



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
En Salud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°  
001 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015  
USO DE ILOPROST INHALATORIO PARA EL MANEJO DE HIPERTENSIÓN  
PULMONAR EN PACIENTES EN RIESGO DE FALLA DEL VENTRÍCULO  
DERECHO AGUDA EN EL PERIODO PERIOPERATORIO DE UNA CIRUGÍA  
CARDIACA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS  
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS  
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-IETSI  
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**



*Octubre, 2015*



**IETSI**  
INSTITUTO  
DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS  
EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## **EQUIPO REDACTOR:**

1. Dr. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Dra. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Dra. Elena de las Nieves Tapia López - Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Dra. Gladys Espinoza Rivas – Presidente del Comité Farmacológico del Instituto Nacional Cardiovascular Carlos Alberto Peschiera Carrillo - INCOR-ESSALUD.
5. Dr. Oscar Aguirre Zurita – Médico Asistente del Instituto Nacional Cardiovascular Carlos Alberto Peschiera Carrillo - INCOR-ESSALUD.

## **CONFLICTO DE INTERÉS.**

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud-EsSalud



## Contenido

I.	RESÚMEN.....	4
II.	INTRODUCCIÓN.....	5
A.	ANTECEDENTES .....	5
B.	ASPECTOS GENERALES .....	6
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ILOPROST .....	7
III.	METODOLOGÍA.....	9
A.	Estrategia de Búsqueda.....	9
B.	Criterios de elegibilidad.....	10
C.	Extracción de datos y síntesis de la evidencia: .....	10
IV.	RESULTADOS .....	11
A.	ESCENARIO 1: TRASPLANTE CARDIACO .....	11
B.	ESCENARIO 2: CIRUGÍA DE CORRECCIÓN DE VALVULOPATÍAS: .....	15
C.	ESCENARIO 3: TROMBOENDARTERECTOMÍA: .....	17
D.	ESCENARIO 4: CIRUGÍAS POR CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS .....	18
E.	ESCENARIO 5: CIRUGÍAS POR CARDIOMIOPATÍA ISQUÉMICA CON DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA .....	19
F.	ESCENARIO 6: IMPLANTE DE DISPOSITIVOS DE ASISTENCIA VENTRICULAR IZQUIERDA. ....	20
V.	DISCUSIÓN .....	21
VI.	CONCLUSIONES.....	23
VII.	RECOMENDACIONES .....	24
VIII.	ABREVIATURAS.....	25
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	26
X.	ANEXO N° 1: Condiciones de uso .....	28
	TABLA DE EVIDENCIA.....	29



## I. RESÚMEN

- El iloprost inhalado es un vasodilatador con acción local pulmonar que se ha propuesto para la prevención y manejo de la hipertensión pulmonar causado por falla cardiaca derecha aguda en el momento perioperatorio de la cirugía cardiaca.
- La presente evaluación encuentra que la evidencia científica que respalda el beneficio del iloprost inhalado en las circunstancias mencionadas es limitada al provenir de estudios observacionales y ensayos clínicos con limitaciones metodológicas que no permiten reducir de manera solvente el riesgo de sesgos con potencial impacto en los hallazgos de dichos estudios.
- Sin embargo, en el mercado peruano no existen alternativas con efecto vasodilatador localizado que puedan ser administrados de manera inhalatoria en el contexto perioperatorio de una cirugía cardiaca. El óxido nítrico, que sería la alternativa al iloprost, no cuenta con registro sanitario en el país.
- Por otra parte, es oportuno mencionar que si bien existen medicamentos vasodilatadores endovenosos que pueden tener efecto a nivel pulmonar para manejar la hipertensión pulmonar aguda, sus efectos no son específicos, sino más bien sistémicos. Así, estas alternativas terapéuticas, como la nitroglicerina EV, al generar cambios en la presión arterial sistémica añade una complejidad más al manejo ya delicado que significa una cirugía cardiaca. Ello lleva a los especialistas a proponer el uso del iloprost, de efecto con mayor especificidad al nivel pulmonar, para ser la alternativa para el manejo y prevención de la hipertensión pulmonar aguda en el contexto perioperatorio de la cirugía cardiaca.
- Así, se aprueba el uso del iloprost para ser utilizado en ESSALUD para el manejo de la hipertensión pulmonar aguda en pacientes que desarrollan o están riesgo de desarrollar falla del ventrículo derecho aguda en el contexto perioperatorio o post-operatorio inmediato de una cirugía cardiaca, según las siguientes condiciones a ser acreditadas por el médico tratante en cada paciente:

<b>Diagnóstico/condición de salud</b>	<i>Presencia o riesgo de falla aguda de ventrículo derecho en el periodo perioperatorio de cirugía cardiaca o trasplante cardiaco.</i>
<b>Grupo Etario</b>	<i>14 años o más</i>
<b>Condición clínica del paciente</b>	<i>Presión arterial pulmonar media &gt; 25mmHg Resistencia Vascolar Pulmonar &gt; 3 U Wood</i>
<b>Presentar los resultados de los siguientes exámenes</b>	<i>Cateterismo cardiaco Ecocardiograma</i>



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del medicamento iloprost respecto a su uso en el periodo perioperatorio de pacientes con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar (PAPm > 25mmHg), o previo a una cirugía cardíaca o trasplante cardíaco, con el objetivo de prevenir falla aguda de ventrículo derecho (FAVD) y muerte. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Walter Alarcón León a través del Comité Farmacológico del Instituto Nacional Cardiovascular Carlos Alberto Peschiera Carrillo - INCOR-ESSALUD.

Así, el INCOR, siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del Iloprost según la siguiente pregunta PICO:

<b>P</b>	Paciente sexo femenino de 17 años con diagnóstico de enfermedad cardíaca congénita (comunicación interventricular) asociado a Hipertensión Pulmonar Severa, que será sometido a tratamiento quirúrgico
<b>I</b>	Iloprost inhalatorio 10µg/ml x 2ml Dosis: 2.5 – 5 µg/ml cada 3 hrs Vía de administración: inhalatoria
<b>C</b>	Placebo (no existe otra alternativa institucional)
<b>O</b>	Disminuir falla cardíaca derecha aguda Aumentar sobrevida global post-operatoria

Luego de reuniones técnicas con el Dr. Oscar Aguirre Zurita, médico asistente del Instituto Nacional Cardiovascular Carlos Alberto Peschiera Carrillo - INCOR-ESSALUD, la Dra. Gladys Espinoza Rivas, representante del Comité Farmacológico del INCOR y el equipo técnico del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para llegar a un acuerdo que además de satisfacer la necesidad del caso del paciente que originó la solicitud, facilite la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, tratando de evitar los sesgos de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	<p>Población en riesgo de desarrollar o que desarrolla falla de ventrículo derecho aguda en el momento perioperatorio o post-operatorio inmediato de cirugía cardiaca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiopatía congénita</li> <li>- Cirugía valvular</li> <li>- Trasplante cardiaco</li> <li>- Tromboendarterectomía</li> <li>- Cardiopatía coronaria y disfunción ventricular con enfermedad vascular pulmonar.</li> <li>- Asistencia ventricular izquierda</li> </ul>
I	Iloprost inhalatorio
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Óxido nítrico, no disponible en Perú pero con presencia y comparación internacional</li> <li>- Terapia de soporte (oxígeno y vasopresores)</li> </ul>
O	<p><b>Desenlaces Clínicos Primarios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estabilización hemodinámica (PAm&gt;65mmHg, diuresis&gt;0.5ml/Kg/hora, dobutamina &lt;5mg/Kg/hora</li> <li>- Extubación: lograr el retiro de ventilador mecánico</li> <li>- Retiro de vasopresores</li> <li>- Traslape exitoso a vasodilatadores pulmonares orales</li> </ul> <p><b>Desenlaces Clínicos Secundarios: Seguimiento de Parámetros Hemodinámicos<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Resistencia vascular pulmonar</li> <li>- Compliance pulmonar (Volumen Sistólico / (PAP sistólica. – PAP diastólica)</li> <li>- Cociente de resistencia (RVP/RVS)</li> <li>- Índice cardiaco</li> </ul>



## B. ASPECTOS GENERALES

La Falla Aguda del Ventrículo Derecho (FAVD) es una condición que se puede desencadenar en el periodo perioperatorio de pacientes con diagnóstico establecido de Hipertensión Pulmonar (HTP) que suele suceder por 3 mecanismos fisiopatológicos: a. Incremento de la presión de la aurícula izquierda transmitido a la circulación pulmonar, b. Remodelamiento vascular de la musculatura pulmonar en respuesta a la obstrucción crónica al drenaje venoso pulmonar y c. Vasoconstricción arterial pulmonar. La FAVD,

independiente de la cirugía cardíaca realizada, se ha asociado a complicaciones severas, incluida muerte<sup>1,2</sup>.

