR 0,73, 95 % CI 0,55 a 0,98; $P=0,03$).

Kinsella y colaboradores concluyeron que el NO no redujo la incidencia general de BPD en recién nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria y un peso al nacer de 500 a 1250 g. Sin embargo, el riesgo de BPD se redujo en el subgrupo de recién nacidos que pesaban al menos 1.000 g al nacer y también resultó en una reducción del riesgo de lesión cerebral en toda la población en su conjunto.

INNOVO: Ventilación Neonatal Con Óxido Nítrico Inhalado frente a Soporte Ventilador con Óxido nítrico inhalado para bebés prematuros con insuficiencia respiratoria grave

Field et al, 2005 (5-40 ppm, período de estudio de hasta 12 horas, terapia de NO disponible más allá de ese punto)

Los efectos del NO en recién nacidos prematuros ($n=108$; GA <34 semanas y <28 días de edad) con RF grave que requiere soporte ventilatorio convencional o de alta frecuencia (y que han recibido tensioactivo cuando sea apropiado) fueron evaluados por Field y colaboradores en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado, no ciego (se realizó un estudio paralelo en recién nacidos a término, $n=60$, pero no se informa aquí).¹⁷ Los sujetos prematuros se aleatorizaron a NO 5 ppm ($n=55$) o soporte ventilatorio sin NO ($n=53$). La dosis de NO podría aumentarse hasta un máximo de 40 ppm para lograr una respuesta satisfactoria (aumento de $\text{PaO}_2 >22,5$ mm Hg después de 15 minutos). Aunque este no fue un ensayo cruzado, 3 sujetos en el grupo de NO murieron antes de recibir NO y 4 sujetos en el grupo de No-NO recibieron NO a juicio del médico. Los desenlaces clínicos primarios fueron muerte o discapacidad grave al año de edad corregida y muerte antes del alta u OLD (oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual y/o en la fecha esperada del parto). Los desenlaces clínicos secundarios incluyeron: duración de la estancia hospitalaria; tiempo de ventilación y oxígeno; eventos adversos; edad en la que se estableció la alimentación

oral completa; desenlaces clínicos de neurodesarrollo y psicomotores corregidos a 1 año, estado respiratorio y hospitalizaciones. Los desenlaces clínicos se proporcionan a continuación en las Tablas 7 y 8.

Tabla 7: Resultados relacionados con la administración de NO

Parámetros	NO (n=55)	No NO (n=53)
Administración de NO		
Tiempo desde la aleatorización hasta la administración, horas, mediana (IQR)	1,23 (0,83-2,25)	-
Duración del tratamiento con NO		
<48 horas	25	1
>48 horas <3 días	3	1
>3 días	24	2
Respuesta al tratamiento a 1 hora^a		
Mejorada	30	2
Deteriorada	2	0
Sin cambios	17	2
Otro	1	0
Datos faltantes	2	0
Respuesta al tratamiento a las 12 horas^a		
Mejorada	28	1
Deteriorada	7	1
Sin cambios	13	2
Otro	1 ^b	0
No aplicable: murió	1	0
Datos faltantes	2	0
Días en ventilador, mediana (IQR)	7,0 (2,0 - 26,0)	4,0 (1,0-9,0)
Días con oxígeno suplementario, mediana (IQR)	15,0 (2,0-71,0) (n=50) ^c	6,0 (1,0-17,0) (n=49) ^c
Días en el hospital, mediana (IQR)	43,0 (2,0-104,0)	7,0 (1,0-86,0)
Eventos adversos potencialmente relacionados con NO		
Metahemoglobina >2 %	8	0
NO ₂ >2 ppm durante >30 minutos	1	0
Otro	6 ^d	0

a = Aumento de la PaO₂ <3 kPa pero un 27 % de aumento desde el valor inicial; b = NO detenido: coagulopatía; c = Datos faltantes para 5 sujetos con NO y 4 sujetos no NO dados de alta a casa con oxígeno; d = hemorragia intraventricular con afectación parenquimatosa (n=2); hemorragia intraventricular con problemas de agregación plaquetaria asociados; coagulopatía; sangrado subcutáneo; y secreciones de las vías respiratorias.

Los eventos adversos informados en sujetos NO en comparación con sujetos sin NO incluyeron: neumotórax (20 en cada grupo); hemorragia pulmonar (4 frente a 5, respectivamente); conducto arterioso persistente que requiere tratamiento (9 frente a 13, respectivamente); infección confirmada (23 frente a 21, respectivamente); sospecha de infección (12 frente a 17, respectivamente); retinopatía del prematuro (8 frente a 4, respectivamente); y anomalía cerebral importante en el día 7 y/o ecografía de la semana 36 (6 de 27 frente a 10 de 21, respectivamente).

Tabla 8: Estado en 1 año de seguimiento

Parámetros	NO (n=55)	No NO (n=53)
Causa de muerte		
Inmadurez	14	20
Inmadurez y evento cerebral	2	6
Inmadurez y otro evento (por ejemplo, infección)	6	4
Displasia broncopulmonar	6	3
Anomalía congénita	2	1
Edad a la muerte (días)		
≤1	9	7
2-6	3	10
7-27	10	15
≥28	8	2
Deterioro o discapacidad a la edad corregida de 1 año		
Sí, grave	7	2
Sí, no grave	16	12
Con oxígeno suplementario en la fecha prevista de parto	16	12
Con oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual	26	15
Alimentación oral establecida	28	20
Alta domiciliaria con oxígeno suplementario	5	5

En el valor inicial, los bebés tenían una mediana de OI de 32 y una media de GA de 27 semanas; los pesos al nacer en los grupos NO y sin NO fueron 1066 g y 890 g, respectivamente. De los 108 sujetos, 64 (59 %) fallecieron y 37 de los 44 supervivientes (84 %) tenían algún tipo de discapacidad con 9 (20 %) de ellos clasificados como gravemente discapacitados. El tratamiento con NO no se asoció con un efecto significativo en ninguno de los desenlaces clínicos resultados primarios preespecificados: muerte o discapacidad grave al año de edad corregida (RR 0,99, CI del 95 % 0,76 a 1,29; $P=0,94$); muerte u oxígeno suplementario en la fecha esperada del parto (RR 0,84, 95 % CI 0,68 a 1,02; $P=0,08$); o muerte u oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual (RR 0,98, 95 % CI 0,87 a 1,12; $P=0,80$). Para la muerte, el RR para NO fue 0,85 (95 % CI 0,62 a 1,16; $P=0,30$). Se observó una tendencia en los sujetos con NO que pasan más tiempo en ventilación (intervalo logarítmico: 1,4; $P=0,06$); en oxígeno suplementario (intervalo logarítmico: 1,4; $P=0,24$); y en el hospital (intervalo logarítmico: 3,5; $P=0,06$); sin embargo, esto reflejó principalmente a los sujetos que murieron ($P=0,05$; prueba de intervalo logarítmico). Por el contrario, estas duraciones tendieron a ser más cortas en los supervivientes que fueron tratados con NO. Field y colaboradores concluyeron que la evidencia de este ensayo no respaldaba la hipótesis de que el NO mejora el desenlace clínico para los recién nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria grave, aunque consideraron que era posible que el uso de NO en sujetos prematuros menos enfermos pudiera ser beneficioso para disminuir el riesgo de enfermedad pulmonar crónica. Se sugirieron ensayos adicionales para confirmar estos descubrimientos.

Hascoet et al, The Safety and Efficacy of Nitric Oxide Therapy in Premature Infants (10 centros perinatales terciarios en Francia y Bélgica, julio de 1999 a febrero de 2001)

Hascoet et al, 2005 (Comentario editorial: Finer et al, 2005)

Un ensayo aleatorizado, multicéntrico para evaluar los efectos de dosis bajas de NO (5 ppm) en bebés prematuros (GA <32 semanas) se llevó a cabo por Hascoet y colaboradores.¹⁸ La edad gestacional <32 semanas fue el criterio de entrada única, mientras que los sujetos se excluyeron si tenían hipoxemia refractaria ($PO_2 < 50$ y $OCP_2 < 50$ mm Hg para $FiO_2 = 1,0$), trombocitopenia $< 50.000/mm^3$ o una anomalía fetal importante. Del total de 860 sujetos neonatales prematuros (NO, $n=415$; controles, $n=445$), 61 sujetos con NO (40 % tenían <28 semanas de gestación) y 84 sujetos de control (45 % tenían <28 semanas de gestación) también tenían HRF. El NO se inició a 5 ppm y se mantuvo durante la primera hora, con ajustes de dosis posteriores determinados por la respuesta de aAO_2 (respuesta positiva: aumento de $aAO_2 > 22$; respuesta intermedia: $aAO_2 < 22$ pero disminuyendo ≥ 25 %). Si la respuesta fue positiva, el NO se disminuyó a 2 ppm y se discontinuó después de dos horas. La dosis permaneció a 5 ppm y se reevaluó cada dos horas si la respuesta era intermedia. Si no se observó respuesta, el NO se aumentó a 10 ppm durante dos horas y se volvió a evaluar. En caso de fracaso del tratamiento, los sujetos se discontinuaron después de cuatro horas. El desenlace clínico primario se definió como supervivencia intacta a los 28 días de edad (es decir, sin soporte respiratorio, suplementación de oxígeno o IVH > Grado I, y también sin hipoxemia refractaria).

No hubo diferencia en el desenlace clínico primario entre los grupos de NO y control (61,4 % [23 % con HRF] frente a 61,1 % [21,4 % con HRF], $P=0,943$); sin embargo, este descubrimiento se refiere a una cohorte más grande de sujetos ($n=860$), muchos de los cuales no eran elegibles para recibir la intervención aleatoria. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la hemorragia intraventricular (6 % frente a 7 %); conducto arterioso permeable (34 % frente a 37 %) o enterocolitis necrotizante (8 % frente a 6 %). El riesgo de BPD aumentó significativamente en sujetos de control de HRF (OR = 3,264 [CI 1,461 a 7,292]) frente a sujetos de HRF tratados con NO (OR = 1,626 [CI 0,633 a 4,178]) en comparación con neonatos no hipoxémicos. Hascoet y colaboradores concluyeron que la terapia con NO parecía ser segura en los recién nacidos prematuros, pero no resultó en un beneficio de supervivencia significativo a los 28 días, aunque los sujetos con respuesta al NO tuvieron desenlaces clínicos mucho mejores que los sujetos con respuesta intermedia o sin respuesta. Los autores observaron que puede ser necesario un tamaño de muestra más grande para demostrar una mejora en el desenlace clínico general. En un editorial adjunto, Finer comentó que la interpretación de estos descubrimientos estaba limitada adicionalmente por (entre otros factores) una tasa relativamente alta de uso de NO de etiqueta abierta durante el estudio.⁹⁶

NICHD PiNO (National Institute of Child Health and Human Development Inhaled Nitric Oxide for Premature Infants with Severe Respiratory Failure Trial) y piloto concurrente en 83 neonatos prematuros más grandes

Van Meurs et al, 2005 (fase principal, estudio NICHD PiNO)

Van Meurs et al llevaron a cabo un ensayo aleatorizado, multicéntrico, enmascarado, controlado con placebo en recién nacidos prematuros ($n=420$; GA <34 semanas y peso al nacer de 401 a 1.500 g) con FR grave (OI $> 10 \times 2$ después de tensioactivo) para determinar la seguridad y eficacia del tratamiento con NO frente a placebo.^{11,94} (Resumen LB12 de 2004 presentado en la Reunión Anual de las Sociedades Académicas de Pediatría). (OBSERVACIONES: El requisito de OI inicial de OI $\geq 10 \times 2$ entre 30 minutos y 12 horas de diferencia se ajustó a OI ≥ 5 seguido de un segundo OI $\geq 7,5$ entre 30 minutos y 24 horas de diferencia después de que el Comité de Seguridad y Monitorización de Datos observara una mortalidad más alta de lo esperado en ambos grupos de tratamiento en el análisis intermedio. A continuación, se estratificó el análisis basándose en el criterio OI). Los bebés elegibles fueron aquellos que requirieron ventilación asistida y tenían un diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria (RDS), sepsis o neumonía, síndrome de aspiración, hipertensión pulmonar persistente idiopática o sospecha de hipoplasia pulmonar. Los sujetos se

aleatorizaron para recibir NO o placebo. La dosis de NO se inició a 5 ppm y podría aumentarse hasta 10 ppm para lograr una respuesta completa (>20 mm Hg de aumento en la PaO_2); la discontinuación se produjo de 10 a 14 horas después del inicio del tratamiento. El criterio de valoración primario fue la BPD (definida como tratamiento con oxígeno a las 36 semanas de gestación) o la muerte (ocurrida antes del alta o dentro de los 365 días entre los bebés hospitalizados).

Las características iniciales fueron similares entre los grupos de tratamiento. El peso al nacer medio y la edad gestacional para el grupo NO ($n = 210$; 840 ± 264 g; 26 ± 2 semanas) no fue significativamente diferente en el grupo de placebo ($n = 210$; 837 ± 260 g; 26 ± 2 semanas). Los sujetos con NO tenían una edad media de 26 ± 23 horas y una OI de 23 ± 17 en la aleatorización, mientras que los sujetos de placebo tenían una edad de 28 ± 22 horas con una OI media de 22 ± 17 .

El ensayo finalizó prematuramente después del segundo análisis intermedio planificado debido a que el 67 % de los bebés inscritos habían alcanzado un punto final del estudio (muerte, alta a domicilio, o 365 días de edad). La media de OI en la aleatorización fue de 24,6 para el primer estrato y de 20,4 para el segundo estrato (debido a criterios modificados después del primer análisis intermedio). Treinta minutos después del inicio del tratamiento, el tratamiento con NO se asoció con mejoras significativas en la PaO_2 y OI en comparación con el placebo ($P < 0,001$ para ambos). En el seguimiento, no hubo diferencias significativas entre el NO y el placebo en la incidencia del desenlace clínico primario (80 % frente a 82 %; RR 0,97, 95 % CI 0,86 a 1,06; $P = 0,52$). Las tasas de BPD para NO y placebo fueron del 60 % y del 68 %, respectivamente (RR 0,90, 95 % CI 0,75 a 1,08; $P = 0,26$); las tasas de muerte fueron del 52 % y del 44 %, respectivamente (RR 1,16, 95 % CI 0,96 a 1,39; $P = 0,11$). Los desenlaces clínicos secundarios no fueron significativamente diferentes entre los sujetos con NO y con placebo en la incidencia de IVH o PVL de grado 3-4 (39 % frente a 32 %, respectivamente; RR 1,25, 95 % CI 0,95 a 1,66; $P = 0,11$); días de uso de oxígeno (84 ± 63 frente a 91 ± 61 días, respectivamente, $P = 0,91$); BPD fisiológica (50 % frente a 60 %, respectivamente; RR 0,87, 95 % CI 0,68 a 1,10; $P = 0,17$); días en el hospital (101 ± 47 frente a 111 ± 48 días, respectivamente, $P = 0,65$); días en ventilación mecánica (39 ± 45 frente a 47 ± 53 días, respectivamente, $P = 0,56$); fuga de aire (35 % frente a 32 %, respectivamente, RR 1,12, 95 % CI 0,78 a 1,61; $P = 0,55$); o umbral de retinopatía del prematuro (30 % frente a 32 %, respectivamente, RR 1,16, 95 % CI 0,81 a 1,64; $P = 0,42$).

En un análisis post hoc, se observó que los bebés tratados con NO con un peso al nacer >1.000 g tenían un riesgo significativamente menor del criterio de valoración primario en comparación con el placebo (50 % frente a 69 %; RR 0,72, 95 % CI 0,54 a 0,96; $P = 0,03$); sin embargo, Los bebés tratados con NO que pesaban <1.000 g tenían una mayor mortalidad (RR 1,28, 95 % CI 1,06 a 1,54; $p = 0,01$) y una tasa más alta de hemorragia intraventricular grave (IVH) o PVL (RR 1,40, CI del 95 % 1,03 a 1,88; $P = 0,03$). Se encontró que la ventilación convencional estaba significativamente asociada con una mayor incidencia de muerte ($P = 0,01$). La incidencia de IVH grave o PVL en la población general no fue significativamente diferente entre los grupos.

Van Meurs, 2007 (Concomitante, estudio piloto de recién nacidos prematuros más grandes)

En un estudio separado pero concomitante, pequeño piloto de 29 recién nacidos prematuros más grandes (<34 semanas de GA; peso al nacer >1.500 g) con insuficiencia respiratoria grave (OI $\geq 15 \times 2$), Van Meurs y colaboradores evaluaron la seguridad y eficacia del uso de NO.¹⁰ Los sujetos elegibles requirieron ventilación mecánica con un diagnóstico subyacente de RDS, neumonía y/o sepsis, hipertensión pulmonar idiopática, síndromes de aspiración o sospecha de hipoplasia pulmonar. Todos deben haber recibido ≥ 1 dosis de tensioactivo 4 horas antes de cumplir con los requisitos de OI. (OBSERVACIONES: El requisito de OI inicial de OI $\geq 15 \times 2$ entre 30 minutos y 12 horas de diferencia se ajustó a OI $\geq 10 \times 2$ entre 30 minutos y 24 horas de diferencia después de que el Comité de Seguridad y Monitorización de Datos observara una mortalidad más alta de lo esperado en ambos grupos de tratamiento en el análisis intermedio. A continuación, se estratificó el análisis basándose en el criterio OI). Los sujetos se excluyeron si presentaban enfermedad cardíaca congénita, trombocitopenia, diátesis hemorrágica o se tomó la decisión de suspender el tratamiento completo). Los sujetos se aleatorizaron para recibir terapia de NO ($n=14$; chicos, $n=10$) iniciado a 5 ppm (con aumento potencial a 10 ppm si es necesario) o placebo ($n=15$; chicos, $n=9$) con el tratamiento continuado hasta 14 días. Los desenlaces clínicos primarios fueron muerte y/o BPD y los desenlaces clínicos secundarios incluyeron la incidencia de IVH o PVL de grado 3-4; días con oxígeno; duración de la hospitalización y ventilación; incidencia de fuga de aire y retinopatía del prematuro.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en las características iniciales con la mayoría de los sujetos que tenían un diagnóstico de RDS (NO, $n=11$; placebo, $n=11$) y ninguno con síndromes de aspiración. Antes del alta, el 36 % de los sujetos NO ($n=5$) y el 27 % de los sujetos de control ($n=4$) murieron. Al final del estudio, no se informaron diferencias significativas en los desenlaces clínicos primarios y secundarios (antes o después del ajuste para los estratos de entrada de OI). Post-ajuste para OI, el riesgo relativo ajustado de muerte y/o BPD se informó como RR 0,80, CI del 95 % 0,43 a 1,48, $P = 0,50$; muerte sola como RR 1,26, 95 % CI 0,47 a 3,41, $P = 0,65$; y BPD solo como RR 0,40, 95 % CI 0,47 a 3,41, $P = 0,21$. Aunque la diferencia no fue significativa, no se informó ninguna incidencia de IVH/PVL de grado 3-4 o fuga de aire en el grupo de NO, mientras que IVH/PVL y fuga de aire se informaron en dos sujetos de control cada uno. Hubo una tendencia hacia menos días de ventilación ($P = 0,08$) y tiempo en el hospital ($P = 0,10$) en el grupo NO ($8,7 \pm 5,4$ días; $36,0 \pm 21,8$ días) en comparación con los controles ($16,8 \pm 13,9$ días; $68,5 \pm 58,3$ días). Los niveles de metahemoglobina permanecieron en ≤ 4 % y los niveles

de NO₂ niveles a ≤ 3 ppm para todos los sujetos en ambos grupos. Se observaron desviaciones de protocolo del uso de NO de etiqueta abierta en dos sujetos de control y un sujeto que se caracterizó como un no respondedor de NO. Van Meurs y colaboradores concluyeron que el uso de NO en este estudio piloto no dio como resultado una disminución significativa en la muerte y/o la incidencia de BPD antes o después del ajuste de estratificación de OI, pero sugirieron que se necesitaban más estudios con tamaños de muestra más grandes para confirmar estos descubrimientos.

Estudio pretérmino de Schreiber y colaboradores

Schreiber et al, 2003 (10 ppm el día 1, seguido de 5 ppm x 6 días: efecto de NO en CLD/muerte)

Schreiber y colaboradores realizaron un ensayo aleatorizado, monocéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de diseño factorial 2 x 2 en recién nacidos prematuros (n=207; GA <34 semanas, <72 horas de edad y peso al nacer <2.000 g) con RDS que requiere ventilación mecánica y terapia con tensioactivo.⁸ Los criterios de inclusión incluyeron: intubación traqueal y ventilación mecánica requerida, así como tensioactivo exógeno, mientras que se excluyeron los recién nacidos con anomalías congénitas importantes o hidropesía fetal. Los recién nacidos se aleatorizaron para recibir NO (n = 105) o placebo (n = 102) y ventilación obligatoria intermitente (IMV) o ventilación oscilatoria de alta frecuencia (HFOV). El tratamiento con NO se inició a una dosis de 10 ppm mediante inhalación continua durante el primer día (12 a 24 horas) seguido de 5 ppm durante 6 días. La estrategia de ventilación fue determinada por los médicos de acuerdo con el protocolo y podría cambiarse durante el estudio si el médico sintiera que la condición del sujeto era lo suficientemente crítica como para justificar una alternativa. Si esto ocurriera, se descontinuaría el gas de estudio. Los sujetos que fallecieron antes del alta o a los seis meses de edad, lo que venga después, estaban en el análisis.

La medida de desenlace clínico primario fue la muerte o la enfermedad pulmonar crónica (EDAD) y los desenlaces clínicos secundarios incluyeron la duración de la ventilación mecánica y la hospitalización. Se realizaron análisis *post hoc* adicionales para evaluar la influencia de la estrategia del ventilador, el peso al nacer y la gravedad inicial de la enfermedad pulmonar los desenlaces clínicos primarios. Los eventos adversos también se capturaron y evaluaron, incluyendo IVH, PVL, enfisema intersticial pulmonar, neumotórax y conducto arterioso permeable que requiere indometacina o cirugía. Los niveles de metahemoglobina se midieron diariamente con una recomendación para detener el gas de estudio si las concentraciones excedían el 5 %.

