

PERLAS PARA URGENCIÓLOGOS

Óxido nítrico inhalado para el tratamiento de las crisis de dolor en pacientes con drepanocitosis: una revisión Cochrane*Inhaled nitric oxide for treating pain crises in people with sickle cell disease: a Cochrane review*Tarek Aboursheid¹, Omar Albaroudi², Fares Alahdab³**Fundamento**

En las personas con anemia falciforme, los glóbulos rojos falciformes provocan la oclusión de pequeños vasos sanguíneos, que se presenta en forma de episodios de dolor intenso conocidos como crisis de dolor o crisis vasoclusivas. El dolor puede producirse en los huesos, el pecho u otras partes del cuerpo, y puede durar de varias horas a días. El alivio del dolor durante las crisis incluye tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. La eficacia del óxido nítrico inhalado en las crisis de dolor ha sido objeto de controversia; se han formulado hipótesis que sugieren una respuesta beneficiosa debido a sus propiedades vasodilatadoras, pero no se han presentado pruebas concluyentes. Esta revisión se propuso evaluar los estudios controlados aleatorizados disponibles sobre este tema.

Objetivos

Captar el conjunto de pruebas que evalúan la eficacia y la seguridad del uso de óxido nítrico inhalado en el tratamiento de las crisis de dolor en personas con drepanocitosis, y evaluar la pertinencia, solidez y validez del tratamiento para orientar mejor la práctica médica en los ámbitos de la hematología y los cuidados paliativos (ya que la bibliografía reciente parece favorecer la intervención de los cuidados paliativos en estas personas).

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Fibrosis Quística (*Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group*) sobre hemoglobinopatías. Se buscaron trabajos de la Asociación Europea de Hematología, el congreso de la Sociedad Americana de Hematología, la Reunión Científica Anual de la Sociedad Británica de Hematología, las Reuniones del Consejo de Investigación Sanitaria del Caribe y la Reunión Anual

del Programa Nacional de Anemia Falciforme. La búsqueda más reciente se realizó el 1 de septiembre de 2021. También se realizaron búsquedas en los registros de estudios en curso el 19 de noviembre de 2021.

Criterios de selección

Ensayos aleatorizados y cuasialeatorizados que comparan el óxido nítrico inhalado con placebo para el tratamiento de las crisis de dolor en personas con drepanocitosis.

Extracción de datos y análisis

Dos revisores evaluaron de forma independiente la calidad de los ensayos y extrajeron los datos (incluidos los datos de eventos adversos). Los desacuerdos se resolvieron consultando a un tercer revisor. Cuando los datos no se informaron en el texto, se intentó extraer los datos de las tablas o figuras disponibles. Se contactó con los autores de los ensayos para obtener información adicional. Se evaluó la certeza de las pruebas mediante los criterios GRADE.

Resultados principales

Se incluyeron en la revisión tres ensayos con un total de 188 participantes. Hubo igual número de hombres que de mujeres. La mayoría de los participantes eran adultos, aunque un ensayo pequeño se realizó en un hospital infantil y reclutó a niños mayores de 10 años. Los tres ensayos paralelos compararon óxido nítrico inhalado (80 partes por millón [ppm]) con placebo (gas nitrógeno mezclado con oxígeno o aire ambiente) durante 4 horas; un ensayo continuó administrando óxido nítrico (40 ppm) durante 4 horas más. Este ensayo ampliado tuvo un riesgo general de sesgo bajo; sin embargo, nos preocupaba el riesgo de sesgo de los dos ensayos restantes debido al pequeño tamaño de la muestra y, además, un alto riesgo de sesgo debido a conflictos de intereses financieros en uno de estos ensayos más pequeños. Sólo pudimos analizar algunos da-

Filiación de los autores: ¹Internal Medicine, Hamad Medical Corporation, Doha, Catar. ²Emergency Department, Hamad Medical Corporation, Doha, Catar. ³Evidence-based Practice Center, Mayo Clinic, Rochester, MN, Estados Unidos.

Autor para correspondencia: Tarek Aboursheid.