El grupo de pacientes en riesgo de FAVD son aquellos caracterizados por presentar cardiopatías que desarrollan Hipertensión Pulmonar secundaria, quienes se encuentran clasificados en los Grupos I y II de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud – NIZA, Francia del año 2013.<sup>3</sup> Los mecanismos de HTP son debidos a disfunción sistólica, disfunción diastólica, daño valvular, obstrucción del tracto de entrada y salida del corazón izquierdo (congénito o adquirido) y cardiomiopatías congénitas. Cada uno de ellos, a través de mecanismos fisiopatológicos semejantes, se asocia a la Hipertensión Pulmonar post-operatoria.

Otro grupo que se suele beneficiar con el tratamiento quirúrgico y que presenta riesgo de desarrollar FAVD son los pacientes del grupo IV, quienes presentan tromboembolia pulmonar crónica, siendo el tratamiento quirúrgico la tromboendarterectomía.

Las alternativas de tratamiento de la FAVD incluyen el manejo de la reducción de la post-carga del ventrículo derecho asociado con soporte inotrope positivo haciéndose uso de vasodilatadores endovenosos sistémico. Sin embargo, esta aproximación trae como consecuencia la disminución de la presión arterial sistémica. Por ello, en la actualidad, los vasodilatadores pulmonares inhalatorios como el iloprost y el óxido nítrico son considerados la mejor alternativa de tratamiento por la ventaja que tienen de ser vasodilatador pulmonar selectivo.

El óxido nítrico (NO) fue el primer agente de uso inhalatorio con selectividad pulmonar exclusiva que presentaba mejoría en la oxigenación de pacientes con daño pulmonar agudo y síndrome de dificultad respiratoria aguda<sup>4</sup>. Sin embargo, su costo es elevado y se han reportado eventos de toxicidad como metahemoglobinemia, citotoxicidad, inmunosupresión y mutagénesis<sup>5</sup>. Además, la rápida disrupción del NO puede conllevar al rápido empeoramiento de la ventilación-perfusión y/o hipertensión pulmonar que se puede manifestar a través del compromiso hemodinámico<sup>6</sup>. En el Perú no hay disponibilidad de ese medicamento ya que no cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ILOPROST

El Iloprost es una solución inhalatoria, análogo sintético más estable de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), cuyo mecanismo de acción es la dilatación de los vasos arteriales

<sup>1</sup> Davila-RomanVG., et al. Right ventricular dysfunction in low output syndrome after cardiac operations: assessment by transesophageal echocardiography. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1081-6

<sup>2</sup> Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, et al. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988;7: 331-6.

<sup>3</sup> Simonneau G. et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:S34

<sup>4</sup> Rossaint R., et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1993; 328: 399-405.

<sup>5</sup> Weinberger B., et al. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol Sci.* 2001;59(1):5

<sup>6</sup> Narula P. Synergistic cytotoxicity from nitric oxide and hyperoxia in cultured lung cells. *Am J Physiol.* 1998;274(3 Pt 1):L411.

predominantemente a nivel pulmonar. Se sabe que también afecta la agregación plaquetaria, pero la relevancia de este efecto en el tratamiento de Hipertensión Pulmonar (HP) es aún desconocida.

La presentación química de iloprost consiste en una mezcla de 2 diasterómeros 4R y 4S, estos difieren en su potencia al dilatar los vasos sanguíneos, siendo el isómero 4S sustancialmente más potente que el isómero 4R.

La principal desventaja es la necesidad de una administración frecuente (seis a nueve veces por día), dado que su efecto vasodilatador pulmonar tiene una vida media de 20 a 30 minutos.

Suele indicarse en el manejo de Hipertensión Arterial Pulmonar (Organización Mundial de la Salud, grupo I) de pacientes con clase funcional III o IV de la clasificación hecha por la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA)<sup>7</sup>.

Debido a su facilidad de administración, complicaciones mínimas y respuestas hemodinámicas adecuadas, el iloprost ha sido propuesto para ser utilizado en unidades de cuidados intensivos para el manejo perioperatorio de pacientes con HTP pertenecientes a los otros grupo de clasificación (I, II y IV).

En la actualidad, Iloprost es la única alternativa disponible en el Perú como tratamiento vasodilatador pulmonar específico que permita el manejo de la HTP en el periodo perioperatorio de una cirugía cardíaca (circunstancia en el que la mejor vía de administración de medicamento para el manejo de FAVD no es la vía oral). Por ello, esta evaluación tiene el objetivo de establecer la evidencia científica acerca de la eficacia y seguridad del iloprost inhalatorio como medicamento para la prevención y manejo de la falla aguda de ventrículo derecho en el periodo perioperatorio de una cirugía cardíaca, lo que permita luego lograr estabilizar al paciente para facilitar el cambio a vasodilatadores pulmonares de vía oral con los que se cuenta en el Petitorio Institucional de EsSalud, como son el sildenafil y bosentan.



<sup>7</sup> FDA. Drug Information: Ventavis® (iloprost) Inhalation Solution. NDA 21-779/S-008

### III. METODOLOGÍA

#### A. Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda de la literatura respecto a la eficacia y seguridad de iloprost en pacientes con riesgo de desarrollar o que desarrollasen FAVD en el periodo perioperatorio de cirugía cardíaca.

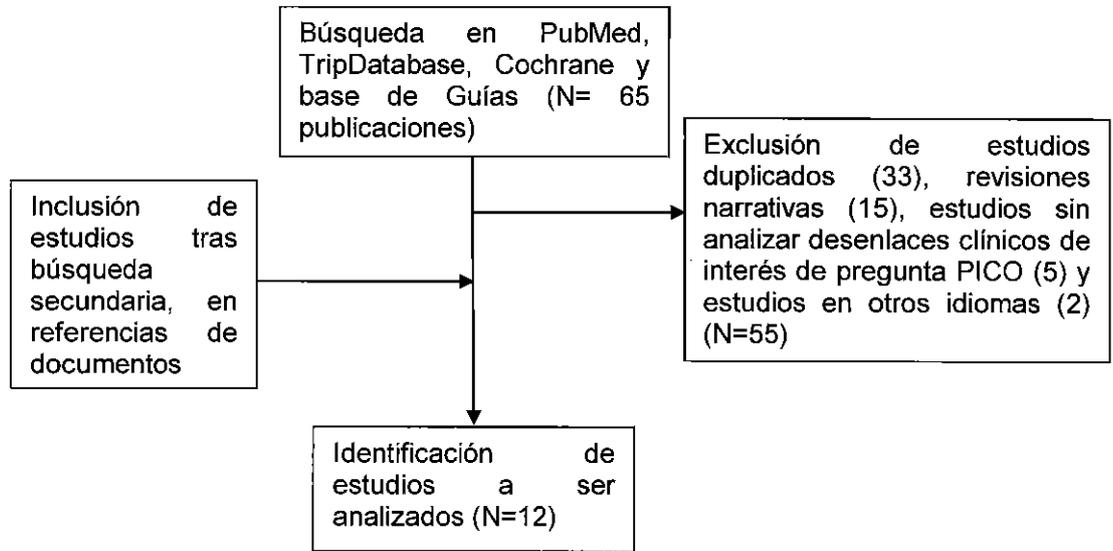
Primero se identificó en colaboración con médicos del INCOR las patologías con más riesgo de desarrollar FAVD (población de la pregunta PICO), posteriormente se realizó una búsqueda primaria de revisiones sistemáticas y Guías de Práctica Clínica en las bases: National Library of Medicine (Pubmed-Medline), Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), Cochrane Library y National Guideline of Clearinghouse. Los criterios de búsqueda en las bases de datos biomédicas se basaron en la estructura PICO, utilizando la combinación de los siguientes términos: falla de ventrículo derecho, cirugía cardíaca, cardiopatía congénita, cirugías valvulares (mitral y tricuspídea), trasplante cardíaco, iloprost, óxido nítrico, vasopresores sistémicos, estabilidad hemodinámica, resistencia vascular pulmonar, índice cardíaco y gradiente pulmonar, entre otros.