En el valor inicial, la mediana de OI fue de 6,94 y los pesos medios al nacer fueron de 1.017 g (NO) y 949 g (placebo). La incidencia del desenlace clínico primario (muerte u OLD) fue significativamente menor en el grupo de NO (48,4 %) en comparación con el placebo (63,7 %), (RR 0,76, 95 % CI 0,60 a 0,97; P=0,03) y no varió significativamente en ninguno de los grupos en función del peso al nacer (P=0,36). En el análisis *post hoc*, el NO disminuyó significativamente el riesgo del desenlace clínico primario frente al placebo entre los bebés cuyo OI inicial estaba por debajo de la mediana (RR 0,53, 95 % CI 0,35 a 0,81), pero se encontró que la influencia de la estrategia de ventilación no estaba asociada significativamente (P = 0,11). La incidencia de hemorragia pulmonar no difirió significativamente entre los grupos; sin embargo, el tratamiento con NO se asoció a una reducción significativa en la incidencia de IVH grave y PVL en comparación con el placebo (RR 0,53, CI del 95 % 0,28 a 0,98; P=0,04). No se observaron diferencias significativas entre grupos en neumotórax, enfisema intersticial pulmonar, conducto arterioso persistente sintomático, enterocolitis necrotizante, sepsis, retinopatía del prematuro o hidrocefalia. Entre los supervivientes, la duración media de la ventilación mecánica fue de 16 días en el grupo de NO en comparación con 28,5 días en el grupo de placebo (P = 0,19). La mediana de la duración de la estancia hospitalaria fue de 65 días en el grupo de NO frente a 76 días para los sujetos que recibieron placebo (P = 0,22). Schreiber y colaboradores concluyeron que las dosis bajas de NO iniciadas temprano reducen la incidencia de CLD y muerte en estos sujetos y también pueden reducir el riesgo de dos complicaciones a menudo asociadas con la prematuridad, IVH grave y PVL. Se sugirieron estudios adicionales, suficientemente potenciados para detectar una interacción significativa, para reevaluar el impacto de IMV en comparación con HFOV en la terapia con NO en esta población.

Ensayo de NO colaborativo franco-belga

The Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group, 1999

Un estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico realizado por el grupo de ensayo de NO colaborativo de Franco-belga en recién nacidos prematuros (GA <33 semanas) y casi a término (GA ≥ 33 semanas) (<7 días de edad) con insuficiencia respiratoria (FR) neonatal grave e hipoxemia persistente (a pesar de la ventilación mecánica y la terapia con tensioactivo) para comparar los efectos del NO y el tratamiento convencional o HFOV.¹⁹ En este estudio se incluyeron recién nacidos prematuros (n=85) con una OI entre 12,5 y 30. Los sujetos se aleatorizaron a 10 ppm de NO (n=40) o a un tratamiento de ventilación (obligatorio convencional u oscilatorio de alta frecuencia) sin NO (n=45). Los sujetos también se estratificaron por tipo de enfermedad pulmonar, edad gestacional y examen clínico en tres grupos (RDS; PPHN idiopática; o MAS). Los sujetos se excluyeron si OI era superior a los límites superiores que requerían NO (según las recomendaciones de la Agencia Francesa de Medicamentos) o si tenían anomalías congénitas fatales, corazón izquierdo hipoplásico, enfermedad cardíaca cianótica, hernia diafragmática congénita u otra hipoplasia pulmonar, choque séptico refractario, estado neurológico anormal secundario a asfixia de nacimiento, ICH o PDA con

derivación grave de izquierda a derecha. Se tomaron los gases en sangre arterial de referencia y los parámetros de ventilación/oxigenación y se inició el tratamiento. Las mediciones se repitieron a los 30 minutos y de nuevo a las 1, 2, 6, 12 y 24 horas de tratamiento. La metahemoglobina se midió en el punto de tiempo de 4 horas y diariamente a partir de entonces.

5 Si OI alcanzó los límites superiores basándose en GA, se administraron 20 ppm de NO a los recién nacidos en el grupo de control y se llevó a cabo un tensioactivo exógeno y/o un cambio de tipo de ventilación en el grupo de NO (según las recomendaciones de la Agencia Francesa de Medicamentos). El criterio de valoración primario fue la
10 disminución de OI a las 2 horas. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la duración de la ventilación mecánica, uso de oxígeno y tiempo en la UCIN, así como la incidencia de CLD, ICH, PVL y muerte.

Las reducciones en OI fueron mayores en el grupo de NO en comparación con los controles (mediana -5,4 frente a -3,6); sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística ($P = 0,11$). No se observaron diferencias
15 significativas entre sujetos prematuros con NO y de control que estaban vivos y sin complicaciones neurológicas (NO, 40 %; control, 38 %); tenían ICH y PVL (NO, 32 %; control, 27 %); o los que fallecieron (NO, 27 %, control, 35 %). Los recién nacidos prematuros que recibieron NO pasaron menos días con ventilación mecánica (12 días frente a 16 días), suplementación de oxígeno (14 días frente a 23 días) y en la UCIN (26 días frente a 33 días); sin embargo, ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa ($P \geq 0,29$). Las limitaciones de prueba, como informan los
20 autores, incluyeron: 1) variabilidad sustancial por sitio de prueba en estrategias de ventilador, criterios de extubación y suplementación de oxígeno; 2) una mayor OI inicial en el grupo de NO que sugiere una mayor gravedad de la enfermedad; 3) falta de cegamiento; 4) cruce de placebo a NO por razones éticas; y 5) tasa de inscripción de prematuros menor que la esperada. Los autores concluyeron que, aunque tempranas, las dosis bajas de NO acortaron la duración de la ventilación y la duración de la estancia en la UCIN en los recién nacidos casi a término, no fue significativamente beneficioso en la cohorte de prematuros de este estudio.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio -Sujetos-	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desarrollo clínico	Resultados	Conclusión
SVEDENKRANS ET AL, 2015 Se estudiaron recién nacidos prematuros (<32 semanas) para intentar cuantificar la hipertensión pulmonar realizando una provocación con óxido nítrico inhalado y midiendo la función ventricular derecha en respuesta a este tratamiento. N=42;	GA<32 semanas; criterios de exclusión no especificados. media de GA = 27 (23-30) semanas; media de BW 888(520-1444)g; media de PMA 34 (33-37) semanas.	Exposición a NO con 10 ppm durante 15 min	Mediciones de la función ventricular derecha: frecuencia cardíaca (FC); saturación de oxihemoglobina periférica (SpO₂); tiempo de aceleración de RV, salida de RV, índice de rendimiento miocárdico derivado de Doppler tisular, S' y excursión sistólica del plano anular atrioventricular.	Sin cambios significativos en HR o SpO₂ durante la prueba. Aquellos sujetos que requirieron >0.25 FIO₂ tuvieron un aumento en la SpO₂ media del 91,4 al 94,8 % (p<0.05). Todos los demás parámetros de VD medidos, dieron como resultado que no se observaron diferencias significativas durante o después del tratamiento con NO o entre los bebés con oxígeno y aire suplementarios.	Los autores afirman que la mayoría de los sujetos del estudio no pudieron demostrar una respuesta medible al NO y, por lo tanto, esto puede sugerir que en esta población de bebés muy prematuros, la resistencia vascular pulmonar solo cambia mínimamente o no cambia en absoluto. Es necesario realizar estudios adicionales en sujetos con disfunción respiratoria más grave, antes de que se puedan sacar conclusiones claras.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlace clínico	Resultados	Conclusión
AIKIO ET AL, 2012⁶⁰ Defecto transitorio en la generación de óxido nítrico después de la ruptura de las membranas fetales y la capacidad de respuesta al óxido nítrico inhalado en bebés muy prematuros con insuficiencia respiratoria hipóxica	Inclusión: Bebés nacidos a muy baja edad gestacional (VLGA $\leq$ 32 semanas) que requirieron ventilación mecánica y desarrollaron insuficiencia respiratoria hipóxica (HRF) en las 12 horas posteriores al nacimiento. Se evaluó además que tenían hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) definida como resistencia vascular pulmonar elevada con evidencia ecocardiográfica. Exclusión: anomalías congénitas graves	20 ppm para comenzar a través del tubo endotraqueal durante la ventilación mecánica, una vez que las necesidades de oxígeno suplementario fueron $<50\%$, el NO se redujo de 10 a 5 a 2 a 1 ppm durante 24-75 horas. 7 de 17 sujetos con NO recibieron ventilación oscilatoria de alta frecuencia. Las cohortes coincidentes, como se indica a continuación, respondieron a la terapia convencional y se definieron por complicaciones prenatales y no recibieron NO: PPRM, n=17 Nacimiento espontáneo sin PPRM, n=17 Preclampsia, n=17	Interleucina (IL) - 12p70, factor de necrosis tumoral- α , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-1 β se analizaron, así como se cuantificaron las mediciones de nitrato + nitrato. El índice de oxigenación (OI) y (relación A/a) se midieron durante la terapia con NO.	La terapia con NO se inició a una edad media de 4 horas (intervalo: 1,5 a 16,5 horas). OI ₂ y relación A/a $\uparrow$; IL-1 β e IL-8 $\uparrow$; poco después del inicio de la terapia con NO. La OI de los bebés por ruptura prematura prolongada de membranas (PPROM) en, antes o después de las 24 semanas de gestación, todos respondieron favorablemente al tratamiento con NO. Duración media de la terapia con NO: 35 horas (cuartil inferior 27,5 horas, cuartil superior 49,5 horas). Una comparación del nitrato + nitrato en las muestras de las vías respiratorias entre el grupo de terapia de NO y los grupos de control coincidentes, solo mostró una concentración significativamente mayor en el grupo de NO en comparación con el grupo de preclampsia ($P<0,5$). Dos bebés murieron después de la terapia y estabilización con NO (uno por septicemia a los 9 días; uno de una gran hemorragia intracerebral posterior al drenaje de un neumotórax a tensión).	La remisión inducida por la terapia de NO de la HRF $\uparrow$; los niveles de nitrato + nitrato y citocinas se mantuvieron después de la interrupción del NO. Limitar la respuesta inflamatoria excesiva durante el período de recuperación y definir la causa y la prevención de la producción deficiente de NO, puede ayudar a prevenir la HRF y la enfermedad pulmonar crónica en bebés muy prematuros.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Diseño clínico	Resultados	Conclusión
SHARMA ET AL, 2011⁶⁷ Análisis retrospectivo de recién nacidos prematuros admitidos en un único centro para estudiar la eficacia del NO en el tratamiento de la hipoxemia grave debida a PPHN en la 1ª semana de vida N=23	Inclusión: ≤ 34 semanas de edad gestacional (GA) y presenta insuficiencia respiratoria grave (Oz ≤ 15); PPHN confirmada ecocardiográficamente a los 7 días de edad o antes que se trató con 10-20 ppm de NO. Exclusión: Anomalías congénitas graves GA media: $29,8 \pm 2$ semanas Peso medio al nacer: 1.456 ± 430 g	NO iniciado en una mediana de 19 horas (intervalo: 6 a 156 horas) y continuó durante una mediana de 63 horas (intervalo: 22 a 240 horas).	El desenlace clínico se midió mediante la respuesta de oxigenación al NO	Catorce de 23 sujetos (61 %) experimentaron un aumento de ≥ 20 mm Hg en la presión parcial de oxígeno arterial (PaO $_2$) en una hora de tratamiento con NO, mientras que la mejora en los 19 restantes de 23 fue evidente por la 2ª hora y continuó mejorando hasta las 24 horas posteriores al inicio de NO. En los cuatro sujetos enumerados como no respondedores por los investigadores, PaO $_2$ mejoró para la 8ª hora, pero no hubo una reducción significativa en O $_i$ hasta 12 horas después de que se iniciara el NO. Las medidas de apoyo adicionales utilizadas en el manejo de los 23 neonatos incluyeron: tensioactivos (n = 23), ventilación a chorro de alta frecuencia con una duración media de 9 días (intervalo: 1-73 días) (n=21) y soporte inotrópico (n=23). Se informó neumotórax en 8 sujetos. La mortalidad general fue del 26 %. De los seis sujetos que murieron, cinco se consideraron que respondían y uno que no respondía. En estos seis sujetos, la muerte se atribuyó a insuficiencia respiratoria (n=2), sepsis de inicio tardío (n=2), hemorragia pulmonar (n=1) y enterocolitis necrotizante (n=1). De los supervivientes, siete desarrollaron displasia broncopulmonar y tres sujetos tuvieron hemorragia intraventricular de grado 3 (2 de 3 antes de NO). No se informó retinopatía del prematuro en fase 3 (ROP).	Los autores concluyeron que el NO puede ser eficaz en neonatos prematuros seleccionados en esta población.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlaces clínicos	Resultados	Conclusión
DEWHURST ET AL, 2010⁶¹ El Registro Europeo de Óxido Nítrico Inhalado se estableció en 2006 para recopilar información estandarizada relacionada con la terapia de NO en niños tratados en centros europeos. Este estudio se realizó para presentar datos relacionados con el uso de NO en recién nacidos incluidos en este registro. N=112 Prematuros, n=45 Término/casi término, n=67	Inclusión: Recién nacidos tratados con NO entre enero de 2006 y diciembre de 2007 de siete centros participantes que se incluyeron en el Registro Europeo de Óxido Nítrico Inhalado. Exclusión: Aquellos bebés que tenían defectos cardíacos congénitos no se incluyeron en este análisis.	La duración media de la terapia con NO fue de 2 días (intervalo intercuartil 1-4 días). Mediana de dosis inicial (20 ppm; intervalo 3.3-25 ppm), mediana de dosis de mantenimiento (10 ppm; intervalo 0.7-25 ppm), mediana de dosis máxima (20 ppm; intervalo 5-25 ppm).	Los artículos que recopilaron los centros incluyeron: datos demográficos de los pacientes, condición clínica subyacente que incluye diagnósticos respiratorios primarios y secundarios, marcadores de gravedad de enfermedad respiratoria, variables relacionadas con el tratamiento, respuesta aguda al tratamiento, terapias concomitantes y desenlaces clínicos incluyendo mortalidad, necesidad de soporte de ECMO y desarrollo de CLD. También se incluyó la aparición de posibles eventos adversos relacionados con el uso de NO, incluyendo la metahemoglobinemia y las complicaciones hemorrágicas.	De los 112 pacientes, el 79 % (89/112) se consideraron respondedores agudos, como se define por una reducción en $O_2 > 15\%$ en los 30-60 min del inicio de NO. En aquellos que respondieron hubo una diferencia significativa en la mediana de OI antes del inicio de NO ($P = 0.092$; la mediana de OI en los que respondían 47 frente a los que no respondían 23) que en no respondedores y fue más marcada en el grupo de prematuros, FiO_2 fue significativamente mayor (1.0 frente a 0.8, $P=0.021$); y la respuesta de OI en porcentaje fue significativamente diferente, $P<0.001$. En términos de eventos adversos: 2 bebés desarrollaron hemorragia pulmonar (1 cada uno en prematuro y otro a término/casi a término), 2 desarrollaron hipoxemia de rebote al detener el NO (1 en prematuro y a término/casi término) y 1 bebé desarrolló neumotórax/neumomediastino (término/casi término). Los datos de supervivencia revelaron que el 48 % de los bebés prematuros sobrevivieron.	La supervivencia en bebés prematuros o la supervivencia sin ECMO en bebés a término no fue predecible por la respuesta aguda al NO. De los 17 bebés prematuros que sobrevivieron, hubo un 71 % (12/17) que demostraron una respuesta aguda y un 29 % o 5/17 que no ($P = 1.0$). Estos datos pueden usarse para ayudar en la toma de decisiones clínicas que se requiere para monitorizar el uso de NO, identificar efectos adversos y generar hipótesis de investigación.

-Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlace clínico	Resultados	Conclusión
O'DONNELL, FRANTA, y MILETIN, 2010²² Un análisis de caso retrospectivo de ocho sujetos prematuros con PPROM entre 2007 y 2009 para determinar si el NO mejoró supervivencia, oxigenación y otros desenlaces clínicos. N=8	Inclusión: Neonatos <32 semanas GA, con pesos al nacer de <1.500 g, que tuvieron ruptura prematura, prolongada de membranas (PPROM) >1 semana, estaban en insuficiencia respiratoria refractaria al tensioactivo y que recibieron NO. La insuficiencia respiratoria se define como OI >10. Exclusión: No proporcionado.	Dosis de NO no especificada.	Desenlaces clínicos primarios: respuesta OI, supervivencia en el alta, BPD a los 28 días y 36 semanas de gestación, IVH $\geq$ Grado 2 y PVL. Desenlaces clínicos secundarios: NEC $\geq$ Campana Fase 2, ROP $\geq$ Grado 2, enfisema intersticial pulmonar, neumotórax, sepsis de inicio temprano y conducto arterioso permeable que requirió tratamiento.	La edad gestacional media fue de 27 ± 3 semanas ($SD \pm 1,6$) y el peso medio al nacer fue de 1.061 g ($SD \pm 195$). La duración media de PPRM fue de 45 ± 29 días. Antes del inicio de NO, la media de OI fue $27,3 \pm 12,8$. Después de una hora de terapia de NO, la media de OI fue $6,3 \pm 4,5$. Se diagnosticó BPD en todos los sujetos, pero todos sobrevivieron hasta el alta. A las 36 semanas, el 67 % seguía teniendo BPD y el 50 % tenía IVH o PVL de grado ≥ 2 .	Los autores afirmaron que sus datos de supervivencia y morbilidad mejoraron frente a otros informes en los que no se usó la terapia con NO y concluyeron que los resultados respaldaron el uso de NO en recién nacidos prematuros con PPRM. Se sugirieron estudios adicionales con tamaños de muestra más grandes.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlaces clínicos	Resultados	Conclusión
HOPPER ET AL, 2009⁶⁴ Revisión retrospectiva de gráficos: Hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer N=39	Inclusión: Prematuros (<34 semanas de gestación), recién nacidos de muy bajo peso al nacer (MBPN) (<1500 g de peso al nacer) con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) confirmada por ecocardiografía e índice de oxigenación (OI) >10. Exclusión: ≥34 semanas de edad gestacional, defectos cardíacos estructurales, anomalías congénitas graves, >10 días de vida.	8 sujetos recibieron NO (dosificación no especificada)	La incidencia de 3-4 hemorragia intraventricular, supervivencia en el alta, edad gestacional, peso al nacer, OI, Apgars, uso de tensioactivos, presores y esteroides posnatales en sujetos con PPHN sostenida (>24 horas) se compararon con sujetos con PPHN grave.	La incidencia de PPHN grave en el día 1 de vida fue del 11,3 %; la PPHN sostenida tuvo una incidencia del 3,8 %. No hubo diferencias significativas entre los sujetos con PPHN grave en comparación con PPHN sostenida en ninguno de los desenlaces clínicos evaluados.	PPHN puede conducir a una alta morbilidad en la población de MBPN y aún no se ha determinado el tratamiento óptimo.
SU y CHEN, 2008⁶⁶ Un estudio aleatorizado, no ciego, controlado con placebo para determinar si la terapia con NO mejora la oxigenación en bebés prematuros con insuficiencia respiratoria grave N=65 NO, n=32 Placebo, n=33	Inclusión: ≤31 semanas de gestación; OI≤25; RDS; peso al nacer ≤1500 g. Exclusión: trastornos hemorrágicos no corregibles; ICH grave; anomalía congénita grave; anomalía cromosómica fetal	Grupo A: Se comenzó el NO con una dosis de 5 ppm aumentada cada 6 h en 1 ppm hasta 20 ppm mediante ventilación mecánica convencional. Grupo B: oxigenoterapia únicamente. Duración media del tratamiento 4,9 ± 2,3 días.	Desenlaces clínicos primarios: media de OI 24 h después de la aleatorización. Desenlaces clínicos secundarios: tasa de mortalidad, OLD, hemorragia intracraneal (ICH), conducto arterioso persistente (PDA) y retinopatía del prematuro (ROP).	Los valores de OI en el grupo tratado con NO fueron significativamente más bajos ($P<0,01$), que en el grupo de control 0,5, 3, 12 y 24 h después de la terapia con NO. En un análisis post hoc, no hubo diferencias significativas entre grupos ($P>0,05$) en la incidencia de los desenlaces clínicos secundarios, incluyendo la duración de la ventilación mecánica, OLD, ICH, PDA, ROP, neumotórax, hemorragia pulmonar, NEC, sepsis o PVL. La duración media de la terapia con NO fue de $4,9 \pm 2,3$ días para el grupo de NO (n=32).	La terapia con NO conduce a una mejora en la oxigenación sin efectos secundarios a corto plazo en bebés prematuros con RDS grave e insuficiencia respiratoria. NO sin embargo, no reduce significativamente la tasa de mortalidad o las incidencias de OLD, ICH, PDA o ROP.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio. Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlaces clínicos	Resultados	Conclusión
KHEMANI ET AL, 2007⁶⁷ Un estudio retrospectivo en bebés mayores (que antes fueron prematuros) con BPD para evaluar las características clínicas y los desenlaces clínicos en la era del tensioactivo. N=42	Inclusión: Recién nacidos prematuros (<32 semanas de gestación) con BPD que fueron diagnosticados de PAH ≥2 meses después del nacimiento, entre 1998 y 2006, a una mediana de edad de 4.8 meses que requirió oxigenoterapia suplementaria más allá de los 30 días de edad. Exclusión: anomalías estructurales conocidas de las vías respiratorias o pulmonares, anomalías congénitas de las arterias pulmonares o venas pulmonares, vaso sistémico principal - a vasos colaterales de la arteria pulmonar, cardiopatía congénita, enfermedad hepática grave o PPHN	No definido	Supervivencia, progresión o mejora en la gravedad de la PAH y reactividad a los vasodilatadores pulmonares inhalados. Variables independientes: edad gestacional al nacer, peso al nacer, bajo peso al nacer para la edad gestacional, duración de MV, uso de ventilación de alta frecuencia, traqueotomía, PDA con indometacina o cirugía, enterocolitis necrotizante, colocación de sonda de gastrostomía, hemorragia intraventricular de grado III o IV, método de suministro, hipertensión materna, edad materna, embarazo de gestación múltiple y oligohidramnios. Estas variables también se evaluaron como asociadas a PAH grave.	La mediana de la edad gestacional al nacer fue de 26 semanas (intervalo: 23-32 semanas) y la mediana del peso al nacer fue de 701 g (intervalo: 355-1320 g). Once pacientes eran pequeños para la edad gestacional. 12 pacientes mostraron ⁶⁸ PAP y PVRI mejoraron con 100 % de oxígeno y 80 ppm de NO, pero permanecieron elevados. PVRI disminuyó a 7.9 ± 3.8 WU con oxígeno al 100 % y a 6.4 ± 3.1 WU con la adición de NO.	Los bebés prematuros con BPD y PAH grave tienen un alto riesgo de muerte, particularmente durante los primeros 6 meses después del diagnóstico de PAH. Estas conclusiones no se asociaron con o sin el uso de NO.

