

# ÓXIDO NITROSO/OXÍGENO

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Cabueñes)  
Fecha 26/03/08

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Óxido nitroso/ Oxígeno (mezcla equimolecular)

**Indicación clínica solicitada:** Analgesia para procedimientos dolorosos de corta duración en niños.

**Autores / Revisores:** Ana Lozano Blázquez/ Eva María Fernández López de Vicuña.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Servicio que efectuó la solicitud:** Pediatría

**Justificación de la solicitud:** Presenta las siguientes ventajas frente a otros analgésicos (AINEs, mórnicos):

- Potente efecto analgésico y muy rápida instauración
- No se metaboliza en el organismo
- Efecto ansiolítico y amnesiante ligero
- Tiempo de recuperación muy rápido del efecto analgésico
- Ausencia de gastrolesividad y efectos secundarios sobre la coagulación

**Fecha recepción de la solicitud:** 05/11/2007

**Petición a título:** Consenso + Jefe de Servicio

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO <sup>1</sup>

**Nombre genérico:** Óxido nitroso/ Oxígeno (mezcla equimolecular)

**Nombre comercial:** Kalinox®

**Laboratorio:** Air Liquide Santé International

**Grupo terapéutico.** Denominación: Analgésico general      Código ATC: N01AX13

**Vía de administración:** Inhalada

**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario

**Vía de registro:**

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA
Kalinox 170 bar gas para inhalación en bala	5 litros	654199	300 €
Kalinox 170 bar gas para inhalación en bala	15 litros	654200	

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA <sup>1</sup>

**4.1 Mecanismo de acción:** El óxido nitroso, a la concentración del 50% en la fracción inspirada, posee efecto analgésico con disminución del umbral de percepción de diferentes estímulos dolorosos. La intensidad del efecto analgésico varía en función del estado psíquico de los sujetos. A esta concentración, el óxido nitroso no posee efecto anestésico, sino que produce un estado de sedación consciente.

**4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación**

**AEMyPS (07/04/06) :** Analgesia general en intervenciones dolorosas de corta duración.

**Francia (noviembre 2001):**

- Analgesia en urgencias: traumatología, heridas, transporte de pacientes con dolores.
- Analgesia en intervenciones dolorosas de corta duración en niños y adultos, en particular punción lumbar, mielograma, cirugía menor superficial, desbridamiento de heridas, reducción de fracturas simples, reducción de ciertas luxaciones periféricas y punción venosa en el niño.
- En odontología, en medio hospitalario exclusivamente en niños y en adultos ansiosos o discapacitados.
- En obstetricia, en espera de una analgesia epidural o en rechazo o imposibilidad de realizar epidural.

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

El caudal de la mezcla viene determinado por la ventilación espontánea del paciente. La administración precisa una vigilancia clínica continua del paciente a cargo de una persona dedicada exclusivamente a esta tarea. La administración de la mezcla debe interrumpirse de inmediato en caso de pérdida del contacto verbal.

La duración de la inhalación depende de la duración de la intervención correspondiente y no debe exceder los 60 minutos seguidos. En caso de repetición diaria, no debe sobrepasar los 15 días consecutivos. Tras la suspensión de la inhalación, el regreso a la situación inicial es casi inmediato y sin efecto residual

#### 4.4 Farmacocinética.

Tanto la absorción como la eliminación del óxido nitroso por vía pulmonar son muy rápidas debido a su escasa solubilidad en la sangre y los tejidos. Esta propiedad explica la rapidez de su efecto analgésico y del restablecimiento del estado inicial tras el cese de la inhalación. Su eliminación tiene lugar en forma inalterada por vía pulmonar.

La intensa difusibilidad del óxido nitroso en los espacios aéreos explica algunas de sus contraindicaciones.

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Lidocaína/Prilocaína	NO2/O2 (50%/50%)
Presentación	EMLA 25 mg/g crema 5g	Kalinox 170 bar bala 5 L
Posología	1 g/10 cm <sup>2</sup>	Según ventilación espontánea del paciente
Características diferenciales	Facilidad de administración Vía tópica Es necesario administrarlo 1 hora antes	Vía inhalatoria Necesidad de personal entrenado Inicio de acción y restablecimiento paciente rápidos

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se ha hecho una búsqueda en Medline y EMBASE para la indicación solicitada, encontrándose varios estudios, la mayoría con pocos pacientes, observacionales y sin grupo control.

#### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

##### Procedimientos dolorosos:

*Annequin D, Carbajal R, Chauvin P, Gall O, Tourniaire B, Murat J. Fixed 50% Nitrous Oxide Oxygen Mixture for Painful Procedures: A French Survey. Pediatrics 2000; 105: e-47<sup>2</sup>.*

- Estudio multicéntrico prospectivo observacional (31 centros), 2 meses de duración.
- 1019 administraciones, edad mediana 6,4 años
- Criterios de inclusión: Niños menores de 18 años que reciban esta mezcla de gases como analgésico en procedimientos dolorosos.
- Criterios de exclusión : no constan.

- 18% de las administraciones se asoció otro fármaco (midazolam, paracetamol, nalbupina, hidroxicina, flunitrazepam, clorazepato, morfina, lorazepam). Se utilizó lidocaína tópica en casi la totalidad de las punciones lumbares y aspiraciones de médula ósea, y en el 54% de las punciones que incluían nódulos linfáticos, hematomas y biopsia renal. Infiltraciones con lidocaína también se emplearon en el 50% de las intervenciones menores, 40% de reparaciones de laceraciones y 28% de aspirados de médula ósea.
- Pérdidas: 6 administraciones
- La mediana (y rango intercuartil) del tiempo total de inhalación fue de 6 minutos (6-15 minutos)

#### Resultado de eficacia

Dolor durante el procedimiento	Número paciente evaluados	Mediana	Rango intercuartil
Enfermería (escala 0-10)	975	1	0-3
Niños (0-100 VAS*)	647	9	0-30
Padres (escala 0-10)	271	1	0-3

\* Visual analog scale

Comparación del dolor evaluado por enfermería en niños menores y mayores de 3 años: 2 (0-10) vs. 1 (0-10) ( $p < 0,00001$ )

No hubo diferencias significativas de dolor entre los niños a los que se le asoció psicotropo y a los que no.

Satisfacción del personal	Muy satisfechos	Satisfechos	No satisfechos	Muy insatisfechos
	56,7%	31,3%	8,6%	3,3%

La insatisfacción puede explicarse por el hecho de que el 25% de los niños sometidos a aspirado de médula ósea, reparación de laceración y procedimientos menores tuvieron puntuaciones de dolor de 4, 4 y 3,5 respectivamente. Hubo efectos adversos menores durante 381 (37%) de las inhalaciones: Euforia fue el más común (20%).

#### Canulación venosa:

Hee HI, Goy RW, Ng AS. Effective reduction of anxiety and pain during venous cannulation in children: a comparison of analgesic efficacy conferred by nitrous oxide, EMLA and combination. *Paediatr Anaesthesiol* 2003; 13 (3): 210-6<sup>3</sup>

- Nº pacientes : 120 (8-15 años)
- Diseño : Estudio aleatorizado, prospectivo, no controlado.
- Tratamiento : 3 grupos : EMLA (2,5 g 60 min), óxido nitroso (50% 3 min), EMLA + óxido nitroso
- Criterios inclusión : ASA clase I ó II, y habilidad de interpretación de VAS
- Criterios exclusión : retraso del desarrollo, alergia a anestésicos locales tipo amida, metahemoglobinemia congénita, uso concomitante de sulfonamidas, contraindicaciones o reacciones adversas previas a NO<sub>2</sub>.
- Pérdidas : 0
- Tipo análisis : por intención de tratar (ITT)

#### Resultados eficacia

	EMLA (n=40)	Óxido nitroso (n=40)	EMLA + óxido nitroso (n=40)	p
VAS	26,13±27,59	18,35±18,11	10,10±14,99	0,003
Puntuación satisfacción	81,13±24,61	84±22,02	93±9,96	0,039
*CHEOPS base	5,65±1,44	5,3±1,11	5,35±1,35	>0,05
CHEOPS tras canulación	6,48±2,23	5,73±1,8	5,65±1,69	>0,05

Resultados expresados como media más desviación estándar. \*Children's Hospital of Eastern Ontario pain scale. Se detecta un cambio en CHEOPS en grupo EMLA durante la punción sin haber diferencias significativas en la puntuación VAS frente a óxido nitroso; esto sugiere que el óxido nitroso puede modificar el comportamiento frente al dolor mientras que EMLA no.

