



Óxido Nitroso/Oxígeno

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Kalinox[®]
Presentaciones: Botella 170 bar- Balas 5 L y Balas 15L
Laboratorio: Air Liquid Medicinal
Precio adquisición: PVL: 275 € (Sólo la bala 5L. Ver Apartado coste)
Grupo Terapéutico: N01AX13

2.- Solicitud:

Dr. Francisco Barcones Mingueza. Jefe de Sección Urgencias Pediátricas. Fecha de solicitud: 15/09/06.
Petición a título: Individual Consenso Servicio **Consenso + Jefe de Servicio**

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

Analgesia para procedimientos dolorosos de corta duración para niños como punciones, curas, endoscopias, desbridamiento de heridas, odontología, implantación de reservorios cutáneos, asistencia a quemados y otros.

Mecanismo de acción.

La mezcla equimolecular de óxido nitroso-oxígeno es un analgésico general con efecto a concentración baja que actúa aumentando el umbral de dolor. Es depresor de la transmisión sináptica de los mensajes nociceptivos y activa el sistema nervioso simpático cuyas neuronas noradrenérgicas desempeñan un papel en la nocicepción.

Posología

El flujo de gas suministrado es continuo por lo que el volumen inhalado depende de la ventilación minuto de cada paciente. La dosis es la necesaria para lograr el efecto clínico: analgesia adecuada y sedación consciente, sin que el paciente pierda la capacidad de responder a órdenes verbales. Esto hace que deba administrarse en hospital, con la presencia de un facultativo que vigile de forma continua la respuesta clínica. La duración del procedimiento no debe sobrepasar los 60 minutos.

La administración se hace a través de una mascarilla facial adaptada a la morfología del paciente, que recibe la mezcla gaseosa a través de un tubo de suministro de gas procedente de un caudalímetro que viene adaptado en la bala de gas tras el manoreductor.

Farmacocinética.

La absorción es vía pulmonar muy rápida: la concentración alveolar está próxima a la concentración inhalada en menos de 5 minutos. Su distribución se hace únicamente disuelto en sangre. La concentración en los tejidos ricamente vascularizados, en particular el cerebro, está próxima a la concentración inhalada, en menos de 5 minutos.

No sufre ningún metabolismo y se elimina por vía pulmonar en unos cuantos minutos.

4.- Evaluación de la eficacia

4.1.- Ventajas argumentadas por el solicitante

Frente a otros analgésicos, morfínicos, AINEs y paracetamol:

- Potente efecto analgésico de muy rápida instauración
- No se metaboliza en el organismo
- Efecto amnesiante ansiolítico ligero
- No produce depresión respiratoria
- Inducción y reversión del efecto analgésico muy rápida (minutos)
- Ausencia de gastrolesividad y efectos secundarios sobre la coagulación

4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos

Esta mezcla gaseosa se está usando en países como Francia, Australia y Reino Unido hace años. Resumiremos la principal publicación de este medicamento. Aparte de esto existen numerosas comunicaciones a congresos reflejando resultados de la utilización del mismo en distintas intervenciones y procedimientos.

Annequin D, Carbajal R, Chauvin P, Glal O, Tourniaire B and Murat I. Fixed 50% Nitrous Oxide Oxygen Mixture for Painful Procedures: A French Survey. Pediatrics 2000; 15 (4): 47-52.

Diseño: Estudio multicéntrico prospectivo.

Población: 31 centros participaron en un estudio a 2 meses de duración. Se administraba la mezcla gaseosa a niños de edad media 6.4 años (0-18) a los que se les practicaba un procedimiento invasivo o con dolor. En total fueron 1019 administraciones.

Tratamiento: Aparte de la inhalación de gases, en un 18% se asoció otro fármaco (midazolam, paracetamol, morfina, etc). Además, lidocaina tópica se utilizó en casi la totalidad de las punciones lumbares y aspirados de médula ósea, y en el 54% de las punciones que incluían nódulos linfáticos, hematomas y biopsia renal. Infiltraciones con lidocaina también se emplearon en el 50% de intervenciones menores, 40% de reparaciones de laceraciones y 28% aspirados de médula ósea

Variable principal: Se evaluó el dolor a través de una escala de puntuación de 0-10

Resultados:

Por edad

| | <3 años | >3 años | p |
|---|---------|---------|---------|
| Puntuación media dolor (0-10) realizada por enfermera | 2 | 1 | 0.00001 |

El 93% de los niños capaces de contestar a la pregunta de si aceptarían la inhalación de gases como anestesia si hubiese que repetir la intervención dijeron sí.

Asociación de psicotropos

| | Con Psicotropo | Sólo gas | p |
|---|----------------|-----------|----|
| Puntuación media dolor (0-10) realizada por enfermera | 1 (0-4) | 2 (0-4) | NS |
| Puntuación media dolor (0-100) realizada por el niño | 5 (0-30) | 10 (0-30) | NS |

La administración de psicotropos se dio en un 14.6% de los casos. Esta asociación no supuso un mayor efecto analgésico, ya que las benzodiazepinas fueron los fármacos más utilizados, y estas sólo facilitan la administración del gas, pero no tienen efectos analgésicos.

Evaluación de la satisfacción

| | Muy satisfechos | Satisfechos | No satisfechos | Muy insatisfechos |
|------------------|-----------------|-------------|----------------|-------------------|
| Evaluación staff | 56.7% | 31.3% | 8.6% | 3.3% |

El 12% de insatisfacción se debió a los casos de puntuación del dolor por parte de los niños que estuvieron por encima de 4, y a los casos en que los niños rechazaban ponerse la mascarilla y la analgesia con este gas (7%)

Efectos adversos:

Efectos adversos leves se observaron en el 37% de los pacientes. Entre ellos, la euforia fue el más frecuente (20%). Todos los EA fueron pasajeros y desaparecían 5 minutos después de retirar el dispositivo de inhalación.