-Referencia: Diseño y objetivo del estudio -Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlaces clínicos	Resultados	Conclusión
KUMAR ET AL 2007⁹⁷ Una revisión retrospectiva de gráficos (junio de 2000 a octubre de 2005) para identificar factores de riesgo de PH en bebés <37 semanas de GA y evaluar su respuesta al NO. N=61 recién nacidos prematuros (<37 semanas)	Inclusión: bebés con evidencia ecocardiográfica de PH en las primeras cuatro semanas de vida y la presencia de regurgitación tricúspide y derivación de derecha a izquierda o bidireccional en el foramen oval o conducto arterioso en la ecocardiografía. Exclusión: Bebés con cardiopatía congénita	Los bebés se gestionaron inicialmente con ventilación mecánica (MV) y oxígeno. Aquellos que no respondieron a MV, se trataron con NO (5 a 15 ppm) en >90 % de O ₂ y con una presión media en las vías respiratorias superior a 13 cm H ₂ O por ventilación oscilatoria de alta frecuencia. PaO ₂ postductal de 20 mm Hg o más dentro de los 30 minutos posteriores al inicio de NO sin cambios en la concentración de O ₂ inspirado, definieron los que respondían.	Las características prenatales estudiadas incluyeron esteroides prenatales, corioamniotitis, oligohidramnios, PPRM e hipoplasia pulmonar. Las características posnatales estudiadas incluyeron GA, peso al nacer, puntuación de Apgar a 1 y 5 min, sexo, síndrome de dificultad respiratoria (RDS), PDA, sepsis, hipotensión sistémica, IVH grave, respuesta al NO y mortalidad.	El único predictor independiente del uso de NO fue PPRM. Hubo un 37 % o 23/61 bebés prematuros con PH que fueron tratados con NO y, además de PPRM, las otras características que se asociaron con PHT en esta población en comparación con aquellos que no recibieron NO, fueron GA más bajas, bajo peso al nacer, RDS, hipotensión sistémica y oligohidramnios. El porcentaje de bebés que recibieron NO en comparación con el porcentaje de bebés que respondieron a NO en cada uno de los grupos de GA fue el siguiente: GA 23-28 semanas (54 recibieron/16 respondieron); 29-31 semanas (60 recibieron/63 respondieron); 32-34 semanas (37 recibieron/83 respondieron); 35-36 semanas (21 recibieron/100 respondieron).	Los bebés tratados con NO tenían ambos requisitos de O ₂ significativamente más altos (93 ± 3 % frente a 60 ± 12 %; P<0,001) y OI significativamente mayor (38 ± 4 frente a 9,5 ± 5; P<0,001) en comparación con los que no recibieron NO. Los no respondedores al grupo de NO tuvieron una GA y un peso al nacer significativamente más bajos (P<0,01), así como una mortalidad significativamente mayor (P<0,04), en comparación con el grupo de respuesta.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlace clínico	Resultados	Conclusión
TANAKA ET AL, 2007¹⁸ Un estudio de cohorte histórico para determinar si el NO mejora los desenlaces clínicos del desarrollo neurológico para bebés con PPHN. N=31 NO, n=18 100 % de oxígeno, n=15)	Inclusión: Parálisis cerebral en recién nacidos prematuros únicos (<34 semanas de gestación) con insuficiencia respiratoria hipoxémica provocada por PPHN. Todos los recién nacidos tenían evidencia clínica y ecocardiográfica de hipertensión pulmonar Exclusión: Aquellos con enfermedad cardíaca estructural.	NO a 5 ppm aumentado en 10 ppm a intervalos de 30 minutos, con un límite superior de 30 ppm. Si no hay una respuesta aguda significativa, los bebés continuaron a 5 ppm durante 12 horas; si aún no hay una respuesta satisfactoria, después se descontinuaron de la terapia con NO. Los bebés que mostraron una mejora continuaron recibiendo NO al nivel mínimo que se encontró que era efectivo (se hicieron intentos para disminuir la concentración reduciéndola en 5 ppm a intervalos de 30 minutos).	Desenlaces clínicos primario: Incidencia de parálisis cerebral. La incidencia de parálisis cerebral se ajustó luego para las siguientes variables: fiebre materna ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) durante el parto, peso al nacer, puntuación de Apgar a los 5 minutos, ventilación oscilatoria de alta frecuencia y terapia con tensioactivo.	Los pacientes tratados con NO tuvieron una incidencia de parálisis cerebral del 12,5 % frente al 46,7 % con oxígeno al 100 %. Después del ajuste por las variables descritas en los desenlaces clínicos, El NO se asoció con una disminución del riesgo de parálisis cerebral en recién nacidos prematuros con PPHN en comparación con la oxigenoterapia al 100 %.	La terapia con NO disminuyó el riesgo de parálisis cerebral en recién nacidos prematuros con PPHN.

-Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Diseño clínico	Resultados	Conclusión
DANI ET AL, 2006¹⁰ Un estudio aleatorizado de un solo sitio para probar si el NO puede disminuir la incidencia de BPD y muerte en recién nacidos prematuros con RDS grave.	Inclusión: Recién nacidos prematuros (<30 semanas de gestación) y de 0-7 días de vida con RDS grave. Exclusión: malformaciones congénitas mayores, hidropesía fetal, recuento de plaquetas inferior a 50.000/mm ³ y tendencia a sangrar según lo revelado por hematúria, sangre en el aspirado endotraqueal, aspirado gástrico o heces y supuración de los sitios de punción.	NO a 10 ppm durante 4 horas seguido de 6 ppm hasta la extubación, para FIO ₂ fue inferior al 30 % con MAP inferior a 8 cm H ₂ O. El NO se discontinuó después de 72 horas de terapia disminuyendo en 2 ppm cada tres horas. Si PaO ₂ disminuyó en más del 15 %, se reanudó NO. Todos los pacientes inscritos recibieron tratamiento con tensioactivo (Curosurf®; Chiesi, Italia; 200 mg/kg) y se administró una dosis adicional de tensioactivo 12 horas más tarde o antes si era necesario. Se permitieron dosis adicionales (máximo de cuatro dosis) si los pacientes presentaban una FIO ₂ ≥0.40.	Criterio de valoración de primario: incidencia de muerte o BPD entre los bebés supervivientes. Puntos finales secundarios: evaluación de a/PO ₂ , OI y VI. Cambios durante la terapia de NO, la duración del tratamiento con oxígeno, NCPAP y MV, la incidencia de PDA, PH, hemorragia intraventricular, PVL, ROP, NEC, sepsis y la duración de la estancia en la UCI y en el hospital.	Resultados para a/PO ₂ , OI y VI en los grupos tratados con NO fueron significativamente más bajos en comparación con el grupo de control. Hubo incidencias menos frecuentes en el grupo de NO en comparación con el grupo de control (50 frente a 90 %, P = 0.016) con respecto a la muerte y BPD. No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a los otros criterios de valoración secundarios, incluyendo la aparición y la duración de la suplementación de oxígeno, el uso de CPAP nasal o ventilación mecánica. Se usó ventilación de alta frecuencia en 10 sujetos con NO (50 %) frente a 11 controles (55 %).	El tratamiento con NO fue eficaz como factor independiente para disminuir la incidencia del criterio de valoración combinado de BPD y muerte en recién nacidos prematuros con RDS grave. Los pacientes con un peso al nacer inferior a 750 g representan un factor de riesgo para el fracaso de los efectos agudos de la terapia con NO en la promoción de la mejora de la oxigenación.

-Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlace clínico	Resultados	Conclusión
LINDWALL ET AL, 2005 Un estudio piloto aleatorizado, prospectivo, doble ciego, cruzado para explorar los efectos agudos de NO del NO en recién nacidos prematuros con respiración espontánea tratados con nCPAP para RDS moderado. N=15	Inclusión: CPAP de 4 cmH ₂ O o superior, relación de tensión de oxígeno arterial a alveolar entre 0,13 y 0,22 y un diagnóstico de RDS basado en el cuadro clínico y una apariencia radiográfica típica. Exclusión: peso al nacer inferior a 1 kg, edad gestacional <27 semanas, hernia diafragmática congénita, hemorragia intracraneal u otros signos de daño cerebral grave, VOC, fuga de aire, aspiración de meconio, Puntuación de Apgar a los 5 min de ≤4, pH del cordón umbilical <6,9 e infección.	Los pacientes se expusieron a 10 ppm de NO o placebo (nitrógeno) durante 30 min para examinar los efectos sobre el intercambio de gases y los signos vitales.	Primario: cambios en la oxigenación medidos como aAP _{O2} . Secundario: SPO ₂ , PaCO ₂ , frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y presión arterial invasiva	Las únicas medidas de resultado que fueron significativas al comparar NO con placebo fueron con aAP _{O2} (P=0,006) y SPO ₂ (P=0,012). El aumento de aAP _{O2} durante el tratamiento con NO fue más pronunciado en bebés con una edad gestacional inferior a 34 semanas (n=9, 95 % CI para la diferencia de aAP _{O2} : 0,006-0,08) que en bebés más maduros (n=6, 95 % CI para la diferencia de aAP _{O2} : -0,002-0,06).	El NO añadido a la CPAP nasal da como resultado una mejora aguda leve pero estadísticamente significativa en la oxigenación en recién nacidos prematuros tratados con CPAP nasal para RDS moderado.

-Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlace clínico	Resultados	Conclusión
ATHA/VALE ET AL., 2004¹³ Un estudio no aleatorizado, prospectivo, no controlado para evaluar los efectos agudos de dosis bajas en bebés prematuros con BPD N=13	Inclusión: peso al nacer de 500 a 1500 g, $\text{FiO}_2 \geq 0.25$ para mantener la SpO_2 arterial superior al 90 % mientras está en ventilación mecánica. Exclusión: administración de corticosteroides en las 72 horas posteriores al estudio, trombocitopenia o cualquier diátesis hemorrágica, hemorragia intracraneal $\geq$ grado III, anomalía cardiopulmonar congénita, PDA clínicamente significativo y septicemia documentada.	NO a 10 ppm durante 2 horas a través de MV. Tres lavados de N_2 de respiración múltiple se realizaron al final de la primera y la segunda hora de administración de NO (1 hora de NO, 2 horas de NO). Al final de las 2 horas de NO, la evaluación ecocardiográfica se repitió mientras se respiraba NO. Esto fue seguido por una discontinuación inicial a 5 ppm, seguido de reducciones escalonadas de 1 ppm.	Primario: efectos sobre la mecánica pulmonar, ventilación, distribución, oxigenación y función cardíaca. Estos se midieron por R_1 , C_1 , eliminación de N_2 (para evaluar la distribución de la ventilación). La oxigenación se evaluó como media de SpO_2 y FiO_2 sobre el valor inicial, 1 hora de NO y 2 horas de NO. La función cardíaca se evaluó mediante evaluación ecocardiográfica, LVEF y fracción de acortamiento del ventrículo derecho al inicio y al final de 2 horas de NO.	No hubo cambios en R_1 , C_1 o eliminación de N_2 . No hubo cambios en la frecuencia cardíaca media y la presión de la arteria pulmonar y ningún sujeto experimentó hipotensión sistémica durante el NO. Aunque hubo una mejora pequeña pero significativa en la LVEF en la 2ª hora, no se observó ningún cambio significativo en la RVEF. FiO_2 no cambió significativamente desde el valor inicial, aunque se observó una ligera reducción durante la 1ª hora de NO acorde con una ligera mejora en la saturación de oxígeno. Los episodios hipoxémicos ($\text{SpO}_2 < 85\%$) no difirieron en la frecuencia desde el inicio hasta la terapia con NO, pero la duración fue significativamente mayor durante la 2ª hora de NO. Todos los sujetos se retiraron del NO con éxito y requirieron oxígeno suplementario durante ≤ 28 días durante la hospitalización. Los ultrasonidos de cabeza posteriores a NO no mostraron cambios con respecto al valor inicial y todos los sujetos fueron dados de alta vivos.	Las dosis bajas de NO no tuvieron efectos agudos sobre la función pulmonar y la oxigenación en recién nacidos prematuros ventilados con BPD.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlace clínico	Resultados	Conclusión
UGA ET AL, 2004¹² Un estudio comparativo retrospectivo de bebés de muy bajo peso al nacer con hipoplasia pulmonar debido a oligohidramnios N=18 NO, n=8 Control, n=10	Inclusión: Recién nacidos de muy bajo peso al nacer con hipoplasia pulmonar debido a oligohidramnios diagnosticados si se cumplieron todos los siguientes: 1) el tratamiento con tensioactivo artificial no mejoró la dificultad respiratoria; 2) ruptura prolongada de la membrana continuada durante más de 5 días con oligohidramnios; 3) no se produjo suficiente oxigenación arterial incluso después de administrar oxígeno al 100 % y se necesitaron más de 8 cm H₂O de la presión media de las vías respiratorias para mantener la oxigenación arterial. Exclusiones: no especificado	NO varió de 40 a 30 ppm y se continuó durante más de 24 h. La concentración se redujo durante la terapia de acuerdo con la mejora respiratoria.	Supervivencia, hemorragia intraventricular y displasia broncopulmonar, presión media de las vías respiratorias, índice de oxigenación y oxígeno arterial alveolar.	Hubo diferencias significativas ($P<0,05$) en la supervivencia durante más de 7 y 28 días y en el valor de oxígeno arterial alveolar entre el grupo tratado con NO y el grupo de control. Sin embargo, la oxigenación arterial del grupo tratado con NO 2 h después del tratamiento y el grupo de control en el momento correspondiente no difirían significativamente.	EI NO mejoró la oxigenación arterial y mejoró significativamente la tasa de supervivencia. Es necesario un estudio controlado en recién nacidos prematuros con hipoplasia pulmonar debido a oligohidramnios para determinar si la terapia con NO mejora la supervivencia.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Diseño clínico	Resultados	Conclusión
AIKIO ET AL, 2003¹⁸ Un estudio prospectivo para probar si el NO es efectivo en bebés prematuros pequeños con insuficiencia respiratoria intratable. N=5	Inclusión: pesos al nacer < 1500 g (MBPN) y una insuficiencia respiratoria progresiva antes de las 5 h de edad. La insuficiencia respiratoria refractaria se definió como la imposibilidad de alcanzar una tensión arterial de oxígeno adecuada en dos determinaciones consecutivas, a pesar de la ventilación con oxígeno al 100 % usando una presión media en las vías respiratorias de al menos 13 cm de H ₂ O y dos dosis de terapia de tensioactivo exógeno (Curosurf, 100 mg kg ⁻¹). Exclusiones: malformación fetal, neumotórax no evacuado, prematuridad extrema (gestación <24 + 0 semanas), choque grave y trastorno hemorrágico grave con coagulopatía diseminada a juzgar por el recuento bajo de plaquetas y los descubrimientos típicos en una muestra de sangre periférica	Los sujetos ventilados mecánicamente comenzaron a 20 ppm de NO con titulación de dosis a la dosis efectiva más baja durante un período de 3-4 días. Se administró tensioactivo al menos una vez. Los niveles de Met-Hb y NO ₂ se tomaron cada 12 horas. Las muestras de las vías respiratorias se analizaron para citocinas y proteínas tensioactivas. Los resultados se compararon con otros 2 con gestación similar; 1) aquellos con corioamionitis histológica pero sin signos clínicos de infección sistémica (n=5); y 2) aquellos sin evidencia de corioamionitis o infección prenatal (n=5).	OL y relaciones arteriales/alveolares para la tensión de oxígeno (a/A) del estado respiratorio medido. Óxido nítrico sintasa inducible (NOS2); proteína tensioactiva A (SP-A); interleucina-1β (IL-1β); e interleucina-8 (IL-8) se recogieron de muestras de las vías respiratorias para determinar la capacidad de respuesta inmunitaria del pulmón inmaduro durante tres períodos de tiempo (0-24 horas; 36-72 horas; y 94-144 horas).	Los sujetos requirieron ventilación durante una media de 12 días. Sin efectos secundarios excepto un caso transitorio de metahemoglobinemia. En todos los casos, la saturación de oxígeno aumentó, permitiendo una disminución en los requisitos de oxígeno en 10 min. NOS2 inmunoreactiva en células de las vías respiratorias, y los niveles de SP-A e IL-1β (interleucina-1) en las muestras de las vías respiratorias fueron bajos poco después del nacimiento, pero aumentaron significativamente a la edad de 36-72 h. Frente a bebés sin signos clínicos de infección, estos sujetos tenían una NOS2 e IL-1β más bajas. El seguimiento a edades corregidas (término completo a 24 meses) no mostró descubrimientos neurológicos y respiratorios anormales.	Después de la terapia con tensioactivo, los bebés de MBPN con insuficiencia respiratoria progresiva e infección al nacer que fueron tratados con NO respondieron notablemente.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlace clínico	Resultados	Conclusión
CLARK PLE ET AL, 2002 ² Un estudio prospectivo abierto para determinar si el NO en recién nacidos de muy bajo peso al nacer con OLD podría mejorar la oxigenación sin efectos adversos. N=33 21 chicos, la edad gestacional media fue de 25,3 semanas (23-29); la media de edad en el momento de la inscripción fue de 19 días (9-29).	Inclusión: peso al nacer <1250 g; edad <30 días, pero ≥ 10 días; necesidad de ventilación asistida; necesidad de FIO ₂ ≥0,4 sin fluctuaciones de >0,25 en las 24 horas anteriores; y curso clínico y descubrimientos radiográficos compatibles con OLD. Exclusión: inicio de corticosteroides sistémicos o terapia con agonistas β inhalado dentro de las 48 horas anteriores; nuevo diagnóstico de sepsis en las 48 horas anteriores; hemorragia intraventricular progresiva; anomalía congénita letal; cardiopatías congénitas complejas.	NO inicialmente a 20 ppm durante 3 horas, después se decidió continuar si había evidencia de eficacia. Después de 36 horas, la dosis se redujo a 15 ppm y después se redujo aún más cada 12 horas en 2-3 ppm a una dosis de 2 ppm siempre que no hubiera empeoramiento de la oxigenación. El tratamiento se interrumpió a los 7 días si no se detectaba evidencia de dependencia. Si se observó dependencia, no se continuó con ensayos repetidos de interrupción cada 24-48 horas.	Análisis ecocardiográfico, monitorización respiratoria, análisis de aspirado traqueal.	Los cambios significativos con respecto al intercambio gaseoso pulmonar FIO ₂ a las 3 horas y a las 72 horas en comparación con los valores de referencia (P< 0,05); la media de FIO ₂ a las 72 horas también fue menor que a las 3 horas (P<0,05). La magnitud de la reducción en FIO ₂ correlacionada inversamente con la FIO de referencia; (P< 0,05), r= -0,72). Once de los 27 bebés en los que se realizó una ecocardiografía, mostraron evidencia de aumento de la resistencia vascular pulmonar. No se encontraron diferencias en las muestras de aspirado traqueal al comparar entre el valor inicial y durante la terapia con NO o después de la terapia con NO. A los 6 meses de edad posconcepcional, de los 25 registros disponibles, 10 bebés continuaron el tratamiento con oxígeno suplementario por cánula nasal; 15 respiraban aire ambiente.	En bebés con enfermedad pulmonar crónica temprana, NO mejoró la oxigenación en la mayoría de ellos, sin inducir cambios en los marcadores inflamatorios o lesión oxidativa.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Diseño clínico	Resultados	Conclusión
TRUOG ET AL, 2002⁶ Diseño de estudio no especificado. El objetivo era determinar los efectos, si los hubiera, de la interacción de NO con el péptido endotelina-1 en OLD y PPHN. N=54 PPHN, n=21 CLD, n=53	PPHN-Inclusión: media de 39,4 semanas de GA (36-72); peso medio al nacer 3470 g; PPHN confirmada por ecocardiograma. Exclusión: no especificado CLD-Inclusión: peso al nacer <1250 g; edad entre 10 y 30 días, requirió ventilación asistida y un $\text{FIO}_2 \geq 0.4$ para mantener SpO_2 del 88-94 %. Exclusión: inicio de corticosteroides sistémicos o agonista β inhalado dentro de las 48 h, sepsis dentro de las 48 h, trombocitopenia, progresiva, IVH anómala congénita fetal y cardiopatía congénita compleja.	El NO comenzó a 20 ppm con una dosis reducida en decrementos de 204 ppm después de 48 h durante 7 días.	Se midieron los niveles en plasma al inicio y después de 24 h de NO para la endotelina-1 (ET-1) en pacientes con PPHN. En pacientes con CLD, se recogieron muestras de aspirado traqueal y se midió el fluido aspirado de las vías respiratorias antes del análisis de ET-1 y a las 48 h después del inicio de NO y 48 h después de la interrupción de NO.	PPHN: cuando los valores de referencia se compararon con NO a las 24 h, hubo una correlación inversa significativa entre el cambio en la ET-1 plasmática y el cambio en la presión parcial arterial de O_2 . CLD: No hubo correlaciones significativas entre ninguno de los valores en este grupo de pacientes.	Ninguna terapia administrada a corto plazo se asoció con una disminución en los niveles plasmáticos de ET-1 en PPHN, pero no afectó al aspirado traqueal ET-1 en CLD.

-Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlace clínico	Resultados	Conclusión
DU ET AL, 2002¹⁷ Retrospectivo para evaluar los efectos del NO como terapia de rescate para recién nacidos a término y prematuros con HRF. N=75 Término, n=40 prematuros, n=35	Inclusión: recién nacidos a término y prematuros con HRF que requieren intubación intratraqueal y MV, FiO_2 inspirado >0.8 o $\text{MAP} \geq 10$ cmH_2O y pulso transcutáneo SpO_2 $<85\%$ o PaO_2 <50 mmHg ; gradiente de saturación de O_2 transcutáneo preductal frente a postductal $\geq 10\%$ o una evidencia ecocardiográfica de PPHN (en 45 pacientes) que incluye una derivación de derecha a izquierda a través del conducto u orificio oval con un chorro de insuficiencia tricúspide con una presión arterial pulmonar sistólica estimada $\geq 75\%$ de la presión aórtica sistólica. Exclusión: anomalías cardíacas congénitas fatales, choque refractario, IVH $\geq$ Grado 2 ¹⁸	Dosis inicial de NO de 5- 20 ppm a través de un ventilador infantil con sistema de suministro de NO Pulmonox TM . Si mejora la oxigenación, la dosis se redujo en 3-6 ppm a las 4 h y se mantuvo durante un período de varias horas a más de 24 h. En neonatos muy inmaduros, se usaron menos de 10 ppm de NO al principio y durante el mantenimiento.	OI, TWOI, metahemoglobina en sangre durante la inhalaación de NO. La evaluación de la respuesta también se realizó en un análisis de subgrupos de recién nacidos a término y prematuros de acuerdo con su pH inicial <7.25 y ≥ 7.25 .	Para los bebés a término, el porcentaje de disminución en OI fue significativo en comparación con el valor inicial tanto a las 3 h como a las 24 h. TWOI se redujo significativamente en comparación con los bebés prematuros. Para bebés prematuros , solo se observaron disminuciones porcentuales significativas en OI a las 24 h de NO en comparación con el valor inicial. En el subanálisis se observó una disminución significativa en OI a lo largo del tiempo en aquellos con pH ≥ 7.25 a los 30 min, 3 y 24 h. En aquellos con pH <7.25 , solo se pudieron observar disminuciones significativas en OI a las 24 h ($P < 0.05$ frente a el valor inicial).	En recién nacidos a término y prematuros con HRF, el NO mejoró la oxigenación y su respuesta estuvo a favor de los recién nacidos a término o aquellos con valores altos de pH sanguíneo al ingresar al estudio.

-Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlace clínico	Resultados	Conclusión
KINSELLA ET AL, 1999² Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado para investigar si las dosis bajas de NO mejoraban la supervivencia en neonatos prematurados con HRF.	Inclusión: parto a la edad gestacional de 34 semanas o menos; 7 días de edad o menos; hipoxemia grave a pesar de la ventilación mecánica y el tratamiento con tensioactivo cuando esté indicado. Exclusión: anomalías congénitas mortales o cardiopatías congénitas (excepto defectos del tabique auricular y ventricular).	NO - 5 ppm durante 7 días a través de VM con ventiladores convencionales o con dispositivos de alta frecuencia. Se usó un umbral del 15 % o más de aumento en OI para justificar el reinicio del gas de estudio, si los períodos reiniciados sin gas se mantuvieran cada 2 días durante una duración máxima del tratamiento de 14 días.	El desenlace clínico primario fue la supervivencia hasta el alta. Tasa de desenlace clínico secundaria y gravedad de la ICH, hemorragia pulmonar, duración de la ventilación y CLD a las 36 semanas de edad posconcepcional	Ningún grupo había mejorado la oxigenación después de 60 min (P = 0,03). La supervivencia al alta fue del 52 % en el grupo NO y del 47 % en los controles (P = 0,65). Las causas de muerte fueron similares en los dos grupos. Los días de ventilación fueron significativamente menores en el grupo tratado con NO (mediana: 26; intervalo: 3-69 días) en comparación con los controles (mediana: 37; intervalo: 8-395 días) (P=0,046) No hubo diferencias en los eventos adversos o los desenlaces clínicos. Los niveles de metahemoglobina fueron similares entre los grupos. No se observaron diferencias significativas entre NO y sujetos de control en la incidencia de hemorragia intracraneal Grados 1-4 (51 % frente a 50 %, P=0,93); hemorragia pulmonar (13 % frente a 9 %); conducto arterioso persistente sintomático (21 % frente a 19 %); leucomalacia periventricular (8 % frente a 13 %, P=0,62). Un sujeto NO tenía retinopatía del prematuro que requería tratamiento en comparación con tres en el grupo de control (P = 0,10).	Las dosis bajas de NO mejoraron la oxigenación, pero no mejoraron la supervivencia en recién nacidos prematuros gravemente hipoxémicos. La dosis baja de NO en los recién nacidos prematuros más gravemente enfermos no aumenta el riesgo de ICH y puede disminuir el riesgo de lesión pulmonar crónica.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlace clínico	Resultados	Conclusión
YADAV y EMMERSON, 1999 ⁹⁸ Análisis retrospectivo para evaluar el subgrupo más apropiado de sujetos prematuros para el uso de NO. N=41	Inclusión: peso medio al nacer (1,0 kg (SD 0,46 kg) y edad gestacional de 27 semanas (SD: 2- 6). Exclusión: sin malformación congénita mayor. Media de OI: 40 (17)	Después de la intervención terapéutica máxima, se inició el NO a 10 ppm y se tituló en 5 ppm dependiendo de la respuesta. Administrado x 60 minutos.	Respuesta, supervivencia, incidencia de hemorragia intracraneal.	Se identificaron dos grupos de neonatos: 1) los que respondían, que tuvieron una disminución en OI de ≥10 en los 60 minutos posteriores al inicio de NO; 2) los que no respondían. 26 respondieron y 15 no. Edad gestacional, peso al nacer, puntuaciones de índice de riesgo clínico, tiempo de inicio de NO, dosis de NO y OI no variaron significativamente entre los grupos.	En general, 25 de 41 sujetos (61 %) fallecieron antes del alta. Hubo más muertes en los que no respondían frente a los que respondían (14 de 15 frente a 11 de 26). Se observó una asociación significativa en el análisis multivariante (supervivencia como variable dependiente; edad gestacional, peso al nacer, OI y pH como variables independientes) entre la respuesta de NO y la supervivencia al alta ($P = 0,0$). El diseño retrospectivo impidió la investigación de cualquier relación causal entre la respuesta a los 60 minutos y la supervivencia. Se sugirieron estudios adicionales para definir el subgrupo de prematuros que se beneficiaría más del NO.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlaces clínicos	Resultados	Conclusión
CHEUNG ET AL, 1998⁹ Revisión retrospectiva de gráficos para determinar los desenlaces clínicos de los recién nacidos con VLBW tratados con NO. NO, n=24 Edad gestacional: 24-30 semanas; pesos al nacer: 340-1460 g	Inclusión: peso al nacer ≤ 1.500 g, insuficiencia respiratoria hipoxémica grave (OI 28-52), que no respondía al tratamiento convencional agresivo que había sido tratado con NO. Exclusión: peso al nacer >1.501 g o falta de tratamiento con NO. También se excluyeron los bebés con anomalías congénitas.	Si la hipoxemia persiste en $\text{FiO}_2 >0,80$, se añadió NO a discreción del médico comenzando a 20 ppm con intentos de reducir la dosis una vez cada 2 horas en incrementos de 5 ppm para determinar la dosis mínima capaz de proporcionar resultados máximos. En los que respondían a NO (aumento en PaO_2 de ≥ 10 mm Hg), se hicieron intentos de discontinuación una vez cada 24 horas disminuyendo la dosis en incrementos de 5 ppm cada 15-30 minutos. Los gases en sangre arterial se extrajeron antes de la terapia con NO y se repitieron en los cambios de dosis. Las ecografías craneales se realizaron al inicio y en las 24 horas posteriores al inicio de NO siempre que fuera posible repetidas a discreción del médico en los 4 días posteriores al nacimiento, 14 días después del nacimiento y antes del alta. FiO_2 , la presión media de las vías respiratorias e OI se obtuvieron en 1 hora antes del NO y se repitieron a las 1, 4, 8 y 24 horas después de que se iniciara el NO.	La oxigenación y la mortalidad fueron desenlaces clínicos en la fase principal. Los supervivientes de <1.250 g de peso al nacer tuvieron un seguimiento del desarrollo neurológico a los 13-40 meses de edad ajustada (Bayley Scales of Infant Development Indices: MDI, PDI, ceguera, pérdida auditiva, parálisis cerebral, mortalidad)	Fase principal: La revisión de la historia clínica reveló que el NO se inició a las 2-322 horas después del nacimiento y continuó durante una duración media de 20 horas (intervalo: 3-130 horas). La oxigenación mejoró poco después de que se iniciara el NO con disminuciones significativas desde el inicio en OI y aumentos en PaO_2 1 hora después de la iniciación y posteriormente ($P<0,05$). FiO_2 y la presión media de las vías respiratorias disminuyó gradualmente y se volvió significativa a las 4 y 24 horas posteriores al inicio ($P<0,05$). No se observaron cambios significativos en PaCO_2 o pH. No se observaron diferencias significativas entre grupos en las características de referencia distintas de un peso al nacer modestamente menor en los no supervivientes ($P = 0,08$). Seis sujetos recibieron ultrasonidos craneales antes del inicio de NO, cinco de los cuales tuvieron resultados normales, mientras que uno tenía IVH de grado I. En las 24 horas posteriores al inicio de NO, 17 tenían escaneos y un sujeto murió antes del escaneo. Después de 24 horas de NO, 5 sujetos desarrollaron IVH de Grado III o IV y se interrumpieron, mientras que se observó Grado I o II en otros 4 sujetos. A las 48-72 horas después de la terapia con NO, 3 de 12 sujetos con ultrasonidos normales a las 24 horas desarrollaron IVH de grado IV y posteriormente se interrumpió el NO. Se sospechó o se documentó el desarrollo o la progresión de la IVH mientras recibían NO en 15 de los 23 sujetos supervivientes. En general, 13 de 24 sujetos (54 %) fallecieron en algún momento durante la hospitalización (IVH de grado IV, n=10; hipoxemia intratable, n=2; y enterocolitis necrotizante, n=1). Seguimiento de supervivientes: De los 11 sujetos que sobrevivieron al alta, uno con parálisis cerebral cuádrupla espástica murió a la edad cronológica de 1 año debido a neumonía.	Seguimiento de supervivientes (continuación): A los 13-40 meses de edad ajustada, 10 sujetos se sometieron a una evaluación del desarrollo neurológico. A menudo se encontró que nueve tenían una media de MDI de 81 ± 21 y una media de PDI de 64 ± 22 . Tres a menudo (30 %) eran normales desde el punto de vista del desarrollo. 2 (20 %) tenían retraso en el desarrollo neurológico y 5 (50 %) estaban discapacitados. De los supervivientes que pesaban ≤ 1.250 g al nacer, 215 (96 %) se evaluaron a los 12-36 meses de edad ajustada y se encontró que 29 (18 %) tenían discapacidad del neurodesarrollo (retraso mental grave, n=26 (12 %); parálisis cerebral, n=19 (9 %); discapacidad visual, n=9 (4 %); pérdida auditiva neurosensorial, n=4 (2 %); y 2 o más discapacidades, n=15 (7 %)). Cuatro (40 %) de los sujetos tenían un crecimiento físico lento y 8 (80 %) fueron diagnosticados con displasia broncopulmonar. Cuatro de 10 supervivientes tuvieron episodios recurrentes de sibilancias pero no requirieron medicamentos regulares, mientras que 1 niño tuvo neumonía recurrente y 1 niño requirió broncodilatadores regulares para la enfermedad pulmonar crónica. La tasa de mortalidad general del estudio fue alta en 14 de 24 (58 %). Cheung y colaboradores concluyeron que la ecografía craneal debería recomendarse antes, durante y después de la terapia de NO. Se sugirieron estudios adicionales aleatorizados, controlados para evaluar completamente el uso de NO en neonatos prematuros de VLBW debido a los malos desenlaces clínicos demostrados en este estudio.

-Referencia: Diseño y objetivo del estudio - Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlaces clínicos	Resultados	Conclusión
LAUBSCHER ET AL., 1997⁴⁶ Un estudio prospectivo que examina la respuesta a tres niveles de NO usados como terapia de rescate en recién nacidos a término y prematuros. N=30 Mediana de edad gestacional 30 (intervalo 24-42) semanas.; peso al nacer de 1396 g (intervalo 548- 4270) y edad postnatal de 2 días (intervalo 1-14).	Inclusión: Totalmente ventilado (frecuencia > 60 lpm) y requirió una concentración de oxígeno inspirado ≥ 0.5, a pesar de la administración de terapia de reemplazo de tensioactivo (SRT) cuando fuera relevante y no tenía evidencia de una tendencia al sangrado o un recuento bajo de plaquetas. Si no se observó ninguna mejora o se estaba deteriorando a pesar de optimizar otras terapias. Exclusión: ICH	NO a través de un ventilador de flujo constante u oscilador de alta frecuencia a 10, 20 y 40 ppm cada uno durante 20 minutos. Después de cada período de 20 min, el NO se detuvo durante hasta 2 min, con monitorización continua de la oxigenación en todo momento. Si se produjera una reducción en la oxigenación, NO se reinició inmediatamente en el siguiente nivel.	OI a tres niveles de NO en comparación con el valor inicial.	Los tres niveles de NO produjeron una reducción significativa en OI. La reducción máxima general en OI fue un cambio medio del 33 % (intervalo: 9 %- 90 %); esto no difirió significativamente entre el término y el prematuro. Hubo una respuesta significativa en los recién nacidos prematuros a la dosis de 40 ppm en comparación con los recién nacidos a término ($P < 0.01$).	Los autores concluyeron que había variabilidad en la respuesta a tres niveles de NO y que la dosis de NO debería individualizarse, y especialmente en bebés muy inmaduros, deben considerarse niveles de hasta 40 ppm.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio. Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desafaces clínicos	Resultados	Conclusión
SKIMMING ET AL, 1997 ⁶¹ Un estudio prospectivo para evaluar los efectos del NO en recién nacidos prematurados con RDS cuyos pulmones estaban en MV y recibían oxigenoterapia suplementaria. N=23 NO 20 ppm, n=12 NO 5 ppm, n=11	Inclusión: Menos de 36 semanas de gestación en terapia de oxígeno suplementario entre las edades de 24 y 168 horas. Media de edad: 28.0 ± 0.6 semanas. La edad postnatal media durante el tratamiento fue de $49.8 \pm$ 8.1 horas. Pesos medios $176 \pm$ 130 g. Exclusión: anomalía cardiopulmonar congénita, respirar sin MV, sometidos a ventilación por modalidad de alta frecuencia, permitido respirar menos del 50 % de oxígeno, hemodinámicamente inestable, tratados sin un catéter arterial colocado en la aorta descendente o en una arteria de la extremidad inferior.	Todos los bebés se trataron con tensioactivo antes de recibir NO al menos 2 horas antes. NO de 5 o 20 ppm, asignados aleatoriamente. Cada tratamiento duró al menos 15 minutos. Después de un período de equilibrio, muestreo de sangre y registro de variables hemodinámicas, se administraron 5 o 20 ppm de NO. A continuación, se repitió el equilibrio de 15 minutos y la recopilación de datos. Después se detuvo el NO y 15 minutos más tarde se recopilaron nuevamente los datos.	BP, HR, frecuencia respiratoria espontánea (sRR), PaCO ₂ , PaO ₂ , SaO ₂ , saturación de oxihemoglobina arterial medida sistémicamente.	Ambas concentraciones de NO provocaron aumentos significativos en la saturación de oxihemoglobina arterial medida sistémicamente, PaO ₂ , SpO ₂ , y una disminución significativa en sRR. Dieciocho de los bebés que recibieron óxido nítrico fueron dados de alta vivos del hospital.	Los autores concluyen que el NO puede provocar un aumento en la oxigenación de la sangre de los bebés prematuros y es relativamente independiente de la dosis en el intervalo de 5-20 ppm.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio -Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlaces clínicos	Resultados	Conclusión
SUBHEDAR, RYAN, SHAW, 1997²² Un ensayo abierto, aleatorizado controlado para determinar si el tratamiento con NO y/o dexametasona (DX) reduce la incidencia de OLD y/o muerte en recién nacidos prematuros de alto riesgo. Estudio de tratamiento posterior, basado en el riesgo de BPD ²² N=42 NO solo, n=10 DX solo, n=11 Ambos, n=10 Ninguno, n=11	Inclusión: Si a las 96 horas de edad 1) edad gestacional <32 semanas completadas; 2) ventilados mecánicamente desde el nacimiento por dificultad respiratoria; 3) recibieron terapia con tensioactivo; 4) considerados que tienen un alto riesgo de desarrollar OLD. Exclusión: anomalía congénita mayor; defecto cardíaco estructural o derivación ductal significativa, sepsis con cultivo positivo, IVH con afectación parenquimatosa, hemorragia pulmonar o gastrointestinal, coagulación desordenada o trombocitopenia.	Cuatro brazos de tratamiento: NO solo a partir de 20 ppm; NO más DX (comenzando en 0,5 mg/kg/dosis para 6 dosis); Ninguno; y DX solo. La discontinuación para NO se realizó de acuerdo con la respuesta dentro de las primeras 2 horas de tratamiento. La dosis de DX se redujo si se producía hipertensión o hiperglucemia y eran resistentes al tratamiento.	Primario: incidencia combinada de muerte antes del alta y OLD. Secundario: tiempo hasta la extubación exitosa, duración de la ventilación mecánica, duración de la estancia hospitalaria e incidencia de complicaciones neonatales tales como fugas de aire, PDA que requiere intervención médica o quirúrgica, enterocolitis necrotizante, IVH y sepsis.	No se observaron diferencias significativas entre ninguno de los grupos tratados en comparación con los grupos de control con respecto a la incidencia de muerte y OLD o con respecto a cualquiera de las medidas de desenlaces clínicos secundarios.	A las 96 horas de edad, ni el tratamiento con NO ni DX previno la OLD o la muerte.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio. Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desenlaces clínicos	Resultados	Conclusión
SUBHEDAR y SHAW, 1997⁸⁵ Como parte de un ensayo abierto, aleatorizado controlado, ⁸² este estudio evaluó los cambios en la oxigenación, el soporte respiratorio y la hemodinámica pulmonar de NO en recién nacidos prematuros. N=42 NO, n=20 Control, n=22	Inclusión: a las 96 horas de edad cumplieron con los criterios para CLD. Exclusión: No definido.	A todos los bebés se les administró un tensioactivo artificial (ALEC, Britannia Pharmaceuticals), los que pesaban menos de 1 kg se trataron con indometacina, 0,1 mg/kg/dosis a intervalos de 12 horas, inmediatamente después del nacimiento y durante dos dosis más. Las dosis de NO fueron como se describe en el estudio abierto, aleatorizado controlado anterior.	Oi, FIO ₂ , examen ecocardiográfico, PAP, relación de tiempo de aceleración a tiempo de ventrículo derecho (AT:RVET), PAP sistólica, salida del ventrículo derecho.	Se observaron cambios significativos entre el grupo tratado y el grupo de control en MAP (mayor en el grupo de control hasta los 30 minutos) $P = 0,04$; reducción de Oi (mayor en el grupo tratado dentro de los 30 minutos) en un 16,9 %, $P < 0,01$; los que respondían tempranos mayores en el grupo tratado frente a 18 %, $P < 0,01$; AT:RVET aumentó rápidamente en el grupo tratado con una mediana de aumento de 0,04 en 30 minutos ($P < 0,01$); tanto en la PAP sistólica mediana inicial como en los primeros 30 minutos del cambio mediano en la PAP sistólica (-4,6 intervalo de -8,6 a -2,3 mmHg), fueron significativamente diferentes, en comparación con el control, $P = 0,04$ para (tanto el valor inicial como los primeros 30 minutos).	Los autores concluyen que, como parte de un estudio controlado, el tratamiento con NO mejora rápidamente la oxigenación y reduce la PAP en los recién nacidos prematuros.
BENNETT ET AL, 2001⁸⁴ Informe del estado de desarrollo neurológico a los 30 meses de los bebés prematuros de alto riesgo originalmente estudiados en un ensayo abierto, aleatorizado, controlado. N=21 NO, n=10 Control, n=11	Inclusión: <32 semanas de gestación a las 96 horas de edad si cumple con los criterios de alto riesgo de morir o desarrollar OLD. Exclusión: hemorragia periventricular y afectación parenquimatosas al ingreso al ensayo	NO de 5-20 ppm durante 72 h o hasta la extubación. Todos los bebés fueron tratados con tensioactivo artificial, MV y la mayoría de ellos expuestas a corticosteroides prenatales. Los bebés de control recibieron dexametasona posnatal.	mortalidad a largo plazo, retraso del neurodesarrollo (leve, índice de desarrollo mental (MDI) moderado y grave e índice de desarrollo psicomotor (PDI), parálisis cerebral, deterioro neurosensorial y neurodiscapacidad grave.	No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad a largo plazo, retraso del neurodesarrollo, neurodiscapacidad grave o parálisis cerebral entre los bebés tratados y de control.	El NO no tuvo ningún efecto significativo sobre la supervivencia o el estado del desarrollo neurológico a largo plazo en los recién nacidos prematuros de alto riesgo.