#### Cura de heridas:

Luhmann JD, Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM. A randomized clinical trial of continuous-flow nitrous oxide and midazolam for sedation of young children during laceration repair. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 20-27<sup>4</sup>.

- Nº pacientes : 205 niños
- Diseño : Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado.
- Tratamiento : 4 grupos : 1) cuidado estándar (anestesia tópica con lidocaína, epinefrina y tetracaína ± inyección de lidocaína) ; 2) cuidado estándar + midazolam oral (0,5 mg/kg) ; 3) cuidado estándar + 50% óxido nitroso ; 4) cuidado estándar + midazolam oral + 50% óxido nitroso
- Criterios inclusión : 2-6 años, ASA clase I y II (1 julio 1996-1 septiembre 1997)
- Criterios exclusión : reparación de laceración previa, toma de sólidos o líquidos en las 2 horas previas, anormalidad respiratoria, cardíaca, renal, hepática, del sistema nervioso, obstrucción intestinal, otitis media, historia de reacciones adversas a las medicaciones estudiadas, laceraciones que no permitan el uso máscara (nasales...).

#### Resultados de eficacia

	Cuidado estándar(SC) (n=50)	Midazolam (M) (n=51)	Óxido nitroso (N) (n=51)	Midazolam + óxido nitroso (MN) (n=52)	p		
					M	N	MN
V.P.: OSBD-R (Observational Scale of Behavioral Distress-Revised) Medias							

<i>por mínimos cuadrados</i>							
• Inyección lidocaína	2,4	1,5	0,7	0,7	0,09	0,0001	0,0001
• Lavado	2,0	1,2	0,6	0,4	0,04	0,0001	0,001
• sutura	2,0	1,9	0,4	0,7	0,63	0,0001	0,01
Satisfacción del suturador	6,6	7,5	8,2	8	0,41	0,02	0,22
<b>Resultados de seguridad</b>							
<b>SC</b>	<b>Midazolam oral</b>	<b>Oxido nitroso</b>	<b>Óxido nitroso+midazolam</b>				
A=50	A=39, V=13	A=14, V=34, P=3	A=12, V=35, P=5				
A= Alerta, V=responde a la voz, P= responde al dolor, U= no responde Efectos adversos menores (ataxia, mareos, irritabilidad) fueron observados en los tratados con midazolam. Parece que la adición de midazolam al óxido nitroso no confiere beneficio añadido en reducir el estrés pero incrementa los efectos adversos.							

### Reducción de fracturas:

**Referencia: Luhmann JD, Schootman M, Luhmann SJ, Kennedy RM. A randomised comparison of nitrous oxide plus hematoma block versus ketamine plus midazolam for emergency department forearm fracture reduction in children. *Pediatrics* 2006; (4):e1078-e1086<sup>5</sup>**

-Nº de pacientes: 102  
-Diseño: Ensayo prospectivo, randomizado, no controlado.  
-Tratamiento: Midazolam + Ketamina IV vs NO<sub>2</sub> + HB (inyección de Lidocaína en hematoma).  
-Criterios de inclusión: niños de 5 a 17 años con ASA I-II que necesiten reducción de fractura media o distal del antebrazo.  
-Criterios de exclusión: fractura abierta, historia de reducción de fractura previa o efectos adversos con Ketamina, Midazolam, NO<sub>2</sub> o Lidocaína, otitis aguda media o enfermedad psiquiátrica, toma de líquidos en las 2 horas previas.  
-Pérdidas: No consta.  
-Tipo de análisis: ITT