Correo electrónico: tarek.aboursheid@gmail.com

Información del artículo: Esta sección reproduce artículos previamente publicados por Cochrane Database of Systematic Reviews y se realiza en coordinación con Patricia Jabre, Sebastien Beroud, Julie Dumouchel, Virginie-Eve Lvovschi, Kirk Magee, Daniel Meyran, Nordine Nekhili y Youri Yordanov del grupo Cochrane Pre-hospital and Emergency Care. El artículo corresponde a la traducción al español por parte del equipo editorial de EMERGENCIAS de una parte del artículo publicado en Cochrane Database of Systematic Reviews, número 7, 2022. Art. No.: CD011808. DOI: 10.1002/14651858.CD011808.pub3. (ver <https://www.cochranelibrary.com/> para mayor información). Las revisiones Cochrane se actualizan regularmente a medida que aparece nueva evidencia y en respuesta a solicitudes, por lo que Cochrane Database of Systematic Reviews debe consultarse para obtener la versión más reciente de la revisión.

Editor responsable: Oscar Miró.

DOI: 10.55633/s3me/027.2023

tos limitados del ensayo de 8 horas, informando de los resultados restantes de forma narrativa.

Las pruebas de un ensayo (150 participantes) sugirieron que el óxido nítrico inhalado puede no reducir el tiempo hasta la resolución del dolor: la mediana del óxido nítrico inhalado fue de 73,0 horas (intervalo de confianza [IC] del 95%: 46,0 a 91,0) y con placebo mediana de 65,5 horas (IC 95%: 48,1 a 84,0) (evidencia de baja certeza). Ningún ensayo informó sobre la duración de la crisis de dolor inicial. Sólo un ensayo grande informó sobre la frecuencia de las crisis de dolor en el de óxido nítrico inhalado y el grupo placebo en cuanto al retorno a urgencias (cociente de riesgos [CR] 0,73; IC 95%: 0,31 a 1,71) y rehospitalización (CR 0,53; IC 95%: 0,25 a 1,11) (150 participantes; evidencia de baja certeza).

Puede haber poca o ninguna diferencia entre el tratamiento y el placebo en cuanto a la reducción de la puntuación del dolor en cualquier momento hasta las 8 horas (150 participantes). Los dos ensayos más pequeños informaron de un efecto beneficioso del óxido nítrico inhalado en la reducción de la puntuación analógica visual del dolor 4 horas después de la intervención.

Se informó que el uso de analgésicos no difirió mucho entre el grupo de óxido nítrico inhalado y el grupo de placebo en ninguno de los tres ensayos, pero no se proporcionaron datos analizables. Dos ensayos informa-

ron la mediana de la duración de la hospitalización: en el ensayo más grande el grupo placebo tuvo la duración más corta, mientras que en el segundo ensayo más pequeño (pediátrico) la hospitalización fue más corta en el grupo de tratamiento.

Sólo el ensayo más grande (150 participantes) notificó acontecimientos adversos graves, no más cuantitativos en el grupo de óxido nítrico inhalado durante o después de la intervención en comparación con el grupo control (se produjo síndrome torácico agudo en 5 de 75 participantes de cada grupo, pirexia en 1 de 75 participantes de cada grupo, y disfgia y descenso de la hemoglobina en 1 de 75 participantes del grupo de óxido nítrico inhalado) (evidencia de baja certeza).

Conclusión de los autores

Las pruebas actualmente disponibles son insuficientes para determinar los efectos (beneficios o daños) del uso de óxido nítrico inhalado para tratar el dolor (crisis vasoclusivas) en personas con anemia falciforme. Se necesitan ensayos a gran escala y a largo plazo para proporcionar datos más sólidos en este ámbito. Los resultados importantes para el paciente (por ejemplo, medidas del dolor y tiempo hasta la resolución del dolor y cantidades de analgésicos utilizados), así como el uso de servicios sanitarios, deben medirse y notificarse de forma estandarizada en los ensayos clínicos.

Resumen simplificado

Título: Óxido nítrico inhalado para el tratamiento de las crisis de dolor en pacientes con drepanocitosis

Preguntas de la revisión. ¿Puede el óxido nítrico inhalado aliviar las crisis de dolor en personas con anemia falciforme? y ¿tiene otros efectos beneficiosos (como disminuir la gravedad del dolor, acortar la estancia hospitalaria o reducir la frecuencia con que se repiten las crisis) o perjudiciales?