Referencia: Diseño y objetivo del estudio. Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desafaces clínicos	Resultados	Conclusión
VAN MEURS ET AL, 1997¹⁰⁶ Diseño de estudio no especificado. El estudio fue para determinar si los bebés prematuros con RDS grave responderían al NO con una mejora en la oxigenación. N=11 Edad gestacional media 29.8 semanas, peso medio al nacer 1448 g.	Inclusión: Peso al nacer 750-2500 g; edad posnatal 24-72 horas; más de 4 horas desde la dosis final de tensioactivo; PaO₂ de 40-75 torr mientras está en MV con FIO₂ ≥ 0.5 y PAM > 10 cmH₂O. Evidencia clínica y radiográfica de RDS grave. Exclusión: vasodilatador en las 2 horas posteriores al inicio del estudio, anomalías congénitas significativas, incluyendo cardiopatías congénitas, ICH > Grado 1, recuento de plaquetas >100.000 cm³; o una diátesis hemorrágica.	Cuatro concentraciones de tratamiento con NO: 1, 5, 10, 20 con un tratamiento con placebo a 0 ppm. Cada uno durante 15 minutos seguidos de 15 minutos sin tratamiento. La concentración más baja que se encontró que dio una respuesta positiva fue la dosis de inicio y luego, si hubo un aumento de ≥ 50 % en la a/PO₂, se continuó con NO. Si a/PO₂ no se produjo un aumento de ≥50 %, se intentaron dosis más altas hasta un máximo de 20 ppm. Si no se produjo un aumento de ≥50 % con ninguna dosis, se suspendió el NO. Se intentó la descontinuación cada 12 horas, con una reducción del 50 % en la dosificación de NO. La duración máxima de la terapia con NO se limitó a 7 días.	Proporciones de a/PO₂ pre y post-tratamiento.	Hubo respuestas significativas en todas las concentraciones de NO (P<0,01), pero ninguna con la dosis de placebo. Las respuestas a dosis de 5, 10 y 20 ppm fueron significativamente diferentes de las del placebo mediante ANOVA de medidas repetidas y la prueba post-hoc de Tukey-Kramer (P<0,05). Una observación inesperada fue el número de bebés que finalmente desarrollaron una ICH grave. Se observó ICH en tres bebés en la primera exploración por ultrasonido después del tratamiento con NO y cuatro bebés adicionales desarrollaron posteriormente ICH. Ninguno de los bebés tenía ICH al comienzo del estudio.	Los autores concluyeron que el NO puede ser un método eficaz para mejorar la oxigenación en bebés con RDS grave. Sin embargo, la incidencia de ICH observada en este estudio debe evaluarse cuidadosamente antes de considerar el uso rutinario de NO en bebés prematuros.

-Referencia: Diseño y objetivo del estudio -Sujetos	Inclusión/Exclusión	Tratamiento	Desafaces clínicos	Resultados	Conclusión
PELIOWSKI ET AL, 1993¹ Estudio observacional para evaluar el uso de NO en bebés prematuros que no responden al tratamiento convencional, con ruptura prolongada de membranas (PROM) y oligohidramnios. Todos los bebés tenían antecedentes anteparto de oligohidramnios y RPM durante más de 3 días. N=6 Peso al nacer entre 520-1440 g y edad entre 24-31 semanas de gestación.	Inclusión: Recién nacidos prematuros que no respondieron a la terapia máxima con oxígeno mediante ventilación u oscilación de alta frecuencia y terapia con tensioactivo. MAP de ≥ 14 cm H ₂ O y OI de 19 o más. Exclusión: no especificado.	Inicialmente a una dosis de 20 ppm, seguido de una reducción de 5 ppm en las 2 horas de la administración basándose en la tolerancia. El NO se continuó hasta que OI fue <10 . La respuesta se basó en una PaO ₂ ≥ 10 mmHg. Los bebés recibieron la dosis más baja de NO que mostró mejoría. Se hicieron intentos de destete cada 24 horas en incrementos de 15 minutos por 5 ppm y posteriormente se interrumplieron. Si la PaO ₂ cayó por PaO ₂ ≥ 10 mmHg, se restableció la dosis más alta. Si OI cayó a <10 durante el proceso de discontinuación, entonces se interrumpió el NO.	MAP y OI (pre- y post-NO).	Hubo disminuciones en MAP y mejoras en la oxigenación demostradas por disminuciones en OI en todos los bebés, pero ninguno fue significativo. Cinco de los ocho bebés sobrevivieron. Las causas de muerte fueron sepsis e IVH (bebé 1); IVH masiva con afectación parenquimatosa grave (bebés 3 y 6). el NO se continuó durante un promedio de 47 horas con un intervalo de 6 a 137 horas.	Los autores concluyen que este estudio sugiere que el NO puede resultar en mejoras en la oxigenación, con la capacidad de reducir el MAP y, por lo tanto, disminuir el barotrauma.

GA-edad gestacional; BW-peso al nacer; PMA-edad post-menstrual; MV-ventilación mecánica; BPD- displasia broncopulmonar; PAH-hipertensión arterial pulmonar; PPHN- hipertensión pulmonar persistente del recién nacido; PAP- presión arterial pulmonar; PVR-índice de resistencia vascular pulmonar; WU- Unidades de Wood; aAPO₂ - relación de oxígeno arterial-alveolar; OI-índice de oxigenación; VI-índice ventilatorio; NCPAP: presión nasal positiva continua en las vías respiratorias; PH- hipertensión pulmonar; PVL- leucomalacia periventricular; NEC- enterocolitis necrotizante; nCPAP: presión nasal positiva continua en las vías respiratorias; R_L- resistencia de las vías respiratorias; C_i- distensibilidad pulmonar; LVEF: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; CLD- enfermedad pulmonar crónica; SPO₂ - saturación de oxígeno; IVH- hemorragia intraventricular; PAM: presión media en las vías respiratorias; PaO₂- presión parcial de oxígeno arterial; TWOI- índice de oxigenación ponderado en el tiempo; SRT- terapia de reemplazo de tensioactivo

SEGURIDAD CLÍNICA

- Los posibles efectos tóxicos asociados a la administración de NO incluyen metahemoglobinemia, formación de dióxido de nitrógeno (NO₂) y fenómeno de rebote.¹⁰¹ La metahemoglobina y los niveles de NO₂ deben monitorizarse durante el suministro de NO.
- Varios estudios han demostrado que el óxido nítrico inhalado puede provocar un aumento en la presión de llenado del ventrículo izquierdo y la aparición de edema pulmonar en pacientes con disfunción ventricular izquierda; tener precaución al administrar NO en esas circunstancias.^{102,103}
- Los datos de vigilancia posteriores a la comercialización señalan que la exposición accidental al NO en el personal hospitalario se ha asociado con molestias en el pecho, mareos, garganta seca, disnea y dolor de cabeza.¹⁰¹

Lista de referencia

1. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: Preliminary Data for 2009. http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_03.pdf. Actualizado en 2010. Se accedió el 17 de agosto de 2011.
2. Mercier JC, Olivier P, Loron G, Fontaine R, Maury L, Baud O. Inhaled nitric oxide to prevent bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(1):28-34.
3. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10):1971-1980.
4. Balasubramaniam V, Tang JR, Maxey A, Plopper CG, Abman SH. Mild hypoxia impairs alveolarization in the endothelial nitric oxide synthase-deficient mouse. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003;284(6):L964-L971.
5. Lin YJ, Markham NE, Balasubramaniam V, *et al.* Inhaled nitric oxide enhances distal lung growth after exposure to hyperoxia in neonatal rats. *Pediatr Res.* 2005;58(1):22-29.
6. Tang JR, Markham NE, Lin YJ, *et al.* Inhaled nitric oxide attenuates pulmonary hypertension and improves lung growth in infant rats after neonatal treatment with a VEGF receptor inhibitor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;287(2):L344-L351.
7. McCurnin DC, Pierce RA, Chang LY, *et al.* Inhaled NO improves early pulmonary function and modifies lung growth and elastin deposition in a baboon model of neonatal chronic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288(3):L450-L459.
8. Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2099-2107.
9. Van Meurs KP, Rhine WD, Asselin JM, Durand DJ. Response of premature infants with severe respiratory failure to inhaled nitric oxide. Preemie NO Collaborative Group. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24(5):319-323.
10. Van Meurs KP, Hintz SR, Ehrenkranz RA, *et al.* Inhaled nitric oxide in infants >1500 g and <34 weeks gestation with severe respiratory failure. *J Perinatol.* 2007;27(6):347-352.
11. Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, *et al.* Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med.* 2005;353(1):13-22.
12. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, *et al.* Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;354(9184):1061-1065.
13. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, *et al.* Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2006;355(4):343-353.
14. Ballard RA. Inhaled nitric oxide in preterm infants-correction. *N Engl J Med.* 2007;357(14):1444-1445.
15. Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X, *et al.* Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9738):346-354.
16. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, *et al.* Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med.* 2006;355(4):1061-1065.
17. Field D, Elbourne D, Truesdale A, *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;115(4):926-936.

18. Hascoet JM, Fresson J, Claris O, *et al*. The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants. *J Pediatr*. 2005; 146(3):318-323.

19. Mercier JC, The Franco-Belgium Collaborative NO₂ Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354(9184):1066-1071.

20. Donohue PK, Gilmore MM, Cristofalo E, *et al*. Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2011.

21. Askie LM, Ballard RA, Cutter GR, *et al*. Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants: An Individual-Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials. *Pediatrics*. 2011.

22. Barrington KJ, Finer N. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12:CD000509.

23. Hoehn T, Krause MF, Buhrer C. Meta-analysis of inhaled nitric oxide in premature infants: an update. *Klin Padiatr*. 2006;218(2):57-61.

24. Hoehn T, Krause MF, Buhrer C. Inhaled nitric oxide in premature infants-a meta-analysis. *J Perinat Med*. 2000;28(1):7-13.

25. Srisuparp P, Heitschmidt M, Schreiber MD. Inhaled nitric oxide therapy in premature infants with mild to moderate respiratory distress syndrome. *J Med Assoc Thai*. 2002;85 Supl 2:S469-S478.

26. Watson RS, Clermont G, Kinsella JP, *et al*. Clinical and economic effects of iNO in premature newborns with respiratory failure at 1 year. *Pediatrics*. 2009;124(5):1333-1343.

27. Hibbs AM, Walsh-Sukys MC, Martin RJ, *et al*. One-year respiratory outcomes of preterm infants enrolled in the Nitric Oxide (to prevent) Chronic Lung Disease trial. *J Pediatr*. 2008;153(4):525-529.

28. Hoo AF, Beardsmore CS, Castle RA, *et al*. Respiratory function during infancy in survivors of the INNOVO trial. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(2): 155-161.

29. Walsh-Sukys MC, Hibbs AM, Martin CR, *et al*. Two-year Neurodevelopmental Outcomes of Ventilated Preterm Infants Treated with Inhaled Nitric Oxide. *J Pediatr*. 2010;156(4):556-561.

30. Keller RL, Walsh-Sukys MC, Vittinghoff E, Palermo L, Ballard PL, Ballard RA. . Response to Inhaled Nitric Oxide (iNO) and Neurodevelopmental Impairment (NDI) in NO CLD. Baltimore, MD:2009.

31. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, *et al*. Outcomes of Premature Infants Enrolled in the Early Inhaled Nitric Oxide for the Prevention of Chronic Lung Disease Trial. Baltimore, MD:2009.

32. Hintz SR, Van Meurs KP, Perritt R, *et al*. Neurodevelopmental outcomes of premature infants with severe respiratory failure enrolled in a randomized controlled trial of inhaled nitric oxide. *J Pediatr*. 2007;151 (1):16-22.

33. Mestan KK, Marks JD, Hecox K, Huo D, Schreiber MD. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med*. 2005;353(1):23-32.

34. DurrmeyerX, Hummler H, Sanchez-Luna M, *et al*. Two-Year Outcomes of a Randomized Controlled Trial of Inhaled Nitric Oxide in Premature Infants. *Pediatrics*. 2013.

35. Huddy CL, Bennett CC, Hardy P, *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 (ISRCTN 1782 1339). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008.

36. Patrianakos-Hoobler AI, Marks JD, Msall ME, Huo D, Schreiber MD. Safety and efficacy of inhaled nitric oxide treatment for premature infants with respiratory distress syndrome: follow-up evaluation at early school age. *Acta Paediatr*. 2011;100(4):524-528.

37. Hamon I, Gaga S, Espagne S, Merdarius D, Debrulle C, Hascoet JM. . Clinical Outcome at 7 Years of Age in Former Premature Infants Treated at Birth with Inhaled Nitric Oxide (iNO). Baltimore, MD:2009.

38. Hamon I, Deforge H, Espagne S, Gaga S, Selton D, Hascoet JM. . Neurodevelopmental and Cognitive Outcomes

at School Age of Premature Infants Treated at Birth with Inhaled Nitric Oxide (iNO). Baltimore, MD:2009.

39. Hascoet JM, Marchal F, Schweitzer C, Tankeu S, Hamon I. Respiratory Outcome at 7 Years of Age in Former Sick Premature Infants Treated with Inhaled Nitric Oxide (iNO) at Birth. Baltimore, MD:2009.

40. Ballard PL, Truog WE, Merrill JD, *et al.* Plasma biomarkers of oxidative stress: relationship to lung disease and inhaled nitric oxide therapy in premature infants. *Pediatrics*. 2008;121 (3):555-561.

41. Cooper S, Marks JD, Meisel M, White MK, Huo D, Schreiber MD. Birthweight distribution of severe IVH/PVL and death in premature infants treated with inhaled nitric oxide. *Pediatr Res*. 2011;70(4):AbsE-PAS20113835.358433.

42. Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, *et al.* Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*. 2008;28(6):420-426.

43. Hintz S, Van Meurs KP, The NICHD Neonatal RN. . Reliability and Accuracy of Cranial Ultrasound in the NICHD Randomized Controlled Trial of Inhaled Nitric Oxide for Premature Infants with Severe Respiratory Failure. San Francisco, CA:2006.

44. White M, Marks JD, Schreiber SA, Huo D, Msall ME y Schreiber MD. No Effect of Inhaled Nitric Oxide on IVH Extension in Premature Infants with Moderate RDS. 05/02, Poster E-PAS20102849.278.

45. Kaplan H, Lorch SA, Luan X, *et al.* Role of Inhaled Nitric Oxide in Evolution of Brain Lesions in the Premature Infant. San Francisco, CA:2006.

46. 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;93(1):66-69.

47. Truog WE, Ballard PL, Norberg M, *et al.* Inflammatory markers and mediators in tracheal fluid of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *Pediatrics*. 2007;119(4):670-678.

48. Izhar FM, Rumilla K, Kim Y, Hershenson MB, Schreiber MD. . Inhaled Nitric Oxide Prevents the Increase in Tracheal Aspirate IL-8 Concentrations in Premature Newborn Infants with Respiratory Distress Syndrome. Baltimore, MD:2001.

49. Posencheg MA, Gow AJ, Truog WE, *et al.* Inhaled nitric oxide in premature infants: effect on tracheal aspirate and plasma nitric oxide metabolites. *J Perinatol*. 2010;30(4):275-280.

50. Ballard PL, Keller RL, Harmon C and Ballard RA. Urinary Nitric Oxide Metabolites in Preterm Infants with Lung Disease. 05/01, Poster E-PAS20101464.117.

51. Keller RL, Vittinghoff E, Palermo L, Ballard RA, Ballard PL, Truog W. Response to Inhaled Nitric Oxide (iNO): Further analysis of the NO CLD Trial. Baltimore, MD:2009.

52. Ahluwalia J, Tooley J, Cheema I, *et al.* A dose response study of inhaled nitric oxide in hypoxic respiratory failure in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2006;82(7):477-483.

53. Sokol GM, Van Meurs KP, The NICHD Neonatal RN. . Does Inhaled Nitric Oxide (iNO) Exhibit Dose Related Toxicity in the Premature Infant with Severe Respiratory Failure? San Francisco, CA:2006.

54. Chock VY, Van Meurs KP, Hintz SR, *et al.* Inhaled Nitric Oxide for Preterm Premature Rupture of Membranes, Oligohydramnios, and Pulmonary Hypoplasia. *Am J Perinatol*. 2009;26(4):317-322.

55. Di Fiore JM, Hibbs AM, Zadell AE, *et al.* The effect of inhaled nitric oxide on pulmonary function in preterm infants. *J Perinatol*. 2007;27(12):766-771.

56. Izhar FM, Rumilla K, Borg MJ, KimY, Hershenson MB, Schreiber MD. . Pulmonary Safety of Inhaled Nitric Oxide in Premature Newborn Infants with Respiratory Distress. Boston, MA:2000.

57. Truffert P, Llado-Paris J, Mercier JC, Dehan M, Bread G. Early inhaled nitric oxide in moderately hypoxemic preterm and term newborns with RDS: the RDS subgroup analysis of the Franco-Belgian iNO Randomized Trial. *Eur J Pediatr*. 2003;162(9):646-647.

58. Gordon PV, Aschner JL, The Preemie iNO Subcommittee on Behalf of the NICHD Neonatal Research Network. . Can Inhaled Nitric Oxide (iNO) Alter the Natural History of Spontaneous Intestinal Perforations (SIP) in the ELBW Infant?: A Post Hoc Analysis of the NICHD Preemie iNO Study. San Francisco, CA:.

59. Ballard PL, Merrill JD, Truog WE, *et al.* Surfactant function and composition in premature infants treated with inhaled nitric oxide. *Pediatrics*. 2007;120(2):346-353.
60. Aikio O, Metsola J, Vuolteenaho R, Perhomaa M, Hallman M. Transient Defect in Nitric Oxide Generation after Rupture of Fetal Membranes and Responsiveness to Inhaled Nitric Oxide in Very Preterm Infants with Hypoxic Respiratory Failure. *J Pediatr*. 2012.
61. Sharma S, Palafoutas J and Ramasethu J. Inhaled nitric oxide (iNO) in management of pulmonary hypertension (PPHN) in preterm infants. Presentado en: Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Annual Meeting, 30 de abril al 3 de mayo de 2011, Denver, CO. Resumen E-PAS2011809. Accedido en: http://www.abstracts2view.com/pas/view.php?nu=PAS11L1_1791.
62. O'Donnell DC, Franta J y Miletin J. The use of Inhaled Nitric Oxide in Premature Infants with Premature Rupture of Membranes: A Case Series. Presentado en: Neonatology, 2010, E-PAS2010563.
63. Dewhurst C, Ibrahim H, Gothberg S, Jonsson B, Subhedar N. Use of inhaled nitric oxide in the new born period: results from the European inhaled nitric oxide registry. *Acta Paediatr*. 2010.
64. Hopper AO, Ninnis JR, Mulla N, Peverini R, Terry M y Deming D. Persistent Pulmonary Hypertension in Very Low Birth Weight Infants: Role for Inhaled Nitric Oxide? 05/09, Resumen 3857.86.
65. Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin FC, 111, Wynn RJ, Ryan RM. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J Perinatol*. 2007;27(4):214-219.
66. Su PH, Chen JY. Inhaled nitric oxide in the management of preterm infants with severe respiratory failure. *J Perinatol*. 2008;28(2):112-116.
67. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, *et al.* Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics*. 2007;120(6):1260-1269.
68. 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; 119(6): 1159-1164.
69. Dani C, Bertini G. Inhaled nitric oxide for the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Neonatology*. 2008;94(2):87-95.
70. 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;95(9):1116-1123.
71. Lindwall R, Blennow M, Svensson M, *et al.* A pilot study of inhaled nitric oxide in preterm infants treated with nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2005;31 (7):959-964.
72. Uga N, Ishii T, Kawase Y, Arai H, Tada H. Nitric oxide inhalation therapy in very low-birthweight infants with hypoplastic lung due to oligohydramnios. *Pediatr Int*. 2004;46(1):10-14.
73. Athavale K, Claire N, D'Ugard C, Everett R, Swaminathan S, Bancalari E. Acute effects of inhaled nitric oxide on pulmonary and cardiac function in preterm infants with evolving bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2004;24(12):769-774.
74. Aikio O, Saarela T, Pokela ML, Hallman M. Nitric oxide treatment and acute pulmonary inflammatory response in very premature infants with intractable respiratory failure shortly after birth. *Acta Paediatr*. 2003;92(1):65-69.
75. Clark PL, Ekekezie II, Kaftan HA, Castor CA, Truog WE. Safety and efficacy of nitric oxide in chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86(1):F41 -F45.
76. Truog WE, Pallotto E, Clark P, *et al.* Interaction of endogenous endothelin-1 and inhaled nitric oxide in term and preterm infants. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103 Supl 48:294S-297S.
77. Du LZ, Shi LP, Zhou BH, *et al.* Inhaled nitric oxide in preterm and term neonates with hypoxemic respiratory failure and persistent pulmonary hypertension. *Acta Pharmacol Sin*. 2002;23:69-73.
78. Banks BA, Seri I, Ischiropoulos H, Merrill J, Rychik J, Ballard RA. Changes in oxygenation with inhaled nitric oxide in severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1999;103(3):610-618.
79. Cheung PY, Peliowski A, Robertson CM. The outcome of very low birth weight neonates (≤ 1500 g) rescued by inhaled nitric oxide: neurodevelopment in early childhood. *J Pediatr*. 1998; 133(6):735-739.