#### Resultados

Variable evaluada en el estudio	NO <sub>2</sub> + HB (N=47)	K-M (N=55)	OR de la diferencia	95 % CI
<i>Puntuación PBCL (Procedure Behavior Checklist, que evalúa intensidad y frecuencia de 10 comportamientos que indican estrés)</i>				
- Inicio	10,5	11,3	0,8	(- 0,5- 2,1)
- Procedimiento	12,6	11,6	0,9	(- 0,4-2,2)
- Recuperación	10,8	11,2	0,4	(- 0,6-1,5)
<i>Resultados secundarios de interés:</i>				
<i>Medida dolor (VAS)</i>				
- Niño	2,9	1,8	1,1	(0,0-2,1)
- Padres	4,1	2,5	1,6	(0,6-2,6)
- Traumatólogo	8,8	8,4	0,7	(- 0,3-1,61)

### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Todos los estudios tienen una mala calidad metodológica, siendo la mayoría observacionales y sin grupo control. La edad de los niños incluidos también varía de unos a otros.

El de Luhnman<sup>5</sup> en reducción de fracturas tendría poca aplicabilidad ya que solo evalúa pacientes con una determinada fractura (antebrazo). No está claro que la diferencia de la media en PBCL sea clínicamente relevante, al ser posible puntuaciones de hasta 40.

El estudio de Annequin<sup>2</sup> en procedimientos dolorosos no permite una evaluación adecuada, ya que carece de grupo control. Los mejores resultados se obtienen en niños mayores de 3 años.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Rusell et al<sup>6</sup> hacen una revisión de los distintos tipos de analgesia y sedación para reducción de fracturas en niños en Urgencias. Excluyen de la revisión todos los estudios que no se consideran ensayos clínicos randomizados y controlados, como pueden ser las series de casos. Dos ensayos clínicos estudian el óxido nítrico, uno lo compara con meperidina y prometazine y otro con bloqueo regional. El total de pacientes es 58. En el primero, la escala de dolor no es estadísticamente significativa entre los dos grupos (9,6 vs 9,3 p>0,5), tampoco en cuanto a la memoria de dolor indicada por el paciente. Los pacientes randomizados al grupo

de óxido nítrico tenían un tiempo total de tratamiento significativamente menor (30 vs 83 minutos  $p < 0,1$ ) En el segundo, que se comparaba frente a bloqueo regional con lidocaína, los resultados fueron similares. Los autores concluyen que no hay suficientes datos para apoyar la efectividad del óxido nítrico.

#### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

##### Guías de Práctica Clínica

- <sup>7</sup>SIGN: El óxido nítrico inhalado produce la analgesia de más rápido inicio y de menor tiempo de recuperación y podría estar indicado en procedimientos dolorosos en niños que puedan colaborar (Nivel de evidencia D).

### 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

#### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)<sup>1</sup>

En el curso del tratamiento pueden aparecer los efectos adversos siguientes: euforia, ensoñaciones, parestesias, intensificación de la sedación, sensaciones vertiginosas, náuseas, vómitos, modificación de las percepciones sensoriales, angustia y agitación. Desaparecen en el curso de algunos minutos consecutivos a la suspensión de la inhalación de la mezcla.

En pacientes expuestos en forma crónica a dosis elevadas, pueden aparecer tardíamente trastornos neurológicos de tipo mieloneuropático. En caso de exposiciones prolongadas o repetidas se han descrito anemias megaloblásticas con leucopenias.

#### 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

**Luhmann JD, Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM. A randomized clinical trial of continuous-flow nitrous oxide and midazolam for sedation of young children during laceration repair. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 20-27<sup>8</sup>.**

Los efectos adversos se recogieron durante el procedimiento y por cuestionarios que rellenaron los pacientes posteriormente

##### Resultados de seguridad

SC	Midazolam oral	Oxido nítrico	Óxido nítrico+midazolam
A=50	A=39, V=13	A=14, V=34, P=3	A=12, V=35, P=5

A= Alerta, V=responde a la voz, P= responde al dolor, U= no responde

Efectos adversos menores (ataxia, mareos, irritabilidad) fueron observados en los tratados con midazolam.

Parece que la adición de midazolam al óxido nítrico no confiere beneficio añadido en reducir el estrés pero incrementa los efectos adversos.