Conclusión: El tratamiento con la mezcla de gases para la sedación-analgesia es un procedimiento eficaz y con algunas ventajas como la rapidez de acción, inmediata reversibilidad, ejecutabilidad en presencia de los padres a pie de cama, sin requerir un instrumental muy específico, y con escasos efectos adversos.

Sin embargo debe ser administrado por personal cualificado, y aunque el grado de analgesia es bueno, no es eficaz en todos los pacientes. Por ello es importante detectar a tiempo la ineficacia para cambiar a otro tratamiento de forma rápida.

El estudio no permite una evaluación rigurosa al no tener grupo control.

Los mejores resultados se han obtenido en niños mayores de 3 años.

OTROS TRABAJOS

Al margen de esta publicación existen numerosas comunicaciones acerca de la utilidad del óxido nitroso como coadyuvante en la sedoanalgesia en niños, en estudios prospectivos con pocos pacientes, donde el uso de óxido nitroso contribuyó a obtener un control adecuado del dolor.

5. Evaluación de la seguridad

- Durante el tratamiento pueden aparecer como efectos adversos: euforia, ensoñaciones, parestesias, intensificación de la sedación, sensaciones vertiginosas, náuseas, vómitos, modificación de las percepciones sensoriales, angustia y agitación. Estos efectos adversos desaparecen unos minutos después de suspender la inhalación de la mezcla gaseosa.
- En exposiciones prolongadas o repetidas se han descrito anemias megaloblásticas con leucopenias (6 horas continuas o 9 discontinuas).
- En exposiciones crónicas a dosis elevadas, pueden aparecer tardíamente trastornos neurológicos de tipo mieloneuropático.
- Se ha producido efecto teratógeno en la rata, pero no en humanos.
- Se ha constatado un aumento del número de abortos espontáneos y malformaciones fetales, así como una disminución de la fertilidad en el personal expuesto a inhalación crónica de concentraciones débiles de óxido nitroso solo, aunque no hay pruebas concluyentes de que estos efectos hayan sido debidos al óxido nitroso. En cualquier caso, los locales donde se utilice el producto deben disponer de aireación correcta o un sistema de ventilación que permita mantener la concentración de óxido nitroso en el aire a un nivel inferior a 25 ppm.

6.- Area económica

Cada botella de Kalinox tiene una duración estimada de 22 intervenciones de 10 minutos= 220 minutos. Para 100 intervenciones/año (estimación del solicitante), necesitaríamos 5 botellas, siempre que las intervenciones tuviesen una duración media también de 10 minutos. Según los estudios y comunicaciones presentadas, la duración media se acerca más a los 20 minutos, con lo que el consumo al año podría estar hasta en unas 10 botellas.

| Medicamento/Dispositivo | Coste adquisición | Unidades | Coste anual |
|--|-------------------|----------|-----------------|
| Botella Kalinox 170 bar B-5 | 275 € | 5-10 | 1375-2750 € |
| Alquiler botella (mes) | 24 € | 12 | 288 € |
| Kit Kalinox hospital (15 usos) | 20.98 € | 7 | 147 € |
| Filtro Clear Guard (10 unid) | 41.89 € | 10 | 418.9 € |
| Mascarilla buco-nasal pediátrica (10 Unid) | 53.54 € | 10 | 535.4 € |
| Coste total anual | | | 2764.3-4139.3 € |

Este coste no vendría a reemplazar a lo empleado actualmente. En unos casos se añade, y en otros reemplaza parcialmente.

7.- Conclusiones

- La mezcla equimolecular de óxido nitroso-oxígeno es un analgésico general depresor de la transmisión sináptica de los mensajes nociceptivos registrado recientemente en España como medicamento.
- No existen estudios comparativos publicados que evalúen su eficacia y seguridad con las alternativas actualmente empleadas.
- Los resultados de eficacia en otros países con mayor experiencia parecen ser positivos como coadyuvante, aunque no existen estudios comparativos.
- Debe ser administrado por personal cualificado, y aunque el grado de analgesia es bueno, no es eficaz en todos los pacientes. Por ello es importante detectar a tiempo la ineficacia para cambiar a otro tratamiento de forma rápida.
- Los efectos adversos en intervenciones de corta duración no son graves y desaparecen unos minutos después de suspender la administración del gas. En cualquier caso, los locales donde se utilice el producto deben disponer de aireación correcta o un sistema de ventilación que permita mantener la concentración de óxido nitroso en el aire a un nivel inferior a 25 ppm
- El impacto económico es asumible por el Hospital en los términos expresados por el solicitante.
- La CFT acuerda su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital Universitario Reina Sofía, en la indicación solicitada. Dada la aparente dificultad para establecer una dispensación controlada por paciente, se revisará el consumo de forma semestral para confirmar el uso adecuado del medicamento.

8.- Bibliografía

1. Ficha técnica de Kalinox®.
2. Annequin D, Carbajal R, Chauvin P, Glal O, Tourniaire B and Murat I. Fixed 50% Nitrous Oxide Oxygen Mixture for Painful Procedures: A French Survey. *Pediatrics*2000; 15 (4): 47-52.
3. Hernández MJ, Castello A, Martínón F, Martínón JM y Rodríguez A. Utilidad del óxido nitroso como coadyuvante en la analgesia de niños. *An Pediatr* 2005; 62 (Supl 2):1-263 (P530)