80. Laubscher B, Greenough A, Kawadia V, Devane SP. Response to nitric oxide in term and preterm infants. *Eur J Pediatr*. 1997;156(8):639-642.
- 5 81. Skimming JW, Bender KA, Hutchison AA, Drummond WH. Nitric oxide inhalation in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1997;130(2):225-230.
82. Subhedar NV, Ryan SW, Shaw NJ. Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early dexamethasone in high risk preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77(3):F185-F190.
- 10 83. Peliowski A, Finer NN, Etches PC, Tierney AJ, Ryan CA. Inhaled nitric oxide for premature infants after prolonged rupture of the membranes. *J Pediatr*. 1995; 126(3):450-453.
84. Bennett AJ, Shaw NJ, Gregg JE, Subhedar NV. Neurodevelopmental outcome in high-risk preterm infants treated with inhaled nitric oxide. *Acta Paediatr*. 2001;90(5):573-576.
- 15 85. 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;77(3):F191-F197.
- 20 86. Cole FS, Alleyne C, Barks JD, *et al*. NIH Consensus Development Conference Statement: Inhaled Nitric-Oxide Therapy for Premature Infants. *Pediatrics*. 2011.
87. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, *et al*. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015. doi: CIR.0000000000000329 [pii].
- 25 88. Truog WE, Nelin LD, Das A, *et al*. Inhaled nitric oxide usage in preterm infants in the NICHD neonatal research network: inter-site variation and propensity evaluation. *J Perinatol*. 2014.
89. Kumar P, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants. *Pediatrics*. 2014;133(1):164-170.
- 30 90. Ballard PL, Gonzales LW, Godinez RI, *et al*. Surfactant composition and function in a primate model of infant chronic lung disease: effects of inhaled nitric oxide. *Pediatr Res*. 2006;59(1): 157-162.
91. Schreiber MD, Marks JD, Ballard R, *et al*. Response to Kumar on behalf of the AAP Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* [Replies to Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants], 2014; 133(1): 164-170.
- 35 92. Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD000509.
- 40 93. Hamon I, Fresson J, Nicolas MB, Buchweiller MC, Franck P, Hascoet JM. Early inhaled nitric oxide improves oxidative balance in very preterm infants. *Pediatr Res*. 2005;57(5):637-643.
94. Van Meurs KP, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, *et al*. Inhaled Nitric Oxide for Preterm Infants with Severe Respiratory Failure. San Francisco, CA:2004.
- 45 95. Van Meurs KP, Benitz W, Hintz S, Bender RH, Poole K, for the NICHD Neonatal Research Network. . Does Oxygenation Index Correlate with Outcome in Premature Infants with Respiratory Failure? Washington, DC:2005.
- 50 96. Finer NN. Inhaled nitric oxide for preterm infants: a therapy in search of an indication? The search continues. *J Pediatr*. 2005;146(3):301-303.
97. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, *et al*. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1 N1) Infection in Canada. *JAMA*. 2009;302(17):1872-1879.
- 55 98. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, *et al*. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics*. 1998;101(3):325-334.
99. Yadav M, Emmerson AJ. Inhaled nitric oxide in premature neonates. *Lancet*. 1999;354(9196):2162-2163.
- 60 100. Konduri GG, Vohr B, Robertson C, *et al*. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up. *J Pediatr*. 2007;150(3):235-40, 240.
- 65 101. INOmax® (nitric oxide) for inhalation 100 and 800 ppm (parts per million) [package insert], Hampton, NJ:INO Therapeutics;2013.

102. Loh E, Stamler JS, Hare JM, Loscalzo J, Colucci WS. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1994;90(6):2780-2785.
- 5 103. Barst RJ, Agnoletti G, Fraisse A, Baldassarre J, Wessel DL. Vasodilator Testing with Nitric Oxide and/or Oxygen in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Pediatr Cardiol*. 2010.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para reducir el riesgo de fallo ventricular derecho durante el uso del dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD), comprendiendo el sistema:
5 un medio para medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares de un paciente con un LVAD;
 un dispositivo de suministro de óxido nítrico; y
 un sistema de control (240) configurado para:
10 recibir un primer valor hemodinámico pulmonar desde los medios para medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares;
 solicitar al dispositivo de suministro de óxido nítrico que administre óxido nítrico inhalado al paciente con el LVAD;
15 recibir un segundo valor hemodinámico pulmonar desde los medios para medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares; y
 ajustar el óxido nítrico inhalado basándose en una comparación del segundo valor hemodinámico pulmonar con un intervalo predeterminado y
20 en donde el parámetro hemodinámico pulmonar se selecciona de presión auricular izquierda y presión de enclavamiento capilar pulmonar.
2. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema está configurado para administrar óxido nítrico inhalado a una concentración de 5 a 80 ppm durante al menos 10 minutos.
25 3. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de control está configurado además para:
 colocar al paciente en una lista de trasplante de corazón si el aumento en la presión de la aurícula izquierda y/o la presión de enclavamiento capilar pulmonar desde el primer valor hemodinámico pulmonar hasta el segundo valor hemodinámico pulmonar es inferior a 5 mm Hg.
30 4. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema está configurado para administrar óxido nítrico inhalado a una concentración de 5 a 80 ppm durante un período de tiempo en el intervalo de 5 a 30 minutos, realizándose la administración entre una y cinco veces al día.
35 5. El sistema de la reivindicación 1, que comprende medios para medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares adicionales, seleccionándose el uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares adicionales de gasto cardíaco (CO), presión arterial pulmonar media (mPAP), gradiente transpulmonar (TPG) y resistencia vascular pulmonar (PVR).
40 6. El sistema de la reivindicación 1, en donde el medio para medir uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares es un catéter cardíaco derecho.
7. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema está configurado para administrar el óxido nítrico inhalado durante al menos 12 horas al día durante al menos 20 días.
45 8. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de control está configurado además para proporcionar una alerta si el uno o más parámetros hemodinámicos pulmonares están fuera del intervalo predeterminado.

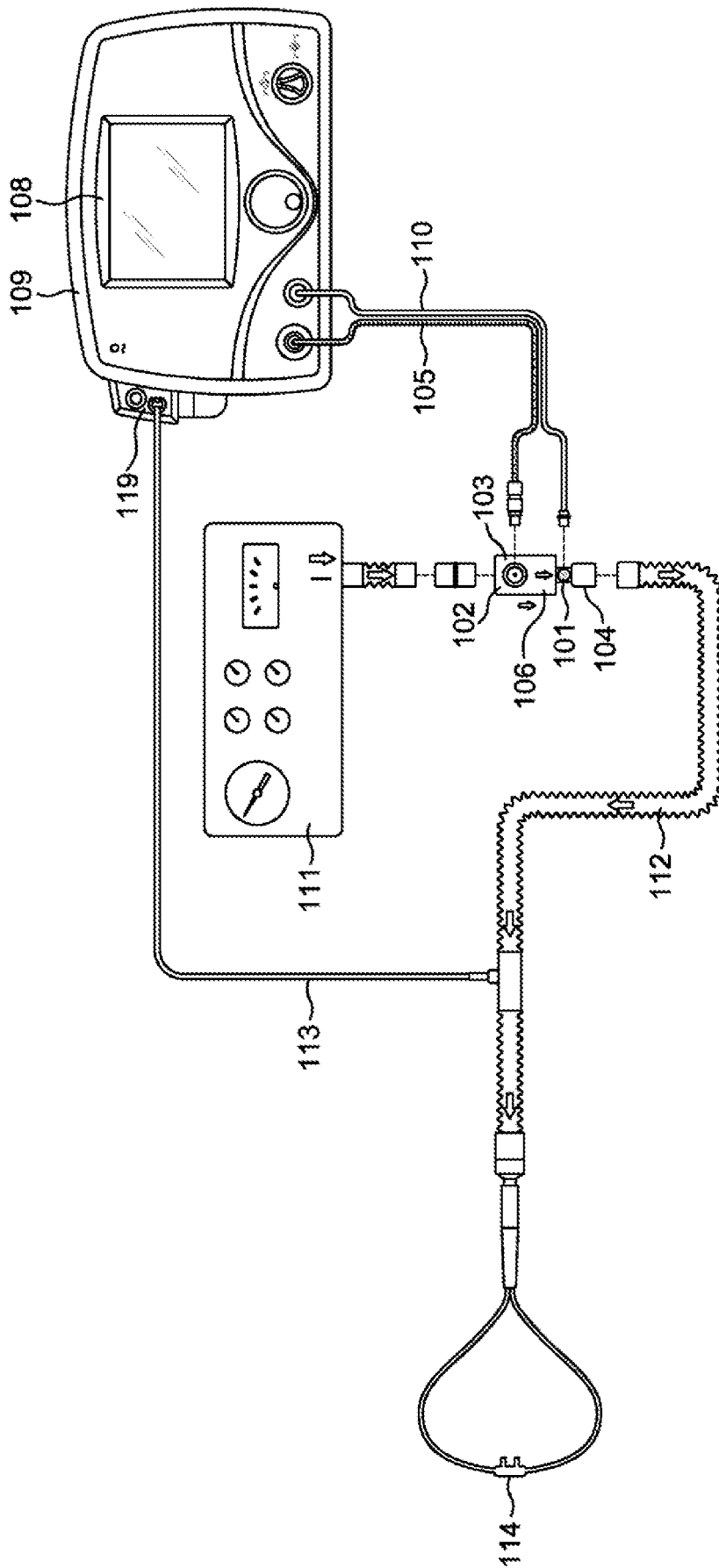


FIG. 1

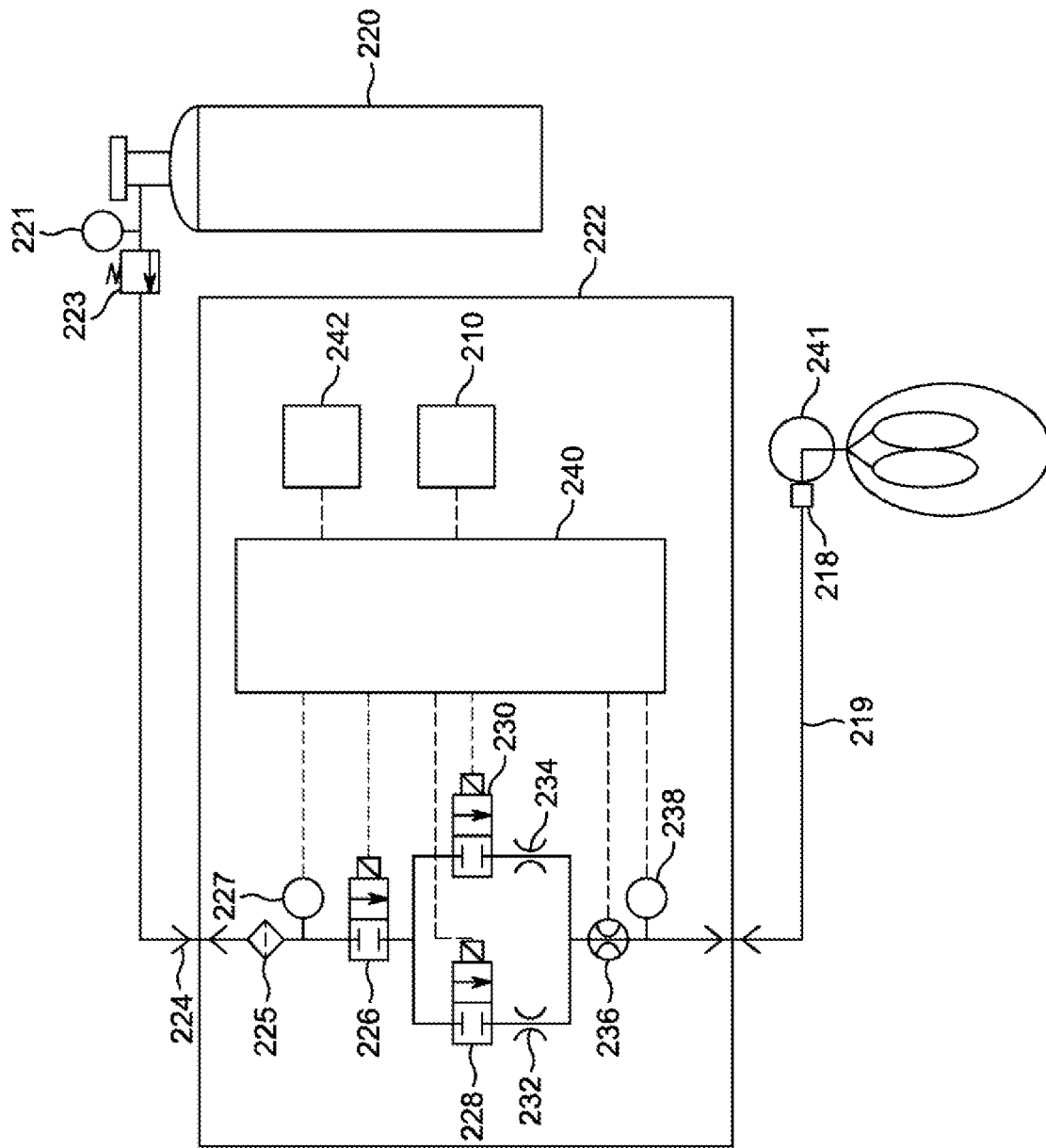


FIG. 2

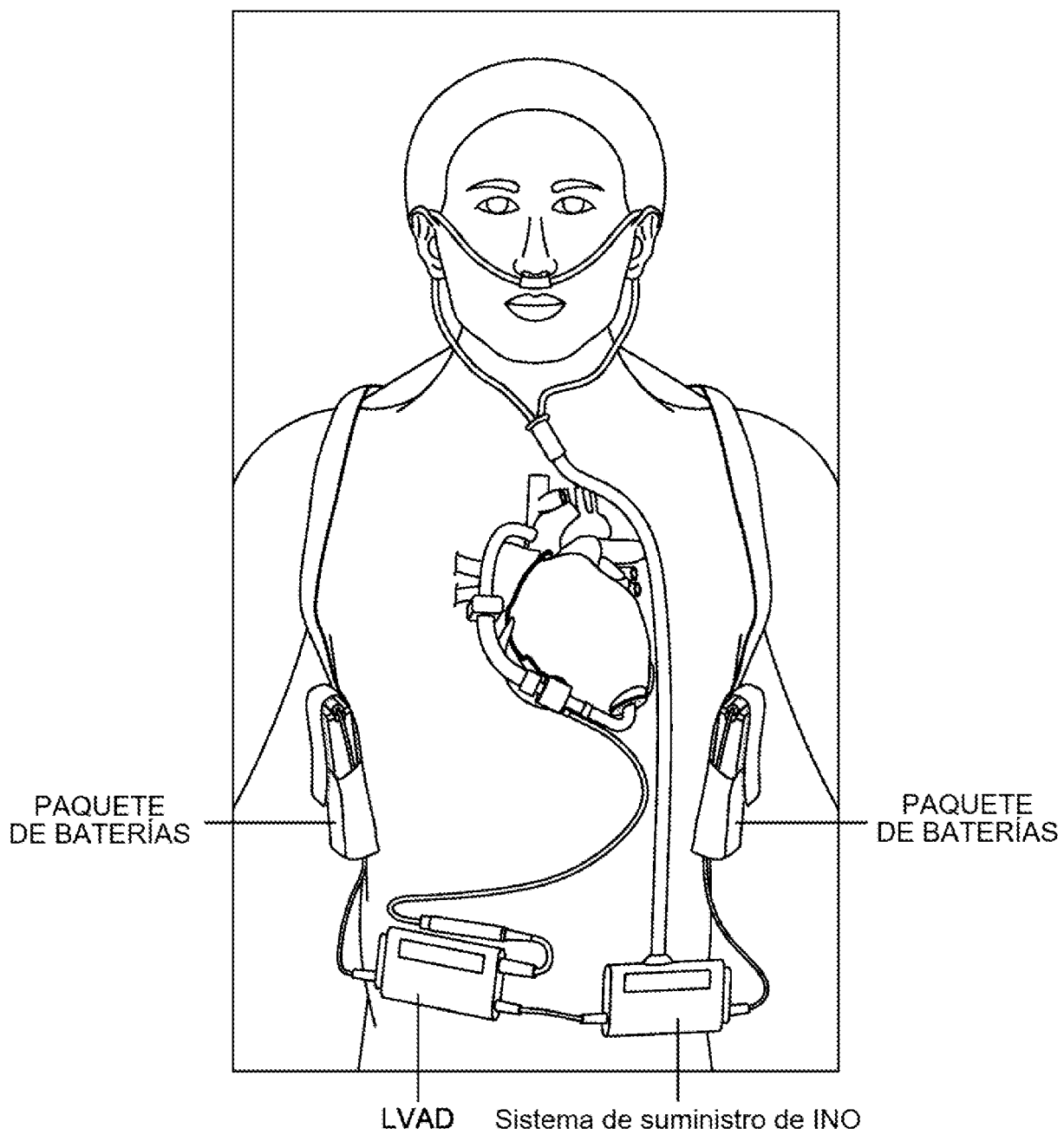


FIG. 3

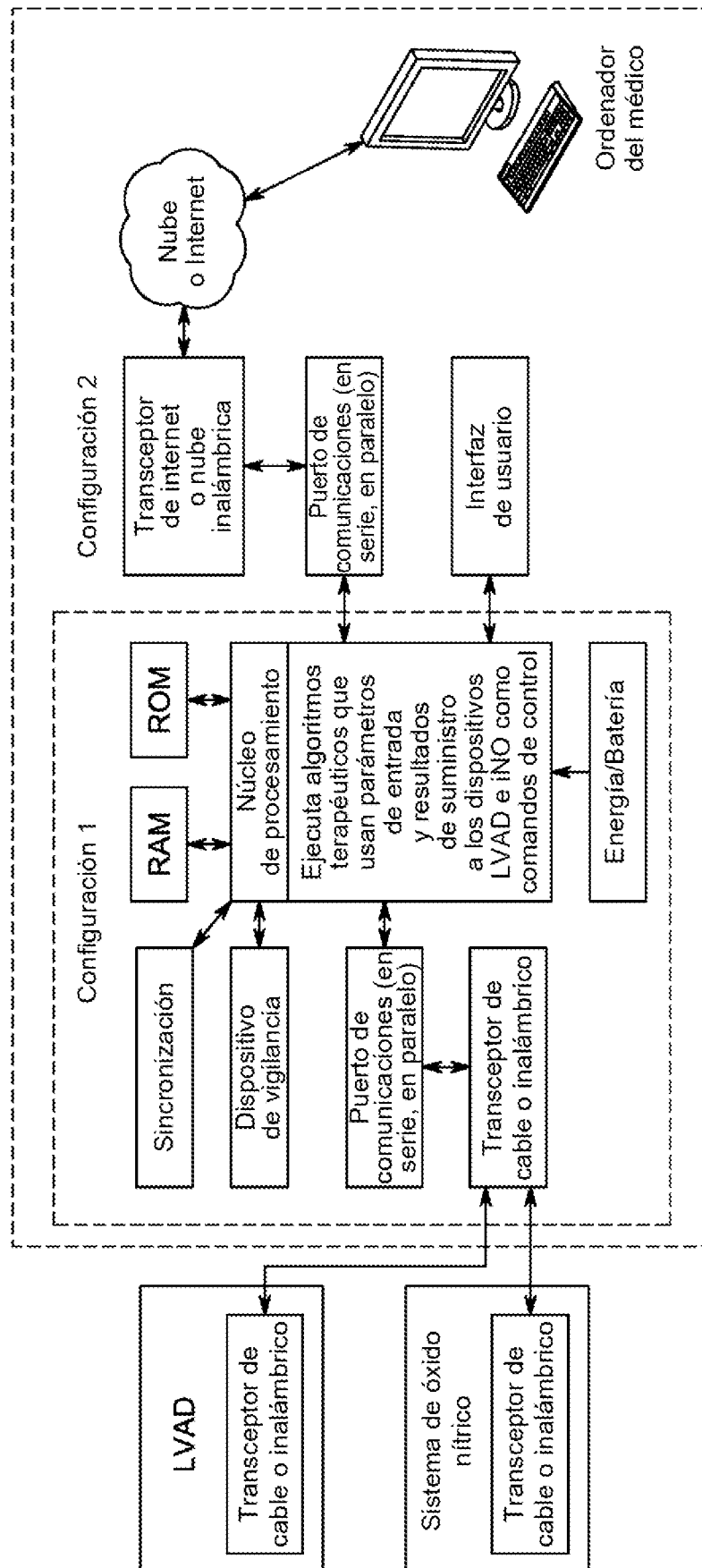


FIG. 4

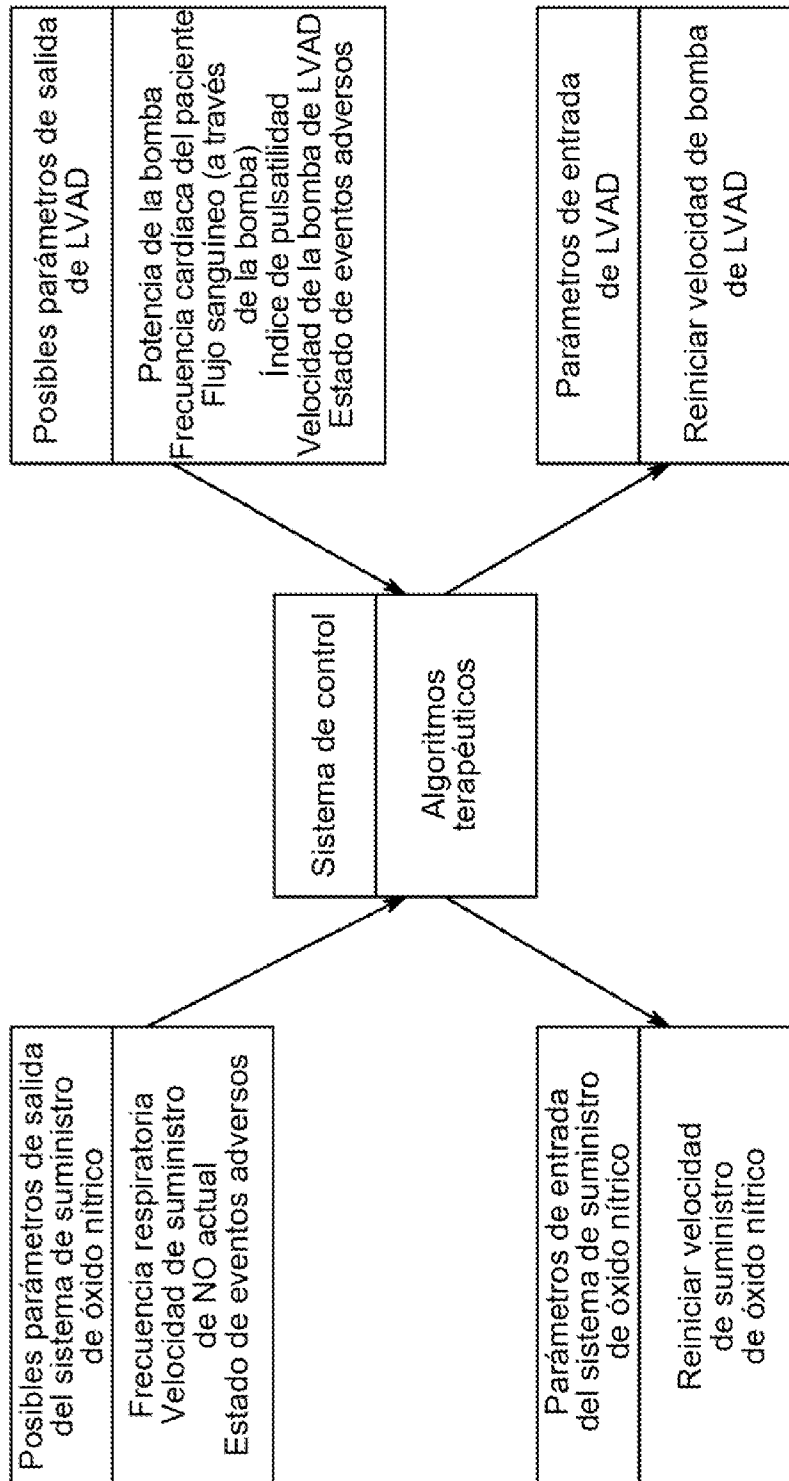


FIG. 5

MENÚ PRINCIPAL		
SELECCIÓN DE MODO	AJUSTES DE ALARMA	AJUSTES DE CONFIGURACIÓN
MODO 1: Probabilidad de resolución de PH (y viabilidad de trasplante de corazón)		
MODO 2: Optimización de ajustes de LVAD		
MODO 3: Optimización de función ventricular derecha durante el uso de LVAD		
MODO 4: Evaluación funcional ventricular izquierda		
MODO 5: Ejercicio cardíaco		
MODO 6: Ajuste de controlador de integración de sistema de NO/sistema de LVAD		