Luhmann, Schootman et al<sup>5</sup> en su estudio tenían como variable principal de seguridad las anomalías en la función cardiopulmonar medida por los signos vitales y la pulsioximetría. De estos resultados sólo se muestra en el texto que un 4% del grupo ketamina/midazolam vomitó frente a un 6% del grupo NO<sub>2</sub> y que un 11% de los pacientes del primer grupo experimentó hipoxia transitoria. En cuanto al cuestionario, se muestra una tabla con los datos, existiendo sólo diferencias significativas en cuanto a ataxia, pesadillas y alucinaciones a favor del grupo con NO<sub>2</sub>.

#### 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

##### Revisiones:

- Faddy SC, Garlick SR<sup>9</sup>: Los efectos secundarios del NO<sub>2</sub> son poco comunes y los más graves como hipotensión y desaturación de oxígeno pueden no ser debidos a la inhalación del mismo. La recuperación es más rápida comparada con la analgesia intravenosa. NO<sub>2</sub> al 50% es eficaz y seguro como analgésico. El perfil de efectos secundarios sugiere que podría usarse por personal entrenado en los servicios de urgencias.
- Collado et al<sup>10</sup> hacen una revisión de la seguridad encontrando que hay muy pocos estudios que se hayan llevado a cabo según las normas de buena práctica en ensayos

clínicos. La incidencia de efectos adversos encontrados va de 0 a 68%. Cuando se usa anestesia local u otros fármacos concomitantemente aumenta el riesgo relativo de náuseas y vómitos y disminuye el de vértigo y alucinaciones. Sólo 1 estudio examinó la potencial relación entre los efectos adversos graves y la mezcla de  $\text{NO}_2/\text{O}_2$ , asignándole un riesgo de efectos adversos graves de 3/10.000 administraciones. No fue posible analizar el efecto del método de administración, ni realizar conclusiones en cuanto al riesgo de exposición ocupacional.

#### 6.4. Precauciones de empleo, contraindicaciones e interacciones

##### Precauciones

La administración debe efectuarse en locales equipados con una fuente de oxígeno y material de aspiración y ventilación artificial (tipo insuflador manual), en presencia de personal entrenado para situaciones de urgencia.

Se han descrito casos de disminución de la fertilidad en personal médico o diplomados en enfermería sometido a exposiciones repetidas y en locales mal ventilados; los locales en los que el producto se utilice frecuentemente deben disponer de una aireación correcta o un sistema de ventilación que permita mantener la concentración de óxido nitroso en el aire ambiente a un nivel inferior a 25 ppm.

La mezcla debe almacenarse y administrarse a una temperatura superior a 0°C; si la temperatura fuese inferior, podría producirse una separación de ambos gases, con la subsiguiente exposición a un riesgo de hipoxia.

##### Precauciones especiales de uso

En pacientes tratados con medicamentos *depresores del sistema nervioso central*, principalmente morfínicos y benzodiazepinas, es mayor el riesgo de somnolencia, desaturación, vómitos y caída tensional; es imprescindible una evaluación y vigilancia a cargo de un médico anestesista o familiarizado con el método.

Tras la suspensión de la administración de la mezcla, y sobre todo si dicha administración ha sido prolongada, los pacientes ambulatorios que deban conducir o manejar máquinas quedarán bajo vigilancia hasta la desaparición de los efectos adversos que eventualmente hayan podido aparecer y el regreso al estado de vigilia previo a la administración.

En caso de que la trompa de Eustaquio no sea permeable, puede observarse una otalgia por incremento de la presión en la cavidad timpánica.

La utilización es posible en niños de 4 años (edad que permite una cooperación activa). En niños de menos edad, la administración deberá realizarse por un profesional familiarizado con el método.

##### Contraindicaciones

- Pacientes que precisan ventilación de oxígeno puro.
- Hipertensión intracraneal.
- Cualquier alteración en el estado de conciencia que impida la colaboración del paciente.
- Neumotórax
- Bulla enfisematosa
- Embolia gaseosa
- Accidente por inmersión
- Distensión gaseosa abdominal
- Traumatismo facial que afecta a la zona de aplicación de la mascarilla.
- Pacientes que recibieron gases del tipo (SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>) utilizados en cirugía oftalmológica, al menos después de 3 meses de la cirugía

##### Interacciones:

Existe un riesgo de potenciación si se asocia a medicamentos de acción central (opiáceos, benzodiazepinas u otros agentes psicotrópicos).