#### Términos de Búsqueda:

- Right Ventricular Dysfunction
- Cardiac Surgery
- Iloprost
- Acute right ventricle failure
- óxido nítrico
- endarterectomy
- valve surgery
- pulmonary hypertension
- cardiac transplantation



## Flujograma de Selección de Bibliografía Encontrada:



## B. Criterios de elegibilidad



Teniendo en cuenta la escala de calidad de evidencia se prefirió seleccionar Guías Clínicas que incluyan el uso de iloprost en el periodo perioperatorio de cirugía cardíaca así como revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Sin embargo, al realizar la búsqueda se encontró una Guía Clínica de uso de iloprost en trasplante cardíaco, cuya recomendación era tipo IIa (Evidencia conflictiva de opinión sobre la utilidad/eficacia, siendo la evidencia IIa la que está a favor de su utilidad/eficacia) y con nivel de evidencia C (basado en consenso de expertos y estudios clínicos controlados no aleatorizados). Por ello se amplió la búsqueda en estudios de ensayos clínicos siendo los resultados limitados por la poca cantidad de ensayos, decidiéndose ampliar la búsqueda en estudios de tipo observacional, hallando que las publicaciones en su mayoría era series de casos o reportes de casos.

## C. Extracción de datos y síntesis de la evidencia:

Expuestos en resultados.



## IV. RESULTADOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de iloprost en los escenarios que puedan desencadenar la Falla Aguda del Ventrículo Derecho en el periodo perioperatorio de una cirugía cardíaca según la pregunta PICO establecida.

Por cada uno de los siguientes escenarios clínicos compatibles con riesgo de desarrollo de FAVD i.e., Trasplante Cardíaco, Corrección de Valvulopatías, Tromboendarterectomía y Cardiomiopatía isquémica con disfunción ventricular izquierda, se presenta la evidencia disponible en Guías de Práctica Clínica, Revisiones sistemáticas y Meta-análisis, Ensayos clínicos y Estudios observacionales.

**Guías Clínicas:** En la búsqueda realizada solo se identificó una Guía de manejo de pacientes en el Periodo Perioperatorio de Trasplante Cardíaco (Conzano MR. 2010). La guía y sus recomendaciones se explicarán en el grupo de pacientes con Trasplante cardíaco. Las otras guías identificadas se referían al manejo de Hipertensión Pulmonar crónico, no se evidenció recomendaciones para el manejo de HTP en el periodo perioperatorio de una cirugía cardíaca.

**Revisiones Sistemáticas:** En la búsqueda realizada no se identificaron revisiones sistemáticas que se refieran al uso de iloprost para el manejo de Hipertensión Arterial Pulmonar en el periodo perioperatorio en pacientes adultos con riesgo o que desarrollan Falla Aguda de Ventrículo Derecho.

**Ensayos Clínicos:** En la búsqueda realizada se identificaron EC abiertos y aleatorizados cuya intervención era el uso de iloprost.

**Estudios observacionales:** en la búsqueda realizada se identificó principalmente reportes de series de casos (6) y estudios tipo cohorte, siendo estos últimos comparados principalmente con nitroglicerina y solución salina como control negativo.

### A. ESCENARIO 1: TRASPLANTE CARDIACO

#### 1. Guía para el manejo de trasplante cardíaco. Sociedad Internacional de Trasplante de Cardíaco y Pulmonar. Conzano 2010<sup>8</sup>.

Recomendaciones para el manejo médico de la Disfunción Ventricular Derecha e Hipertensión Arterial Pulmonar luego del Trasplante Cardíaco son:

Clase I: (Recomendación basada en evidencia o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo)

- (1) Agentes inotrópicos pueden ser usados para aumentar la función del ventrículo derecho, estos incluyen: isoproterenol, milrinona, enoximona, dobutamina y adrenalina. Nivel de evidencia C (basado en consenso de expertos y estudios clínicos contralados no aleatorizados).

<sup>8</sup> Conzano MR. SPECIAL FEATURE The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2010;29:914-956

Clase IIa: (Evidencia conflictiva de opinión sobre la utilidad/eficacia, siendo la evidencia IIa la que está a favor de su utilidad/eficacia)

- (1) Vasodilatadores sistémicos con propiedades vasodilatadoras pulmonares que incluyen nitroglicerina y nitroprusiato de sodio puede ser usados en ausencia de hipotensión sistémica. Nivel de evidencia C (basado en consenso de expertos y estudios clínicos controlados no aleatorizados).
- (2) Vasodilatadores pulmonares selectivos que pueden ser usados en el manejo perioperatorio de disfunción del ventrículo derecho (VD) incluyen: prostaglandinas (E1: alprostadil o I2: epoprostenol o prostaciclina o iloprost inhalatorio), óxido nítrico inhalatorio o sildenafil. Nivel de evidencia C (basado en consenso de expertos y estudios clínicos controlados no aleatorizados).

2. **Braun S., et al 2007<sup>9</sup>**. Estudio de cohorte con el objetivo de evaluar iloprost inhalatorio en el seguimiento de pacientes con hipertensión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva candidatos a ser trasplantados del corazón, comparando los efectos hemodinámicos de iloprost respecto a oxígeno y nitroglicerina sublingual. Los criterios de inclusión fueron candidatos potenciales a trasplante cardíaco con falla de corazón izquierdo NYHA III o IV, FEV1 $\leq$ 25%, pico espiroergometría VO<sub>2</sub> $\leq$ 14ml/kg/min con PAPm $>$ 25mmHg y GTP $>$ 12mmHg y/o RVP $>$ 250dyn.s.cm<sup>-5</sup>, los cuales son predictores que incrementan el riesgo de morbilidad-mortalidad en pacientes candidatos a trasplante. Los criterios de exclusión fueron falla de corazón izquierda valvular y otras causas, HTP de otras causas y pacientes menores de 18 años. Los parámetros evaluados fueron IC, RVP, RVS, PVC, P<sup>o</sup>auricular derecha, P<sup>o</sup>ventricular derecha sistólica y diastólica, presión arterial pulmonar sistólica y diastólica, PAPm, IRVP, PCP, GC, VS, PAm, IRVS, SatO<sub>2</sub> y Sat venosa de O<sub>2</sub>. Las medidas basales se determinaron para establecer valores iniciales de los parámetros medidos, las segundas medidas se establecieron 10 minutos después de administración de O<sub>2</sub> en flujo de 6l/min y 0.8mg de nitroglicerina sublingual y las terceras medidas se llevaron a cabo luego de una hora y media y tras la administración de 10 $\mu$ g de iloprost por 6-8 minutos. Los resultados demuestran disminución de GTP en ambos grupos (O<sub>2</sub>/nitroglicerina 13 $\pm$ 5 e iloprost 10 $\pm$ 3) respecto al nivel basal 16 $\pm$ 5 con p $<$ 0.005 y p $<$ 0.05 entre ambos grupos a favor de iloprost; además de disminución de RVP en ambos grupos (O<sub>2</sub>/nitroglicerina 270 $\pm$ 102 e iloprost 209 $\pm$ 54) respecto al valor basal 344 $\pm$ 98 con p $<$ 0.005 y p $<$ 0.005 entre ambos grupos a favor de iloprost; además los parámetros de PAPm, RVS, VS, IC y SatO<sub>2</sub> mejoraron sus valores respecto a los valores de O<sub>2</sub>/nitroglicerina p $<$ 0.005. Los pacientes fueron catalogados como respondedores y aptos para trasplante si lograban valores de GTP $\leq$ 12mmHg o RVP $\leq$ 250dyn.s.cm<sup>-5</sup>, por ello en el grupo de iloprost se logró 78% de respondedores y 9% de no respondedores versus 48% de respondedores y 35% de no respondedores en pacientes con O<sub>2</sub>/nitroglicerina. Este estudio demuestra que iloprost disminuye GTP y RVP en pacientes con disfunción severa izquierda e HTP siendo un método

<sup>9</sup> Braun S., et al. Evaluation of pulmonary vascular response to inhaled iloprost in heart transplant candidates with pulmonary venous hypertension. International Journal of Cardiology 115 (2007) 67-72.

efectivo a ser considerado para disminuir la reactividad vascular pulmonar antes de trasplante cardiaco con mayor ventaja que O<sub>2</sub>/nitroglicerina. En este estudio no se midieron los desenlaces clínicos primarios de interés de nuestra pregunta PICO, sin embargo los desenlaces clínicos secundarios evaluados fueron RVP e IC, los cuales tuvieron una mejor respuesta luego del uso de iloprost.