Fundamento. La anemia falciforme es una enfermedad que afecta a los glóbulos rojos. Los glóbulos rojos normales son redondos, pero en las personas con anemia falciforme algunos de los glóbulos rojos pueden tener una forma anormal como una media luna (o una hoz, una herramienta con una hoja curva). Las células se atascan fácilmente en los vasos sanguíneos, lo que puede provocar episodios de dolor intenso conocidos como crisis de dolor. El dolor puede ser en los huesos, en el tórax o en otras partes del cuerpo, y puede durar de varias horas a días. Los analgésicos son el principal tratamiento de estas crisis de dolor. Otro tratamiento sugerido es la inhalación de óxido nítrico, un gas que puede relajar los vasos sanguíneos bloqueados para que se ensanchen y permitan el paso de las células falciformes. Queríamos averiguar si el óxido nítrico inhalado es eficaz para aliviar el dolor en personas con anemia falciforme.

Fecha de búsqueda. La evidencia está actualizada hasta el 1 de septiembre de 2021.

Características del estudio. Se incluyeron tres ensayos con 188 personas (igual número de hombres que de mujeres) con drepanocitosis que experimentaban una crisis de dolor. La mayoría de los participantes eran adultos, aparte de un ensayo realizado en un hospital infantil donde la mayoría de los participantes eran niños mayores de 10 años. Los ensayos compararon el óxido nítrico inhalado con un placebo (tratamiento ficticio, es decir, aire ambiental) que no alivia el dolor. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento o a otro. Los tratamientos duraron 4 horas en dos ensayos y 8 horas en el tercer ensayo.

Resultados clave. Solo un ensayo de gran tamaño (150 participantes) informó del tiempo transcurrido hasta que cesó el dolor, sin encontrar diferencias entre el óxido nítrico y el aire ambiente. Este ensayo también fue el único que informó sobre la frecuencia de las crisis de dolor en el periodo de seguimiento, y se encontró poca o ninguna diferencia entre el óxido nítrico inhalado y el aire ambiente para el regreso al servicio de urgencias o para el reingreso en el

hospital. Los tres ensayos informaron de puntuaciones de dolor: el ensayo más grande no encontró diferencias entre el óxido nítrico y el aire ambiente en cada punto temporal hasta las 8 horas, pero los dos ensayos más pequeños (38 participantes) informaron de un beneficio del óxido nítrico inhalado en el alivio del dolor después de 4 horas; sin embargo, estos ensayos fueron pequeños y limitados en comparación con el primer ensayo.

Los tres ensayos informaron de que el óxido nítrico inhalado no tuvo ningún efecto en la disminución del uso de analgésicos, pero no hubo datos que pudieran analizarse. Dos ensayos informaron sobre la duración media de la estancia en el hospital: en el ensayo grande, los que recibieron aire ambiental tuvieron una estancia más corta, mientras que el ensayo más pequeño realizado en el hospital infantil informó de una estancia más corta en los tratados con óxido nítrico inhalado. Sólo el ensayo más grande informó sobre los efectos nocivos del óxido nítrico, encontrando poca o ninguna diferencia entre los grupos de tratamiento.

No se pudieron combinar los datos disponibles de los tres ensayos incluidos debido a las diferencias en el informe de resultados. En consecuencia, las pruebas actualmente disponibles no son suficientes para dar una respuesta clara sobre el uso del óxido nítrico inhalado para las personas con drepanocitosis que experimentan una crisis de dolor.

Deben realizarse ensayos futuros, preferentemente a gran escala y a largo plazo, para proporcionar pruebas sólidas en esta área. Los investigadores deben medir e informar los resultados importantes para los pacientes (por ejemplo, medidas del dolor y tiempo hasta la resolución del dolor y cantidades de analgésicos utilizados), así como el uso de servicios sanitarios de forma estandarizada.

Certeza de la evidencia. Las pruebas que pudieron analizarse se consideraron de baja certeza. Creemos que los resultados de esta revisión se vieron afectados porque no todos los resultados previstos se informaron en dos ensayos y porque los ensayos eran pequeños. Además, la industria farmacéutica financió el ensayo de adultos, lo que debe tenerse en cuenta al considerar sus resultados.