#### 7. AREA ECONÓMICA



**7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.**  
Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

El fabricante sostiene que se puede administrar a entre 15 y 45 pacientes durante 10 minutos. En nuestro hospital se estima que utilizarán el fármaco unos 4 pacientes al día (repartidos entre Urgencias de Pediatría y Urgencias de Traumatología), lo cual supone un total de **1.460 pacientes al año**.

Medicamento/dispositivo	Coste adquisición	Unidades	Coste anual
Botella 170 bar B-5	300 €	65	19.500 €
Alquiler botella (mes)	24€	12	288€
Kit hospital (15 usos)	23€	97	2.231€
Filtro Clear Guard(10 unid)	41,89€	146	6.116€
Mascarilla buco-nasal pediátrica (10 unid)	53,54€	146	7.817€
<b>Coste anual total</b>			<b>35.952 €</b>

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Óxido nitroso/oxígeno (Kalinox®) Botella 5 l	Lidocaína/prilocaina (Emla®) Crema 5 g
<b>Precio unitario (Botella + Kit)</b>	323 €	2,5 €
<b>Posología</b>	Sesiones de 10 min	1g/10 cm <sup>2</sup>
<b>Coste/paciente *</b>	24,6 €	0,5 €
<b>Coste tratamiento completo o tratamiento/año</b>	35.952 €	730 €
<b>Coste incremental anual respecto a la terapia de referencia</b>	35.952 – 730 = <b>35.222 €</b>	

\* El coste por paciente/sesión incluye también los costes del filtro y mascarilla.

Es importante destacar que, en muchos de los casos, la mezcla óxido nitroso/oxígeno no reemplazaría a lidocaína/prilocaina, sino que se utilizarían conjuntamente, por lo que los costes se suman.

**8.- AREA DE CONCLUSIONES.**

**8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.**

La mezcla equimolecular óxido nitroso/oxígeno es un analgésico general registrado recientemente en España como medicamento.

Los estudios de eficacia publicados presentan, en general, mala calidad metodológica (observacionales, con bajo número de pacientes y sin grupo control). Aunque los resultados no aportan grandes ventajas, parece que este fármaco podría tener un papel en pacientes pediátricos sometidos a intervenciones dolorosas de corta duración (punción lumbar, reducción de fracturas, desbridamiento de heridas y canulación venosa en niños que presentan ansiedad), ya que las alternativas disponibles (midazolam + opioide, ketamina) son más difíciles de manejar y menos seguras. Además, su inicio de acción es rápido y el efecto es reversible.

La mezcla óxido nitroso/oxígeno requiere condiciones especiales de administración; por un lado, el personal ha de estar entrenado en el manejo del fármaco y conocer las técnicas de reanimación cardiopulmonar y por otra parte, el local en el que se administre debe disponer de un correcto sistema de ventilación.

Los efectos adversos no son graves y desaparecen tras la suspensión de la inhalación. El tratamiento concomitante del paciente con otros depresores del sistema nervioso central pueden aumentar el riesgo de efectos adversos, por lo que es importante conocer este dato antes de iniciar un tratamiento con la mezcla NO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>.

El coste del tratamiento es muy elevado y supone un fuerte impacto para el hospital, que no parece traducirse en un aumento de la eficacia, en vista de los resultados de los estudios publicados. Por tanto, los autores del informe consideran necesario protocolizar su uso y restringirlo únicamente a los pacientes y situaciones clínicas en que se considere de utilidad.

## 8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Se propone la inclusión del medicamento en la Guía Farmacoterapéutica del hospital, ajustándose a los siguientes criterios de uso:

- Pacientes pediátricos (entre 4 y 16 años) sometidos a procedimientos dolorosos de corta duración, tales como reducción de fracturas óseas, desbridamiento de heridas o punciones lumbares en las unidades de Urgencia de Pediatría y Traumatología.
- Administración por personal entrenado, en locales que cumplan las condiciones de seguridad establecidas en la ficha técnica del medicamento.