3. **Theodoraki K., et al 2006.**<sup>10</sup> Revisión de serie de casos de 8 pacientes para evaluar la eficacia de iloprost en pacientes post trasplante cardiaco que presentaron disfunción de ventrículo derecho (disfunción biventricular severa con FE 15-20% y presión pulmonar elevada). Los parámetros medidos fueron las variables hemodinámicas estándar y además se calculó GTP, RVP, RVS, RVP/RVS, PAPm, PAm, PAPm/PAm. Los pacientes inhalaron iloprost para tratar la hipertensión arterial pulmonar asociado a la disfunción del ventrículo derecho diagnosticado por ecocardiograma transesofágico durante el trasplante cardiaco. Se administró 20µg de iloprost diluido en 3ml de solución salina isotónica nebulizado por un periodo de 20 minutos adicionado al tratamiento inotrópico convencional (dobutamina). Los resultados mostraron que con la inhalación de iloprost se logró disminuir el gradiente transpulmonar (GTP) al final del periodo inhalatorio respecto al nivel basal (8.2mmHg +/- 1.6mmHg vs 11.2mmHg +/- 0.9mmHg, p<0.05). El promedio del cociente de la presión arterial pulmonar con la presión arterial sistémica (PAPm/PAm) disminuyó durante este periodo (0.24+/-0.07 vs. 0.44+/-0.09, p<0.05) y hubo una disminución estadísticamente significativa del cociente de la resistencia vascular pulmonar respecto a la resistencia vascular sistémica (RVP/RVS) (0.10+/-0.02 vs. 0.19+/-0.02, P<0.05). Los pacientes fueron operados sin eventualidades, siendo extubados entre 12 a 24 hrs luego de su ingreso a UCI. Con estos resultados los autores concluyeron que durante el procedimiento de trasplante cardiaco, los episodios de hipertensión pulmonar pueden ser tratados con la administración de iloprost inhalatorio sin eventos adversos reportados o impacto a nivel sistémico. Esta serie de casos no llegó a evaluar o mostrar resultados de los siguientes desenlaces clínicos primarios: logro de estabilidad hemodinámica, retiro de vasopresores y uso o traslape a vasodilatadores pulmonares posteriormente; pero si reportó que todos los pacientes lograron ser extubados luego de 12 a 24 horas de haber ingresado a UCI, siendo éste un desenlace clínico primario de nuestro interés al ser parte de nuestro componente de pregunta PICO. Por otro lado, de los desenlaces clínicos secundarios medidos que incluyen valores de RVP, se reportó éste si tuvo una reducción significativa (p<0.05), mientras que el cociente de resistencias (RVP/RVS) que pudo ser calculado a partir de estas variables no mostró resultado alguno y el IC se reportó que tuvo un aumento significativo (p<0.05). El estudio muestra que un resultado es estadísticamente significativo con un valor de p<0.05.



<sup>10</sup> Theodoraki K., et al. Inhaled iloprost in eight heart transplant recipients presenting with post-bypass acute right ventricular dysfunction. Acta Anaesthesiol Scand. 2006 Nov; 50(10):1213-7.

Este estudio recomienda el uso de iloprost como vasodilatador pulmonar selectivo para optimizar el nivel hemodinámico pulmonar y mantener la presión arterial sanguínea.

4. **Sablutzki A. et al. 2006**<sup>11</sup>. Estudio de serie de casos de 45 pacientes consecutivos candidatos a trasplante cardiaco por cardiomiopatía isquémica (n=19) y dilatada (n=26) cuyo objetivo de estudio fue verificar los resultados obtenido en un estudio previo (**Sablutzki A., et al. 2002**). En este estudio se evaluó el uso de iloprost (20µg en 3ml de solución salina al 0.9%) en los 45 pacientes a fin de medir sus variables hemodinámicas en la evaluación pre-quirúrgica. Los parámetros hemodinámicos evaluados fueron: PAm, PAS, PAD, FC, PAPm, PAPS, PAPD, PVC, presión capilar pulmonar (PCP), RVS, RVP, además se calculó el flujo cardiaco, índice cardiaco (IC), índice de RVP (IRVP), índice de RVS (IRVS), fracción de eyección ventricular derecha (FEVD). Los parámetros se midieron en el momento basal (antes de la inhalación), a los 5 minutos de la inhalación y a los 30 minutos de la inhalación. Los valores en los que se evidenció una disminución estadísticamente significativa (p<0.05) de la medida a los 30 min y/o 5 minutos respecto a la medida basal fueron: PAPm (26.1±10 vs 24.3±10 vs 28.7±10), IRVS (323±170 vs 327±222 vs 394±205), RVS (1180±417 vs 1172±380 vs 1283±396), IRVP (323±170 vs 327±222 vs 394±205), RVP (163±89 vs 167±118 vs 202±117), presión capilar pulmonar (14.9±7.5 vs 13.4±7.3 vs 16.6±7.7). Por otro lado, hubo incremento del IC de manera significativa a los 5 minutos y a los 30 minutos de la inhalación de iloprost respecto al valor basal (2.9±0.7 vs 3.0±0.8 vs 2.7±0.7) así como FEVD (40.2±8.9 vs 33.4±10.7 vs 33.1±10). Estos resultados son consistentes con la noción de que el iloprost es de beneficio para reducir la RVP y con ello prevenir la falla aguda del ventrículo derecho. Este estudio al ser en el periodo pre-quirúrgico solo permitió medir y comparar variables hemodinámicas pulmonares siendo de ellas la RVP, el IC y la RVS, variables de nuestros desenlaces clínicos secundarios que mejoraron de manera significativa según el reporte (p<0.05). Los desenlaces clínicos primarios de nuestra pregunta PICO no fueron evaluados por el diseño del estudio (pre-quirúrgico). Sin embargo los resultados obtenidos de los desenlaces secundarios sugieren una respuesta hemodinámica pulmonar a favor del uso de iloprost.

5. **Sablutzki A., et al. 2002**<sup>12</sup>. En este estudio de serie de casos se evaluó el uso de iloprost inhalatorio (50 µg diluido en 3ml de solución salina isotónica por 15 minutos) en 29 pacientes candidatos a trasplante cardiaco por cardiomiopatía dilatada o isquémica que tenían HAP secundaria. Las variables hemodinámicas evaluadas fueron PAm, FC, PAPm, PVC, presión capilar pulmonar, volumen sistólico, RVS, RVP, calculándose IC, GC, IRVS, IRVP, las que fueron medidas al momento basal (sin iloprost) y al final del periodo de evaluación (5 minutos luego de la culminación de inhalación de iloprost). Los resultados obtenidos fueron disminución de PAPm

<sup>11</sup> Sablutzki A. et al. Inhaled aerosolized iloprost in the evaluation of heart transplant candidates—experiences with 45 cases. *Journal of Clinical Anesthesia* (2006) 18, 108–113

<sup>12</sup> Sablutzki A., et al. 2002. Iloprost improves hemodynamics in patients with severe chronic cardiac failure and secondary pulmonary hypertension. *Can J Anesth* 2002, 49:10; pp 1076 – 1080.