FIG. 6

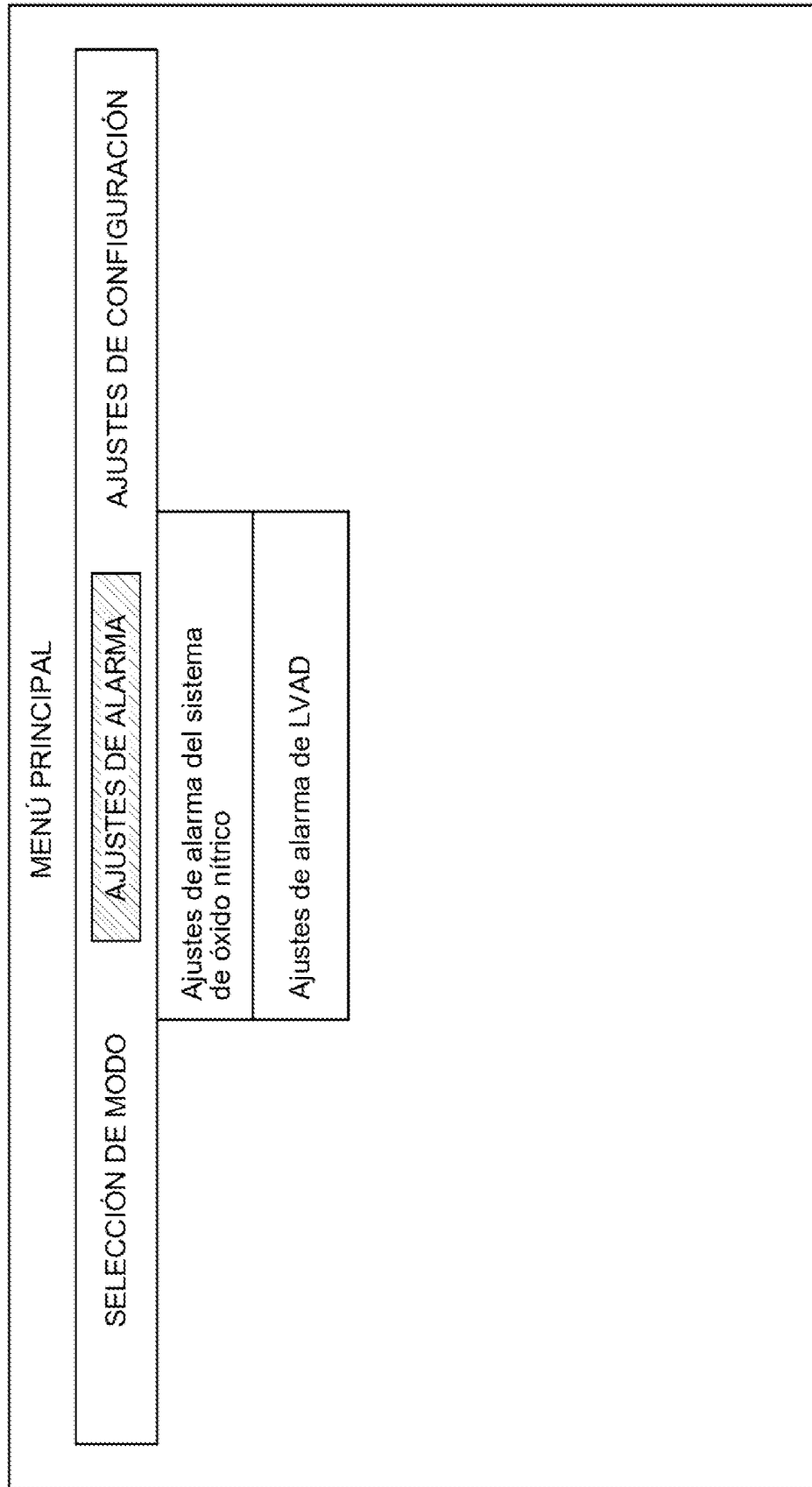


FIG. 7

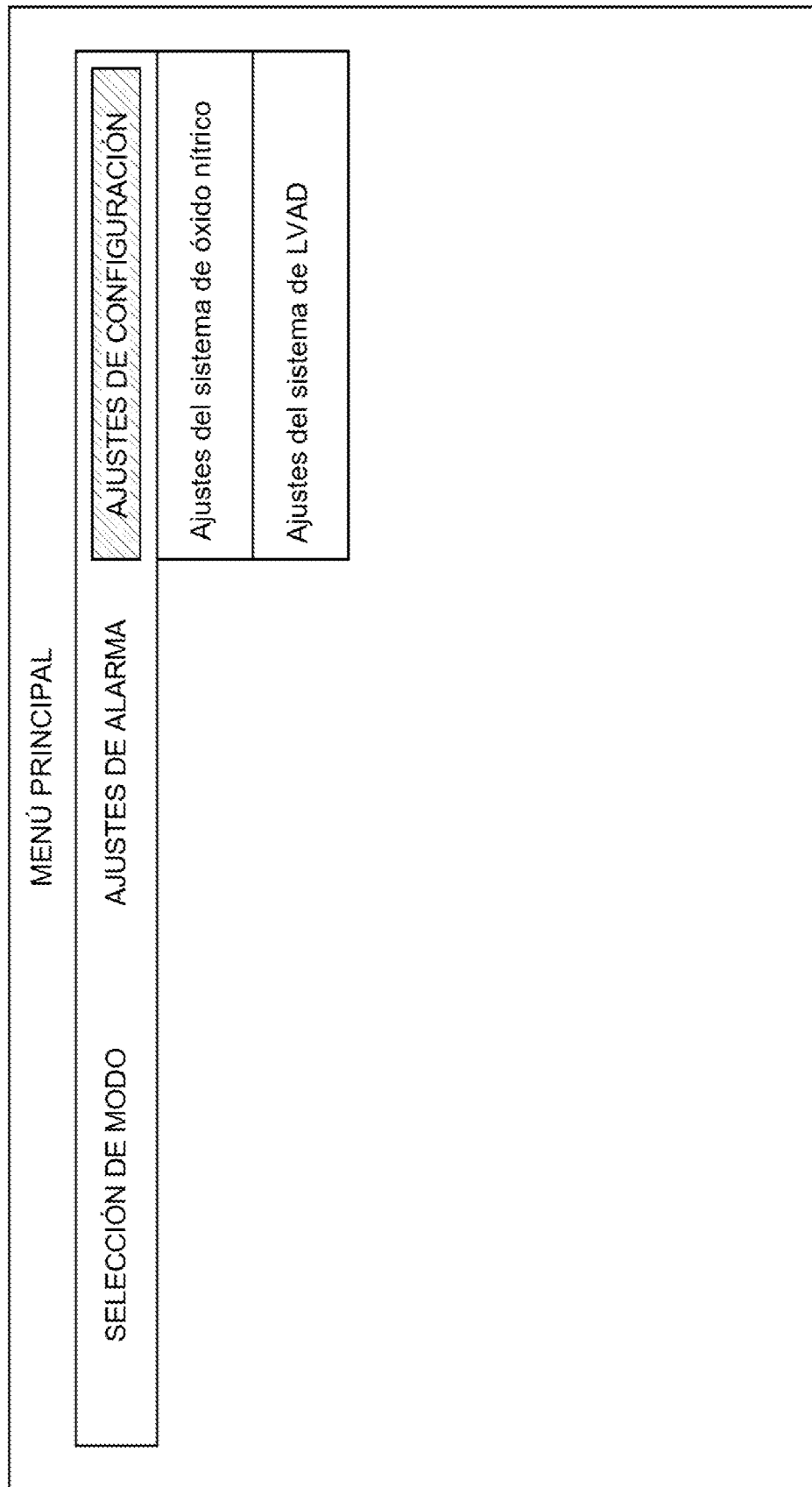


FIG. 8

DIAGRAMA DE FLUJO DE SOFTWARE

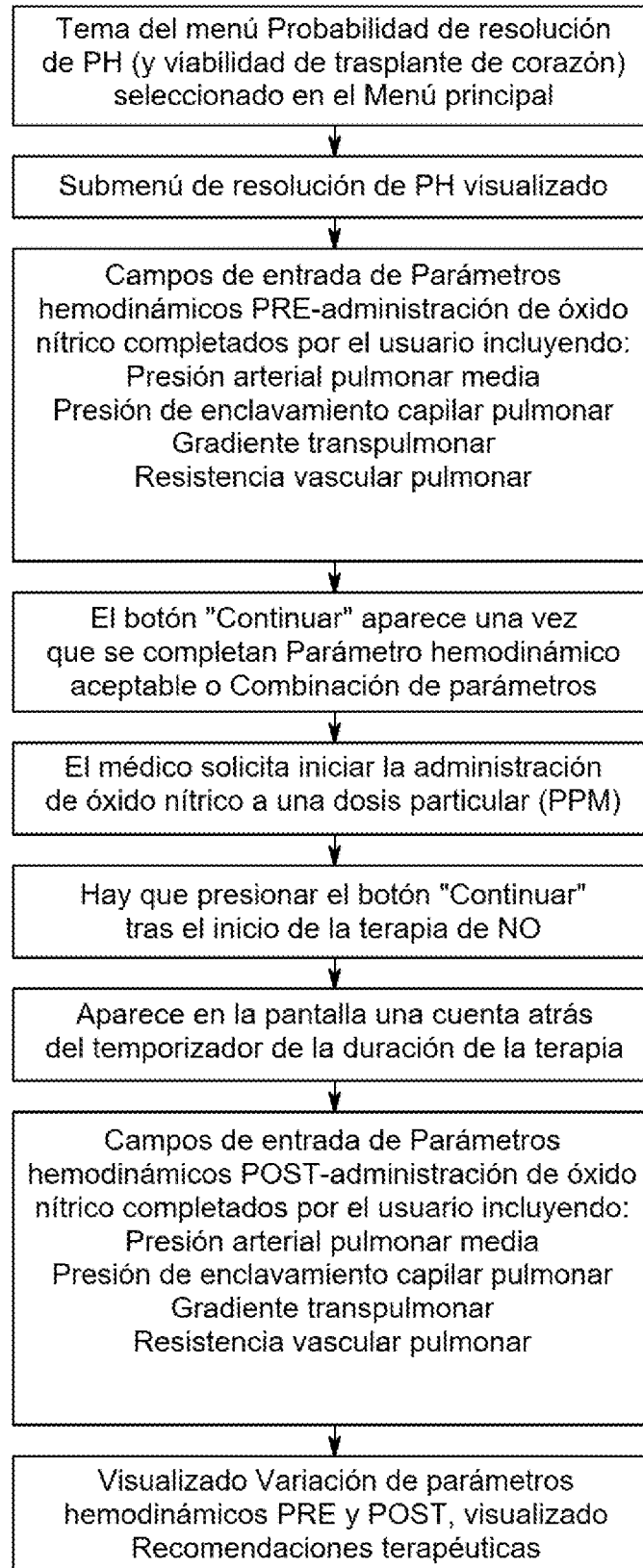


FIG. 9

DIAGRAMA DE FLUJO DE SOFTWARE

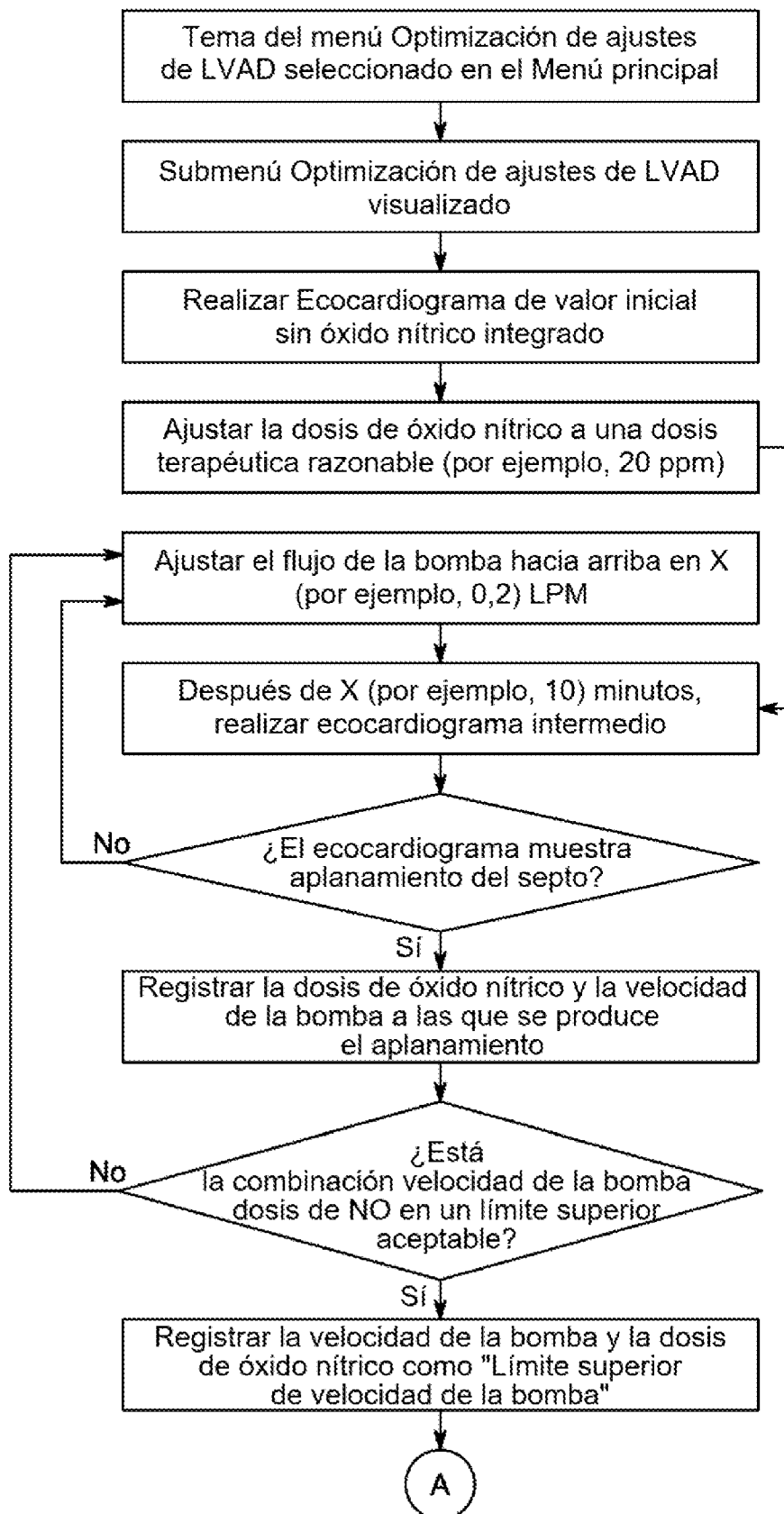


FIG. 10

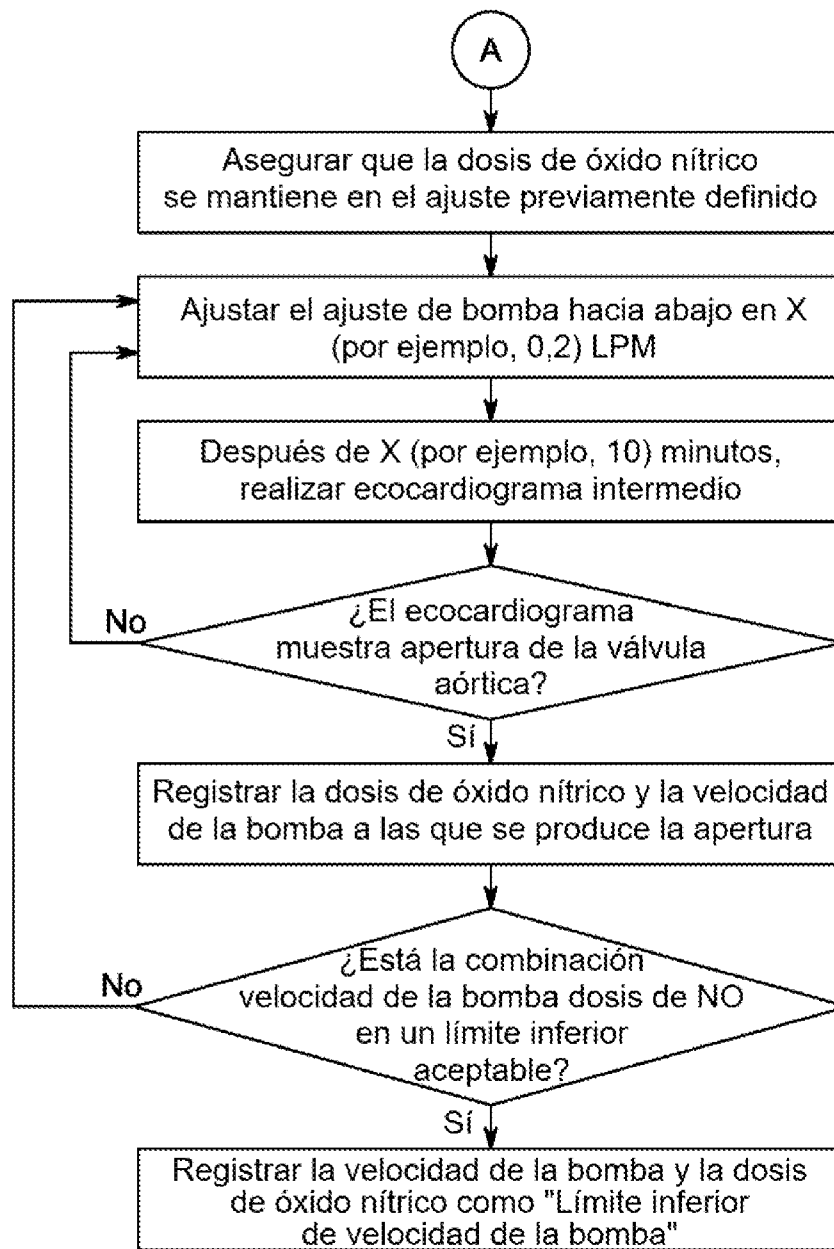


FIG. 10 (Continuación)