Desde que entró en vigor en 2004 el Real Decreto que clasifica los gases medicinales como medicamentos especiales, los Servicios de Farmacia Hospitalaria adquieren la responsabilidad de supervisar la gestión y control de dicha sustancias, que históricamente vienen realizando los Servicios de Mantenimiento, por que La Comisión de Farmacia y Terapéutica deberá definir en cuanto al circuito apropiado de gestión y dispensación<sup>11,12</sup>.

Dadas las características del fármaco en cuanto a eficacia y seguridad y al elevado coste del mismo, se propone establecer un método de control de las dispensaciones por paciente, a fin de poder evaluar su uso a partir de los datos registrados.

### EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 17/09/2008

Fecha de notificación: 22/10/2008

“Decisión adoptada por la CFyT” : **Incluir en la GFT**

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

Pacientes pediátricos (entre 4 y 16 años) sometidos a procedimientos dolorosos de corta duración, tales como reducción de fracturas óseas, desbridamiento de heridas o punciones lumbares en las unidades de Urgencia de Pediatría y Traumatología.

### ANEXO

#### APARTADO 1 del informe modelo completo

### DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez y Eva María Fernández López de Vicuña declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.



-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores  
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

<sup>1</sup> Ficha técnica Kalinox®. Disponible en:

<https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=67701&formato=pdf&formulario=FICHAS>

<sup>2</sup> Annequin D, Carbajal R, Chauvin P, Gall O, Tourniaire B, Murat I. Fixed 50% Nitrous Oxide Oxygen Mixture for Painful Procedures: A French Survey. *Pediatrics* 2000; 105: e-47.

<sup>3</sup> Hee HI, Goy RW, Ng AS. Effective reduction of anxiety and pain during venous cannulation in children: a comparison of analgesic efficacy conferred by nitrous oxide, EMLA and combination. *Paediatr Anaesthesiol* 2003; 13 (3): 210-6

<sup>4</sup> Luhmann JD, Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM. A randomized clinical trial of continuous-flow nitrous oxide and midazolam for sedation of young children during laceration repair. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 20-27

<sup>5</sup> Luhmann JD, Schootman M, Luhmann SJ, Kennedy RM. A randomised comparison of nitrous oxide plus hematoma block versus ketamine plus midazolam for emergency department forearm fracture reduction in children. *Pediatrics* 2006; (4):e1078-e1086.

<sup>6</sup> Migita RT, Klein EJ, Garrison MM. Sedation and analgesia for pediatric fracture reduction in the emergency department: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(1):46-51.

<sup>7</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Safe sedation of children undergoing diagnostic and therapeutic procedures. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2004 May. 34 p. (SIGN publication; no. 58). Disponiben: [http://www.guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=5695&nbr=003833&string=nitrous+AND+oxide](http://www.guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc_id=5695&nbr=003833&string=nitrous+AND+oxide)

<sup>8</sup> Luhmann JD, Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM. A randomized clinical trial of continuous-flow nitrous oxide and midazolam for sedation of young children during laceration repair. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 20-27

<sup>9</sup> Faddy SC, Garlick SR. A systematic review of the safety of analgesia with 50% nitrous oxide: can lay responders use analgesic gases in the prehospital setting? *Emerg. Med. J.*, 2005; 22(12): 901-8.

<sup>10</sup> Collado, V. Nicolas, E. Faulks, D. Hennequin, M. A review of the safety of 50% nitrous oxide/oxygen in conscious sedation. *Expert Opinion On Drug Safety* 2007, 6; (5):559-72.

<sup>11</sup> Farjas P, Mosquera V. Procedimiento de gestión de gases medicinales en el medio sanitario. Subdirección Xeral de Farmacia e Productos Sanitario. SERGAS. Xunta de Galicia.

<sup>12</sup> Iglesias A, Jiménez F. Gestión de Gases Medicinales por el Servicio de Farmacia Hospitalaria. Programa de información y formación médica continuada para el uso racional del medicamento. Consellería de Salut i Consums. Govern de les Illes Balears 2007.