(24.2±9.1 vs 28.9±9 mmHg, p<0.01) y RVP (174±89 vs 206±94, p<0.05) o IRVP (349±173 vs 416±183, p<0.01), además se evidenció mejoras de la función ventricular traducidas por aumento del IC (2.8±0.7 vs 2.4±0.6, p<0.05) y disminución de presión capilar pulmonar (12.8±7.1 vs 15.6±6.8, p<0.01). Ninguno de los pacientes presentó disminución de la RVS, PA sistémica y empeoramiento de la función cardíaca durante la inhalación de iloprost. Estos resultados mostraron un efecto beneficioso de iloprost en la vasculatura pulmonar al disminuir la PAPm y la RVP. Esta serie de casos no llegó a evaluar o mostrar resultados de los siguientes desenlaces clínicos primarios de nuestra pregunta PICO: retiro de vasopresores, uso o traslape a vasodilatadores pulmonares posteriormente y logro de extubación pero si reportó estabilidad hemodinámica a través de la PAm, el cual no mostró diferencia significativa respuesta al nivel basal (p=no significativo). Por otro lado, los desenlaces clínicos secundarios medidos que incluyen valores de RVP, el cual tuvo una reducción significativa (p<0.05), el cociente de resistencias (RVP/RVS) que pudo ser calculado de estas variables pero el estudio no mostró resultado de este y el IC que tuvo un aumento significativo (p<0.05), muestran resultados a favor del uso de iloprost. El estudio muestra que un resultado es estadísticamente significativo con un valor de p<0.05 o <0.01, no muestra valores exactos. Los resultados de estos desenlaces así como de otras variables medidas en el estudio muestra que el iloprost inhalatorio mejora efectivamente los niveles hemodinámicos pulmonares en los 29 pacientes con FAVD.

## B. ESCENARIO 2: CIRUGÍA DE CORRECCIÓN DE VALVULOPATÍAS:

1. **Rex S. et al 2007<sup>13</sup>**. Estudio aleatorizado, prospectivo y controlado con nitroglicerina realizado en 20 pacientes, 10 pacientes fueron aleatorizados al grupo de iloprost (25µg por 10min) y 10 pacientes al grupo de nitroglicerina IV (0.5µg/kg/min), todos los cuales iban ser sometidos a una reparación de válvula mitral (insuficiencia grado 3+/4+), y que cursaban con IC-NYHA III y HAP secundaria. Los criterios de exclusión fueron: cirugía de emergencia, fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica tratada con terapia anticoagulante, disfunción severa renal o hepática, coagulopatía y trombocitopatías. El monitoreo hemodinámico se realizó a través de FC, PAm, PAPm, PVC de manera continua y principalmente en 4 tiempos (T1: basal, T2: luego de la esternotomía, T3: 15 minutos luego del retiro del bypass y T4: al cerrar el esternón – final de cirugía); además del cálculo de IC, índice de volumen sistólico (IVS) y FEVD. En ambos grupos la terapia cardiovascular se instauró antes y después del retiro del bypass con el fin de conseguir una estabilidad hemodinámica, el cual es caracterizado por: IC > 2.5l/min/m<sup>2</sup>, PAm > 60mmHg y SatO<sub>2</sub> > 70%. Los resultados encontrados fueron: aumento significativo del índice cardíaco en la medición en el momento T3 vs T1 en ambos grupos, aumento de la

<sup>13</sup> Rex S., et al. Inhaled iloprost to control pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve surgery: a prospective, randomized-controlled trial. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 65–72.

SatO<sub>2</sub> en el grupo de iloprost en el momento T3 vs T1 y respecto al grupo en nitroglicerina; disminución del IRVS en T3 y T4 respecto a T1 en ambos grupos. Además, en el grupo de iloprost respecto al grupo de nitroglicerina hubo disminución significativa en el momento T3 vs T1 en PAPm, presión capilar pulmonar, aumento en el índice de volumen sistólico y disminución del gradiente transpulmonar respecto al grupo de control. La vasodilatación pulmonar selectiva resulta en una reducción significativa ( $p < 0.05$ ) caracterizado por la disminución del gradiente transpulmonar y del índice de resistencia vascular pulmonar en el grupo de iloprost respecto al valor basal. Estos resultados mostraron ventaja del uso de iloprost respecto al uso de nitroglicerina en el manejo de FAVD durante el periodo perioperatorio. Las limitaciones del estudio fueron el tamaño limitado de la población lo que disminuyó el poder del estudio en traducir los desenlaces clínicos de morbi-mortalidad y falla en el retiro del bypass cardiaco en periodo perioperatorio. Además, los valores hemodinámicos (FC, IC, IRVS) de iloprost no fueron diferentes al del grupo que usó nitroglicerina lo cual brinda cierta información de seguridad de iloprost en este grupo de pacientes de alto riesgo. Este estudio controlado buscó asegurar previo a la cirugía la estabilidad hemodinámica a través del uso de otros vasopresores sistémicos (epinefrina, norepinefrina) cuando había disminución de RVS ( $< 1500$  dynes/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup> a pesar de reemplazo de fluidos. Los desenlaces clínicos primarios, excepto la estabilidad hemodinámica, no fueron reportados en este estudio y los desenlaces clínicos secundarios no fueron reportados directamente, pero se reportó valores hemodinámicos pulmonares como disminución significativa de la PAPm ( $p < 0.05$ ), aumento significativo del IC y disminución significativa del índice de resistencia vascular sistémica respecto al valor basal, lo que sugiere una respuesta favorable al iloprost respecto al valor basal, sin embargo respecto al uso de nitroglicerina solo se indica mejora significativa ( $p < 0.05$ ) de la saturación de oxígeno y del cociente de índices de resistencias (IRVP/IRVS). Los resultados de este estudio sugieren que no hay inferioridad de respuesta intraoperatoria hemodinámica de Iloprost respecto a nitroglicerina aunque este resultado puede deberse a un insuficiente poder estadístico producto del reducido tamaño de la muestra.

2. **Yurtseven N., et al. 2006<sup>14</sup>.** Este estudio tuvo el objetivo de comparar los efectos hemodinámicos de nitroglicerina inhalatoria e iloprost durante el periodo postoperatorio temprano en pacientes con Hipertensión Pulmonar durante la cirugía de reemplazo valvular mitral. Una población de 100 pacientes con HTP $>25$ mmHg fueron aleatorizados a recibir nitroglicerina inhalatoria ( $n=50$ ) o iloprost ( $n=50$ ) en el periodo post-operatorio. Los criterios de exclusión fueron: EPOC y FEVI $<40\%$ . Los parámetros hemodinámicos medidos fueron: FC, PAm, PAPm, PVC, PCP, además del cálculo de GC, RVP y RVS. Los parámetros se midieron de manera basal (T0) antes del tratamiento hasta que llegan a UCI, luego los pacientes del grupo 1 inhalaban nitroglicerina  $20\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  y el grupo 2 inhalaban iloprost  $2.5\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  y al

<sup>14</sup> Yurtseven N., et al. A comparison of the Acute Hemodynamic Effects of Inhaled Nitroglycerin and Iloprost in Patients with Pulmonary Hypertension Undergoing Mitral Valve Surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg Vol. 12, No. 5 (2006).

finalizar el tratamiento se evaluaron nuevamente los parámetros (T1). Los resultados mostraron disminución en T1 respecto a T0 en PAPm, RVP ( $p < 0.05$ ) en ambos grupos. En adición a la disminución significativa de RVP ( $289 \pm 136$  vs  $124 \pm 57$ ,  $p < 0.05$ ), PAPm ( $36 \pm 6$  vs  $19.5 \pm 4$  mmHg,  $p < 0.05$ ), iloprost incrementó el valor del GC ( $4.9 \pm 1.3$  vs  $5.1 \pm 0.9$ ,  $p < 0.05$ ) y el volumen sistólico ( $48 \pm 13$  vs  $56 \pm 13$ ,  $p < 0.05$ ) y disminuyó el valor de PVC ( $10 \pm 3$  vs  $8 \pm 3$  mmHg,  $p < 0.05$ ) respecto a nitroglicerina. En este estudio iloprost demostró ser un mejor vasodilatador pulmonar respecto a nitroglicerina inhalatoria al mejorar otros valores hemodinámicos como el índice cardiaco, flujo cardiaco y presión venosa central, sin embargo respecto a los desenlaces clínicos primarios de nuestra pregunta PICO, estos no fueron evaluados en este estudio así como los desenlaces clínicos secundarios excepto la RVP el cual disminuyó de manera significativa en ambos grupos siendo mayor la disminución de RVP en el grupo de iloprost respecto a nitroglicerina ( $p < 0.05$ ). En este estudio el iloprost inhalatorio fue bien tolerado, no se reportaron eventos adversos, con lo que este estudio sugiere que el iloprost ayuda a mantener hemodinámicos pulmonares complementarios a los desenlaces clínicos de nuestro interés en el tratamiento de pacientes con HTP luego del reemplazo valvular mitral.