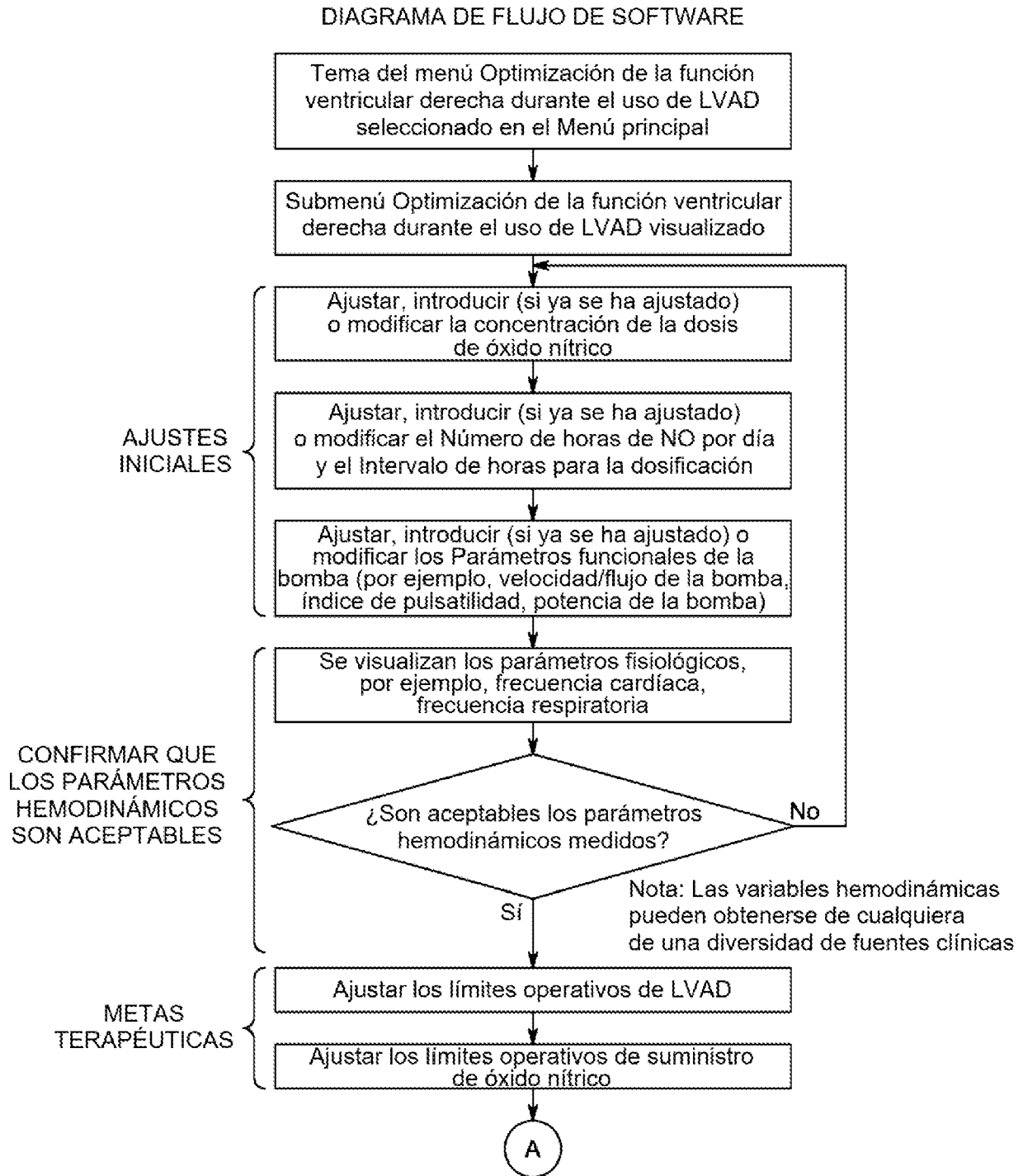


FIG. 11

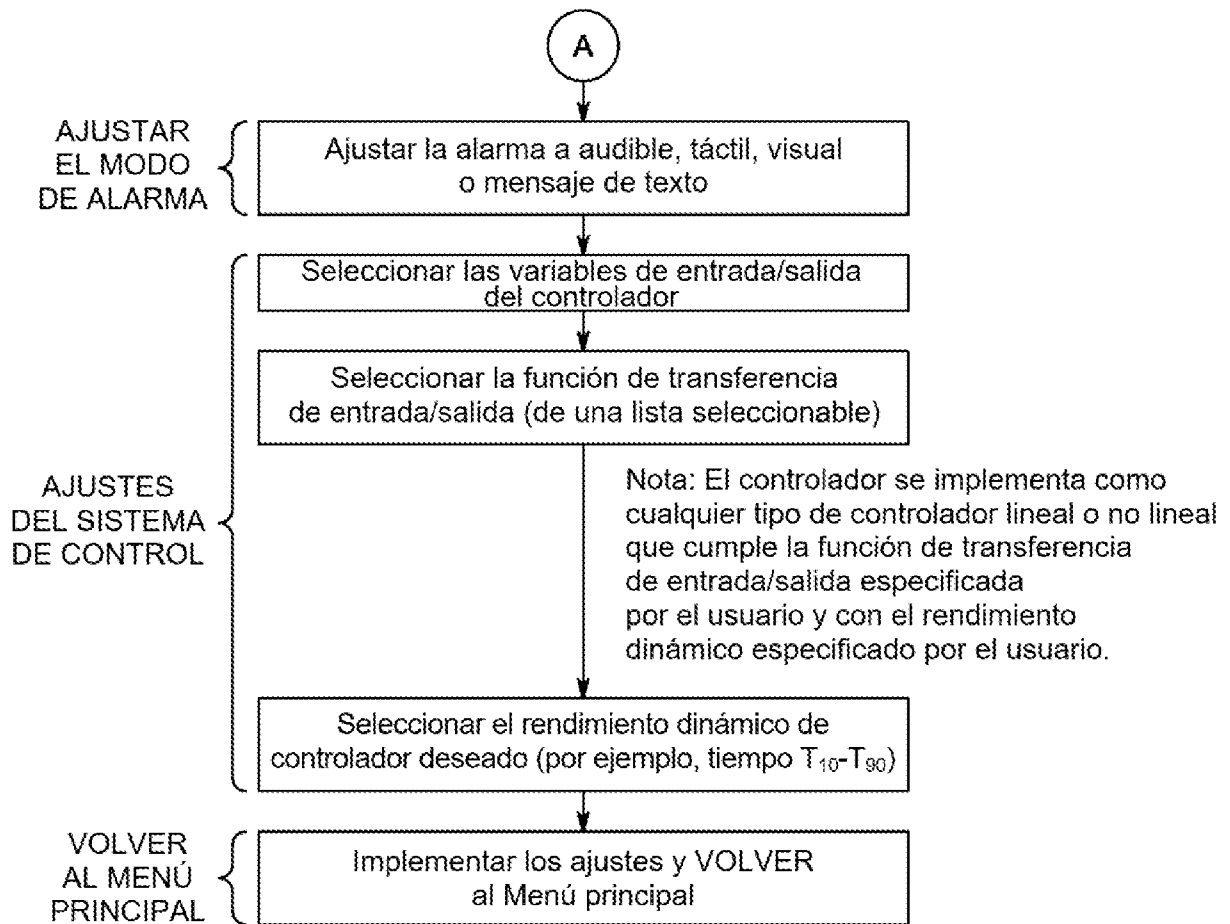


FIG. 11 (Continuación)

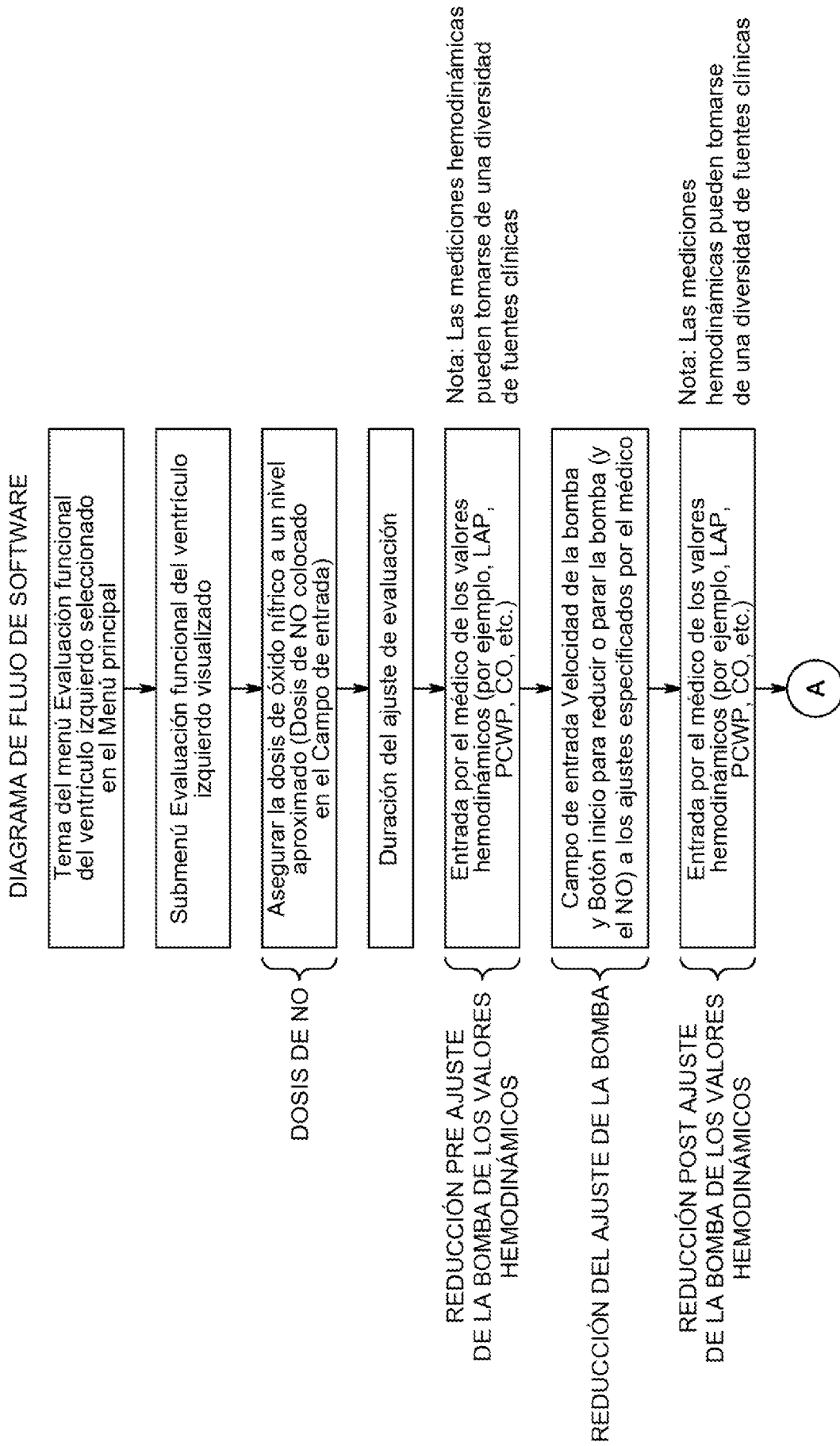


FIG. 12

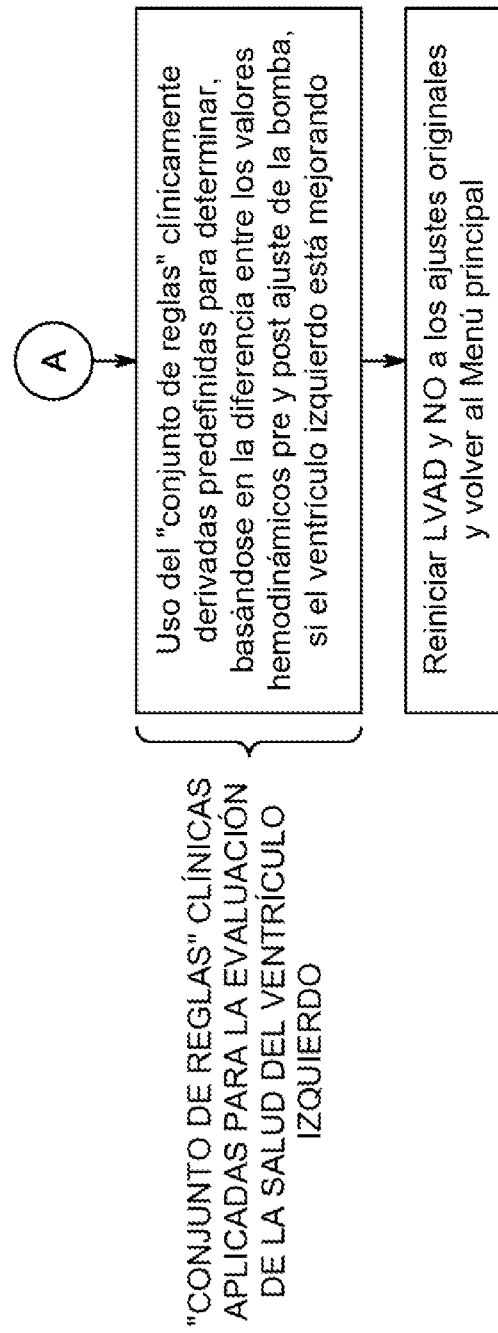


FIG. 12 (Continuación)

DIAGRAMA DE FLUJO DE SOFTWARE

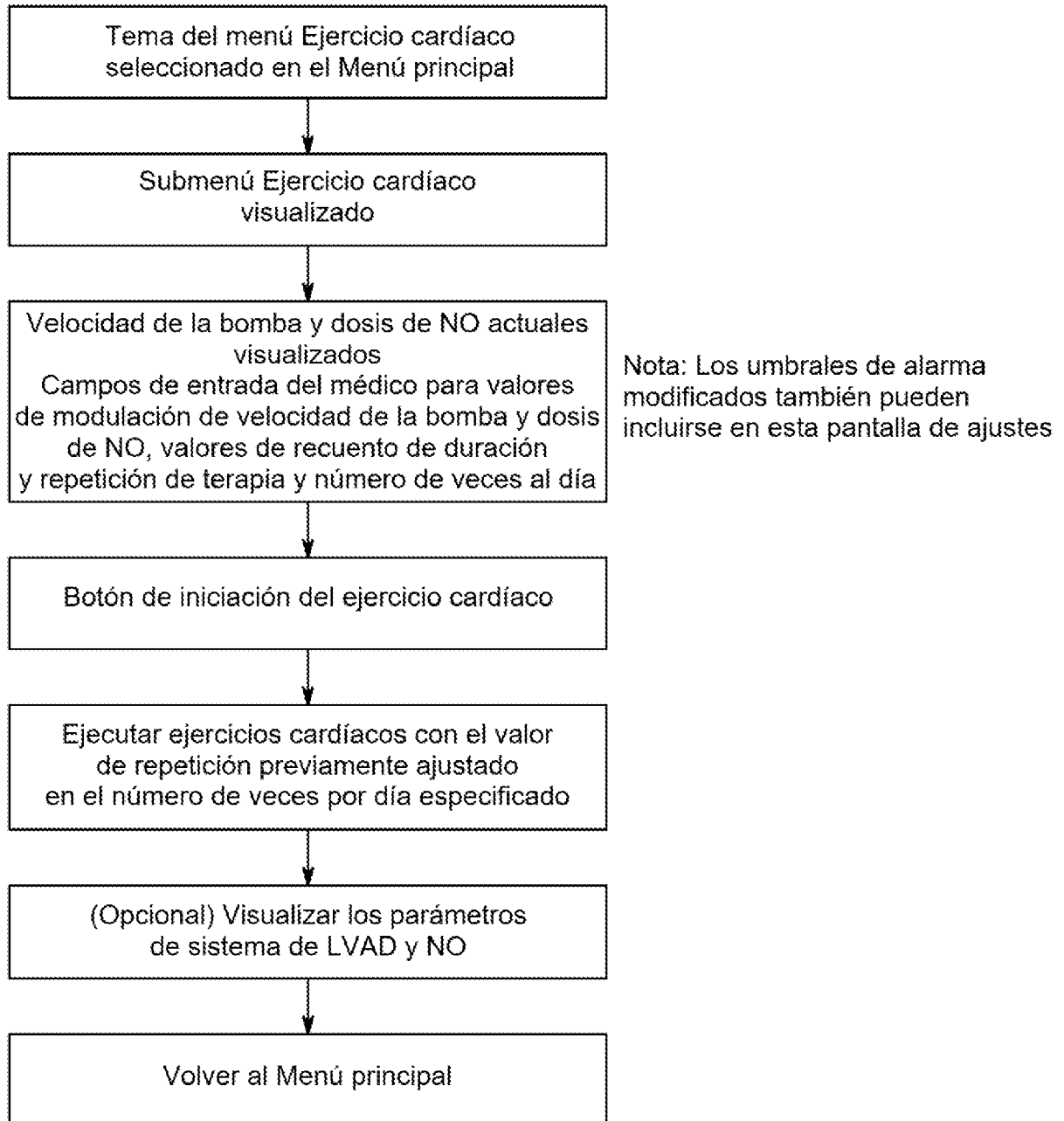


FIG. 13

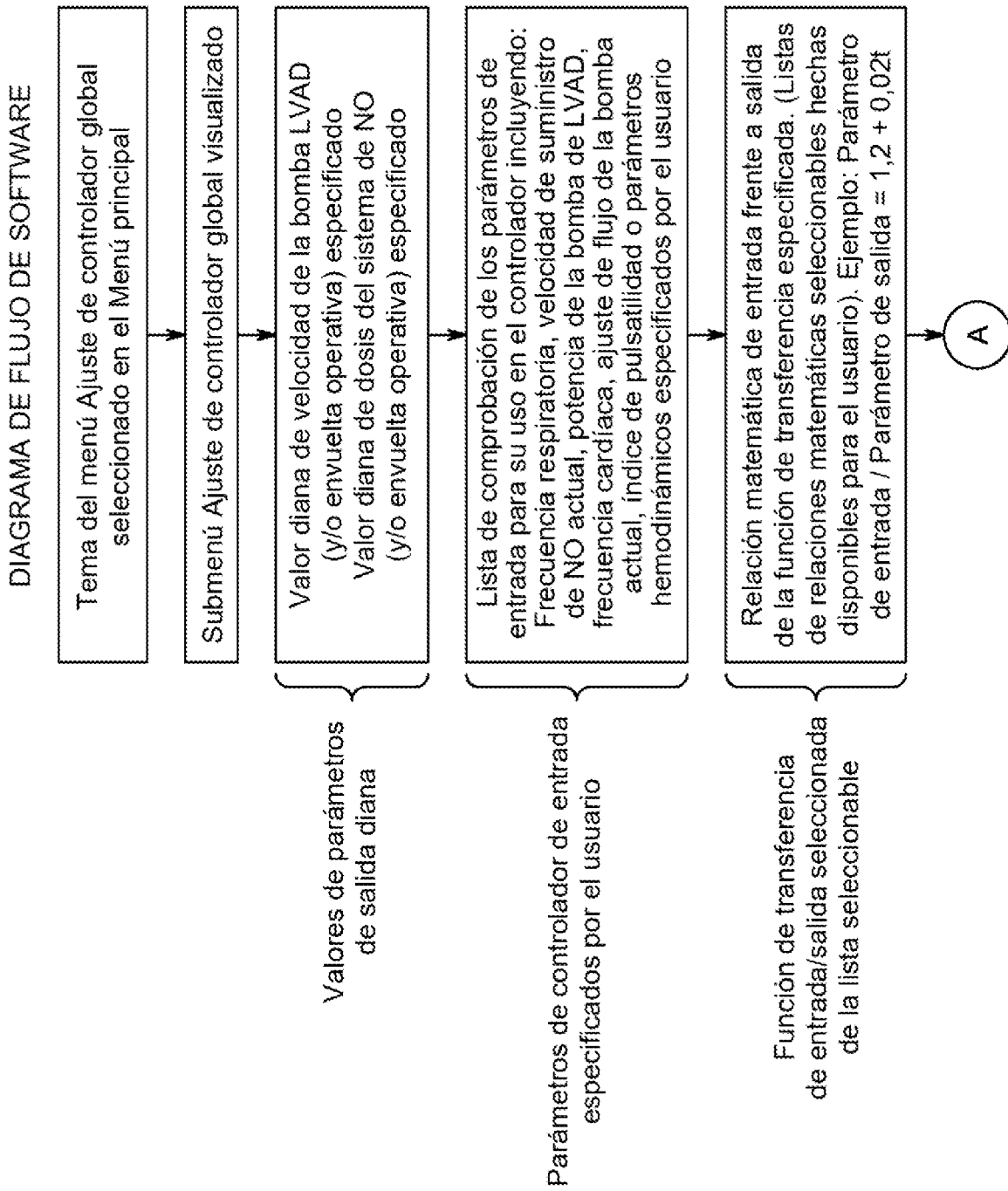


FIG. 14

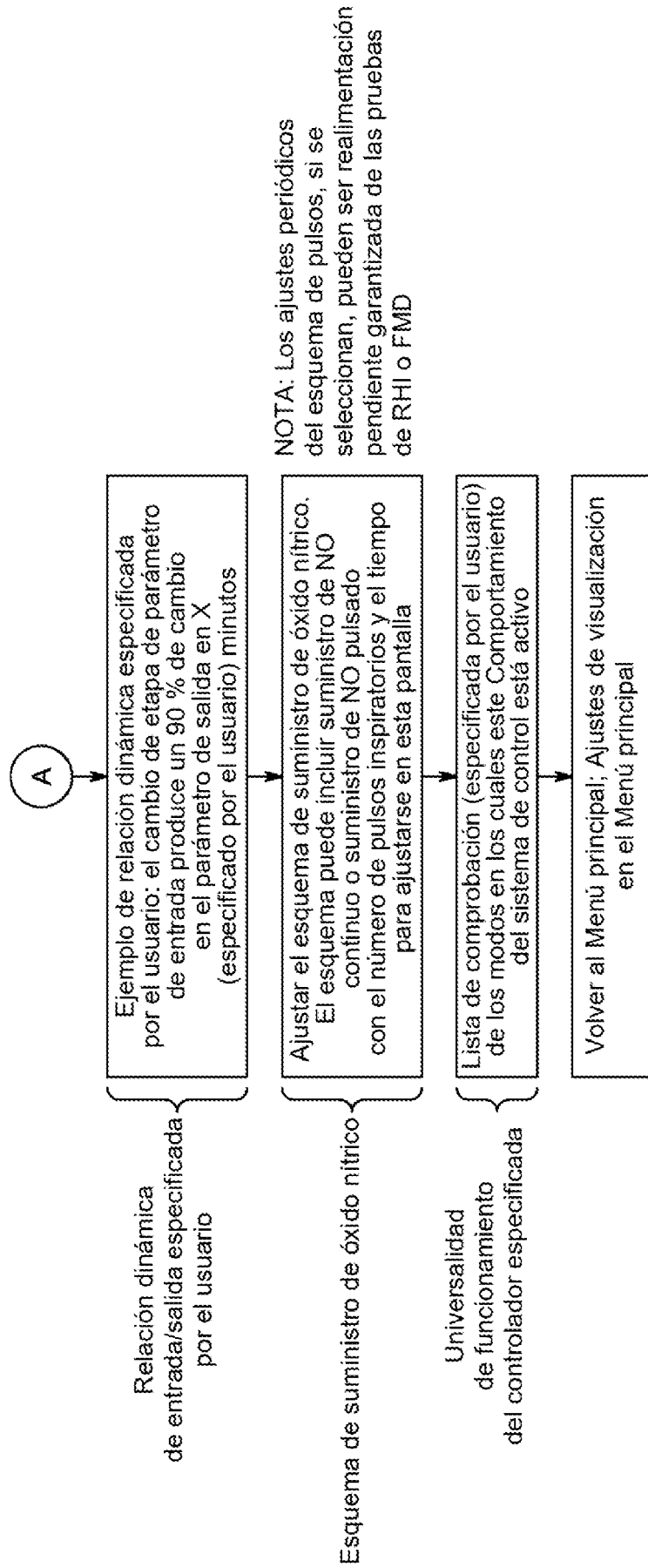


FIG. 14 (Continuación)