3. **Langer F., et al. 2003<sup>15</sup>**. Reporte de serie de casos como experiencia inicial en el que se evaluó el uso de iloprost inhalatorio ( $16 \mu\text{g}$  nebulizado) en 10 pacientes con HTP secundaria a enfermedad valvular mitral cuando la HTP persistía luego de la culminación del bypass cardiovascular. El perfil hemodinámico se obtuvo antes y 15 minutos luego del inicio de la inhalación de iloprost. Los resultados mostraron disminución significativa de PAPm ( $31.6 \pm 6.6$  mmHg vs  $26.6 \pm 3.1$  mmHg,  $p = 0.01$ ) y RVP ( $394.3 \pm 128.1$  vs  $289.6$  vs  $94.6$ ,  $p = 0.002$ ). Los otros valores que no mostraron cambios fueron PAm, IC y RVS. Los resultados de este estudio mostraron que iloprost puede ser una alternativa terapéutica al óxido nítrico (conocido como única alternativa de tratamiento según se refiere en el estudio), al mejorar valores relacionados con la RVP y PAPm. Este reporte de serie de casos no evaluó los desenlaces clínicos primarios de interés de la pregunta PICO del interés de esta evaluación; sin embargo, de los desenlaces clínicos secundarios se evidenció disminución significativa de la RVP entre ambos tiempos ( $p < 0.002$ ), mientras que no presentó diferencia significativa del IC.

### C. ESCENARIO 3: TROMBOENDARTERECTOMÍA:

1. **Kramm T., et al. 2003<sup>16</sup>**. Se evaluó el uso de iloprost ( $33 \mu\text{g}$ ) en 10 pacientes con hipertensión pulmonar con tromboembolismo crónico (IC-NYHA III), antes y después de la realización de tromboendarterectomía pulmonar. Su uso se realizó

<sup>15</sup> Langer F., et al. Intraoperative inhalation of the long-acting prostacyclin analog iloprost for pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:874-5

<sup>16</sup> Kramm T., et al. Inhaled Iloprost in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Effects before and after Pulmonary Thromboendarterectomy. Ann Thorac Surg 2003;76:711-8

en T1: durante la instalación de la anestesia y antes de la incisión, T2: inmediatamente después de la cirugía y T3: al menos 12 hrs después de la cirugía pero antes del retiro de la ventilación mecánica. Previo al uso de iloprost se realizó inhalación con 2ml de solución salina por 15 minutos (no se especifica cuanto tiempo antes) el cual fue usado como control negativo intraindividual además de excluir algún impacto inspiratorio adicional ocasionado por el nebulizador. Las medidas hemodinámicas fueron obtenidas de manera continua previa a la cirugía y posterior a ella (2 horas). Las variables medidas fueron PAP, GC, presión capilar pulmonar, presión arterial parcial de oxígeno, presión parcial de dióxido de carbono, además del cálculo de IC, RVP, RVS, RVP/RVS. Los resultados obtenidos muestran aumento de IC de T2 y T3 vs T1 ( $p < 0.01$ ), disminución PAPm y de la RVP de T2 y T3 respecto a T1 ( $p < 0.01$ ). La inhalación de iloprost en el postoperatorio reduce la postcarga ventricular, reduciendo PAPm y RVP y mejorando el IC sin efectos sistémicos. Esto puede contribuir mejorar los resultados tempranos postquirúrgicos. Este estudio no evaluó los desenlaces clínicos primarios referidos en la pregunta PICO de la presente evaluación. Sin embargo, evaluó los desenlaces clínicos secundarios como RVP, el cual mostró disminución significativa en T2 ( $321 \pm 152$  vs  $358 \pm 364$  dyn.s.cm<sup>-5</sup>) y T3 ( $245 \pm 226$  vs  $316 \pm 216$  dyn.s.cm<sup>-5</sup>) de iloprost respecto a la solución salina ( $p < 0.01$ ), además del IC, el cual mostró aumento luego del uso de iloprost en T2 ( $p = 0.004$ ) y T3 ( $0.006$ ) significativo respecto a su control con solución salina. Este estudio sugiere que el uso de iloprost logra una respuesta hemodinámica selectiva pulmonar en el grupo post operado de endarterectomía.

#### D. ESCENARIO 4: CIRUGÍAS POR CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

1. **Sung K., et al 2013.**<sup>17</sup> Se evaluó la seguridad y eficacia de iloprost en 45 pacientes con diagnóstico de hipertensión secundaria a defecto congénito cardiaco sometidos a tratamiento quirúrgico. Se realizó una revisión retrospectiva (operados entre marzo 2006 a diciembre 2011) del manejo medico de estos pacientes dividiéndolos en dos grupos: 28 pacientes fueron tratados con iloprost en el periodo perioperatorio y 17 fueron tratados sin iloprost. Los valores comparados fueron variables hemodinámicas y péptido B natriurético. Antes de la cirugía se evaluó SatO<sub>2</sub>, presión ventricular sistólica derecha, gradiente de presión transpulmonar por medio de ecocardiografía. Después de la cirugía todos los pacientes recibieron soporte con inotropos cardiacos (milrinona 0.375 – 0.5 ug/kg/h y/o dopamina 5-10ug/kg/h) y soporte ventilatorio sin sedación. El péptido natriurético se midió durante la cirugía y luego en los días post-operatorios 0, 1 y 7. Los resultados mostraron en el grupo de iloprost un promedio corto de uso de ventilación mecánica ( $10.1 \text{hrs} \pm 12.5 \text{hrs}$  vs  $41.1 \text{hrs} \pm 46.1 \text{hrs}$ ,  $p = 0.018$ ), de estadía en UCI ( $39.4 \text{hrs} \pm 26.4 \text{hrs}$  vs  $90.3 \text{hrs} \pm 60.8 \text{hrs}$ ,  $p = 0.005$ ), y uso de tubo torácico ( $63.9 \text{hrs} \pm 22.7 \text{hrs}$  vs  $89.3 \text{hrs} \pm 42.8 \text{hrs}$ ,  $p = 0.039$ ) respecto al grupo control. Las complicaciones reportadas

<sup>17</sup> Sung K., et al. The Effects of Perioperative Inhaled Iloprost on Pulmonary Hypertension with Congenital Heart Disease. *Cardiology* 2013;126:224-229

en pacientes tratados con iloprost fueron cefalea en 6 pacientes y náuseas con vómitos en 4 pacientes. No se reportaron otras complicaciones. Iloprost inhalatorio en el periodo perioperatorio resultó seguro y efectivo mejorando la saturación de oxígeno y logrando una recuperación temprana post-operatoria. Como se ha presentado, en este estudio se reportó que la duración del uso de ventilación mecánica, el cual es uno de los desenlaces clínicos primarios de interés de la pregunta PICO de esta evaluación, fue más corta en el grupo de iloprost comparado con el grupo control, sin embargo no se evaluaron desenlaces clínicos secundarios de interés en la pregunta PICO que guía la presente evaluación. Se evaluaron otras variables que demuestran el perfil hemodinámico pulmonar de los pacientes. Así, este estudio retrospectivo sugiere que el uso de iloprost en el periodo perioperatorio es seguro y efectivo mejorando la saturación de oxígeno y la recuperación temprana en el tiempo postoperatorio.

## E. ESCENARIO 5: CIRUGÍAS POR CARDIOMIOPATÍA ISQUÉMICA CON DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

1. Theodoraki K., et al. 2002<sup>18</sup>. Ensayo clínico realizado en 12 pacientes con persistencia de HAP luego del retiro de bypass cardiaco, en quienes se usó iloprost al confirmar el incremento de la gradiente transpulmonar (>15mmHg) luego del retiro del bypass cardiaco acompañado de la confirmación ecocardiográfica de disfunción del ventrículo derecho. Los criterios de exclusión fueron historia de obstrucción severa de vía aérea así como fracción de eyección <30%. Las variables medidas para evaluación se obtuvieron del monitoreo hemodinámico a través del cateterismo de la arteria radial y pulmonar y del ecocardiograma trans-esofágico, además algunas medidas fueron calculadas para el análisis. Iloprost se administró vía nebulización a través de un aerosol diluyéndose con solución salina. Las variables hemodinámicas se midieron en el momento basal T0 (antes de la inhalación), 10 minutos luego de la inhalación (T1), al final del periodo de inhalación (T2) y 10 minutos luego del final del periodo de inhalación (T4). Los resultados muestran que posterior a la inhalación de iloprost, la vasodilatación selectiva pulmonar se demuestra a través de la reducción de la media de la presión arterial pulmonar (PAPm) al final del periodo de inhalación respecto al momento basal (T0: 40.45mmHg ± 11.24, T1: 29.27mmHg ± 8.45, T2: 25.4mmHg ± 7.28 y T3: 23.0mmHg ± 4.73, p<0.05), otras variables que redujeron su valor fueron: índice PAPm/PAm, RVP, índice RVP/RVS y gradiente transpulmonar (GTP) siendo esta disminución estadísticamente significativa (p<0.05). Luego de la inhalación de iloprost, se logró relajación vascular con disminución significativa de PAPm y RVP sin afectar los valores sistémicos (RVS y PAm) y sin eventos adversos reportados. Este estudio no reportó resultados de los desenlaces clínicos primarios evaluados en la pregunta PICO de interés, sin embargo, los valores de medidas

<sup>18</sup> Theodoraki k., et al. Inhaled iloprost controls pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass. Can J Anesth 2002; 49:9, 963-967.

hemodinámicas pulmonares como RVP aportan resultados favorables a favor de iloprost.

- 2. Winterhalter M., et al 2008<sup>19</sup>.** El objetivo de este ensayo clínico es comparar la eficacia de iloprost inhalatorio y óxido nítrico (NO) en la reducción de HTP durante la cirugía cardíaca inmediatamente luego del retiro del bypass cardiopulmonar. Este estudio aleatorizado se dio en 46 pacientes con HTP en el periodo de reposo preoperatorio, luego de la inducción anestésica y al final del bypass cardiopulmonar (PAPm>26mmHg). Las variables medidas fueron FC, PAm, PVC, PAPm, PCP, RVP, Parterial izquierda, GC, SatO<sub>2</sub> y PaO<sub>2</sub>. Ambas sustancias lograron reducción de PAPm y RVP e incremento del IC luego de 30 minutos de la administración de iloprost (p<0.0001). Algunas veces la comparación directa causa disminución significativa de RVP (P=0.013) y PAPm (p=0.0006) e incremento significativo de gasto cardíaco (p=0.002) e aquellos que inhalaron iloprost respecto a NO. Este estudio no reportó valores de los desenlaces clínicos primarios incluidos en la pregunta PICO de la presente evaluación. Sin embargo, respecto a los desenlaces clínicos secundarios, se reportó resultado favorable a favor de iloprost respecto a NO en RVP además de otras variables hemodinámicas importantes pero no consideradas en los desenlaces de la pregunta PICO de interés en esta evaluación pero que se aproximan a la evaluación del nivel hemodinámico cardiopulmonar.



## F. ESCENARIO 6: IMPLANTE DE DISPOSITIVOS DE ASISTENCIA VENTRICULAR IZQUIERDA.

En la actualidad existe evidencia con uso de Óxido Nitroso.



<sup>19</sup> Winterhalter M., et al. Comparison of Inhaled Iloprost and Nitric Oxide in Patients with Pulmonary Hypertension during weaning from Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Trial. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol 22, No 3 (June), 2008: pp 406-413.

## V. DISCUSIÓN

La evidencia científica respecto al uso de iloprost como medicamento para prevenir el riesgo de falla cardiaca derecha de pacientes sometidos a cirugía cardiaca con diagnóstico de hipertensión pulmonar es limitada, estando basado en ensayos clínicos abiertos, de pequeño tamaño muestral, y en estudios de series de casos o estudios de cohorte comparativos, con tamaño de muestra reducida.

Además, la mayoría de los estudios no evalúan los desenlaces clínicos primarios estipulados en la pregunta PICO de la presente evaluación. Solo un estudio evaluó uno de los desenlaces incluidos en dicha pregunta, que es el retiro de ventilación mecánica (**Sung K., et al 2013**), encontrando evidencia observacional que el iloprost estuvo asociado a un menor tiempo de uso de ella. El resto de estudios midieron solo desenlaces clínicos secundarios incluidos en la pregunta PICO de la presente evaluación. Sin embargo, todos los estudios midieron valores hemodinámicos estándar, de los cuales la RVP es el desenlace clínico secundario más usado para medir la respuesta de hemodinámica luego de usar iloprost. Otros desenlaces identificados con respuesta favorable a iloprost es IC, mientras que los otros desenlaces pueden ser calculados de las variables hemodinámicas que se miden de manera estándar durante el periodo perioperatorio. Sin embargo, no se reportan resultados específicos de las variables de interés (compliance pulmonar y RVP/RVS). Futuros estudios de epidemiología clínica son necesarios para establecer el efecto del iloprost en estas variables clínicas.

Respecto a los escenarios clínicos de interés, en cirugías de patologías cardiacas congénitas, la evidencia publicada se basa en población pediátrica principalmente (neonatos o menores de 1 año), dado el diagnóstico y tratamiento oportuno que existe en otros sistemas de salud. En el Perú, existen limitaciones multifactoriales que conlleva a que exista una creciente población adulta con persistencia de patología cardiaca congénita no corregida. Todo esto explica que en el INCOR, en el Departamento de Cirugía Cardiaca de Adultos, se venga teniendo una afluencia de personas de 14 años o más que necesitan cirugía cardiaca por defectos congénitos, razón por la que la presente evaluación fundamenta el uso de este medicamento en este grupo etario.

La evaluación realizada de los otros escenarios clínicos, han sido en su mayoría reportes de series de casos excepto el escenario de cirugía valvular en el que los estudios encontrados evaluaron iloprost comparado con nitroglicerina (EV e inhalatorio) existiendo una respuesta favorable con ambos medicamentos, pero con mejor respuesta tras el uso de iloprost sobretodo en la variable de RVP. Este resultado se podría considerar importante teniendo en cuenta que en el petitorio farmacológico de Essalud existe nitroglicerina EV y en parche para manejo por el Departamento de Cardiología. Sin embargo, el efecto a nivel sistémico que tiene la nitroglicerina, incluyendo hipotensión arterial sistémica, puede significar en el contexto de una cirugía

cardiaca una complejidad adicional al necesitar de manejo médico con uso adicional de recursos (por ejemplo, uso de otros medicamentos, prolongación de tiempo de intubación); lo que hace que los vasodilatadores pulmonares específicos que tienen limitado efecto sistémico, como el iloprost, sea el manejo de preferencia.



## VI. CONCLUSIONES

- El iloprost inhalado es un vasodilatador con acción local pulmonar que ha mostrado tener un efecto beneficioso en la prevención y manejo de la hipertensión pulmonar en el momento perioperatorio de la cirugía cardiaca. Sin embargo, la evidencia científica que respalda este beneficio del iloprost es limitada al provenir de estudios observacionales y ensayos clínicos con limitaciones metodológicas que no permiten reducir el riesgo de sesgos con potencial impacto en los hallazgos de dichos estudios.
- Actualmente, en el mercado peruano no existen alternativas con efecto vasodilatador localizado que puedan ser administrados de manera inhalatoria en el contexto perioperatorio de una cirugía cardiaca. El óxido nítrico, que sería la alternativa al iloprost, no cuenta con registro sanitario en el país.
- Existen medicamentos vasodilatadores endovenosos que pueden tener efecto a nivel pulmonar para manejar la hipertensión pulmonar aguda pero que no son específicos para el nivel pulmonar, sino de acción sistémica. Así, estas alternativas terapéuticas, como la nitroglicerina EV, al generar cambios en la presión arterial sistémica añade una complejidad más al manejo ya delicado que significa una cirugía cardiaca. Ello lleva a los especialistas a proponer el uso del iloprost inhalado, de efecto con mayor especificidad al nivel pulmonar, para ser la alternativa para el manejo y prevención de la hipertensión pulmonar aguda en el contexto perioperatorio de la cirugía cardiaca.
- Así, se aprueba el uso del iloprost para ser utilizado para el manejo de la hipertensión pulmonar aguda en pacientes que desarrollan o están riesgo de desarrollar falla del ventrículo derecho aguda en el contexto perioperatorio o post-operatorio inmediato de una cirugía cardiaca, según las condiciones especificadas en el Anexo 1.
- Dado que la evidencia que respalda este uso del iloprost es aún limitada, se recomienda la realización de estudios de epidemiología clínica que sistematice la información clínica que se genere de la experiencia del uso de este medicamento bajo el contexto del presente Dictamen Preliminar en ESSALUD. Esta información será tomada en cuenta en la re-evaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



## VII. RECOMENDACIONES

Luego de usado el medicamento se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, tres informes con el Anexo 07 de la Directiva 002-IETSI-ESSALUD. El primer informe debe ser remitido dentro de las 2 semanas de haber sido utilizado el medicamento, el segundo informe de seguimiento a las 06 semanas, y el tercer informe de seguimiento será emitido a las 12 semanas.

Cada informe debe contener principalmente y de manera sistemática la siguiente información:

### Desenlaces Clínicos Primarios:

- Indicadores de estabilización hemodinámica: PAm (mmHg), diuresis (ml/Kg/hora) y uso de dobutamina (mg/Kg/hora). Estos valores deberán medirse dentro de las 24 horas de ocurrida la cirugía además deberán monitorearse y registrarse cada 24 horas.
- Extubación: el cual será registrado como logrado o no logrado en el periodo de 1 semana de ocurrida la cirugía. En caso de haberse logrado la extubación se registrará el tiempo transcurrido desde el inicio de la intubación hasta el momento de la extubación.
- Retiro de vasopresores: el cual será registrado desde el inicio de su uso en la cirugía hasta el retiro de los mismos. (tiempo: minutos – horas)
- Traslape exitoso a vasodilatadores pulmonares orales, el cual será registrado como logrado o no logrado y en caso de lograrse, se medirá el tiempo desde el inicio de uso de iloprost hasta el traslape a vasodilatadores orales (tiempo: minutos, horas o días).

### Desenlaces Clínicos Secundarios: Seguimiento de Parámetros Hemodinámicos

- Resistencia vascular pulmonar
- Compliance pulmonar (Volumen Sistólico / (PAPsistólica. – PAPdiastólica)
- Cociente de resistencia (RVP/RVS)
- Índice cardiaco

Estos parámetros hemodinámicos deberán ser medidos en un momento basal (previo o posterior al uso de anestesia) y deberán registrarse posterior al uso de iloprost por 24 hrs.



## VIII. ABREVIATURAS

EA	Evento Adverso
EAs	Eventos Adversos serios
FC	Frecuencia Cardíaca
FE	Fracción de eyección
FEVD	Fracción de eyección del ventrículo derecho
FaVD	Falla de Ventrículo Derecho
GC	Gasto cardíaco
GTP	Gradiente Transpulmonar
HTP	Hipertensión Pulmonar
HAP	Hipertensión Arterial Pulmonar
IC	Índice cardíaco
IRVP	Índice de Resistencia Vascular Pulmonar
IRVS	Índice de Resistencia Vascular Sistémica
NO	Óxido nítrico
PA	Presión Arterial
PAm	Presión Arterial media
PAP	Presión Arterial Pulmonar
PAPm	Presión Arterial Pulmonar media
PCP	Presión capilar pulmonar
RVP	Resistencia Vascular Pulmonar
RVS	Resistencia Vascular Sistémica
SC	Serie de Casos
VM	Válvula mitral
VT	Válvula tricúspide



## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davila-Roman VG., et al. Right ventricular dysfunction in low output syndrome after cardiac operations: assessment by transesophageal echocardiography. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1081-6
2. Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, et al. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988;7: 331-6.
3. Simonneau G. et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:S34
4. Rossaint R., et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1993; 328: 399-405.
5. Weinberger B., et al. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol Sci.* 2001;59(1):5
6. Narula P. Synergistic cytotoxicity from nitric oxide and hyperoxia in cultured lung cells. *Am J Physiol.* 1998;274(3 Pt 1):L411.
7. FDA. Drug Information: Ventavis® (iloprost) Inhalation Solution. NDA 21-779/S-008
8. Constanzo MR. SPECIAL FEATURE The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:914-956
9. Braun S., et al. Evaluation of pulmonary vascular response to inhaled iloprost in heart transplant candidates with pulmonary venous hypertension. *International Journal of Cardiology* 115 (2007) 67-72.
10. Theodoraki K., et al. Inhaled iloprost in eight heart transplant recipients presenting with post-bypass acute right ventricular dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006 Nov; 50(10):1213-7.
11. Sablotzki A. et al. Inhaled aerosolized iloprost in the evaluation of heart transplant candidates—experiences with 45 cases. *Journal of Clinical Anesthesia* (2006) 18, 108-113
12. Sablotzki A., et al. 2002. Iloprost improves hemodynamics in patients with severe chronic cardiac failure and secondary pulmonary hypertension. *Can J Anesth* 2002, 49:10; pp 1076 – 1080.
13. Rex S., et al. Inhaled iloprost to control pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve surgery: a prospective, randomized-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 65-72.
14. Yurtseven N., et al. A comparison of the Acute Hemodynamic Effects of Inhaled Nitroglycerin and Iloprost in Patients with Pulmonary Hypertension Undergoing Mitral Valve Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* Vol. 12, No. 5 (2006).
15. Langer F., et al. Intraoperative inhalation of the long-acting prostacyclin analog iloprost for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:874-5
16. Kramm T., et al. Inhaled Iloprost in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Effects before and after Pulmonary Thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2003;76:711-8



17. Sung K., et al. The Effects of Perioperative Inhaled Iloprost on Pulmonary Hypertension with Congenital Heart Disease. *Cardiology* 2013;126:224–229
18. Theodoraki k., et al. Inhaled iloprost controls pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass. *Can J Anesth* 2002; 49:9, 963-967.
19. Winterhalter M., et al. Comparison of Inhaled Iloprost and Nitric Oxide in Patients with Pulmonary Hypertension during weaning from Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 22, No 3 (June), 2008: pp 406-413.
20. Chen J., et al. reevaluating the significance of Pulmonary Hypertension before cardiac transplantation: Determination of optimal thresholds and quantification of the effect of Reversibility on Perioperative Mortality. *The Journal of Thoracic and cardiovascular Surgery* 1997;114:627-34
21. Santos-Martínez LE., et al. Iloprost inhalado, un vasodilatador pulmonar selectivo. Evidencia clínica de su uso en Hipertensión pulmonar del perioperatorio de cirugía cardiovascular. *Arch Cardiol Mex.* 2015;85(2):136-144.



## X. ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el iloprost inhalatorio, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al comité farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

<b>Diagnóstico/condición de salud</b>	<i>Presencia o riesgo de falla aguda de ventrículo derecho en el periodo perioperatorio de cirugía cardiaca o trasplante cardiaco.</i>
<b>Grupo Etario</b>	<i>14 años o más</i>
<b>Condición clínica del paciente</b>	<i>Presión arterial pulmonar media &gt; 25mmHg Resistencia Vascular Pulmonar &gt; 3 U Wood</i>
<b>Presentar los resultados de los siguientes exámenes</b>	<i>Cateterismo cardiaco Ecocardiograma</i>



**TABLA DE EVIDENCIA (Incluye solo estudios primarios)**

N°	Apellido del autor /Año	Objetivos	Variables Medidas	Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión	Diseño / Fase	comparador	Tamaño de Población	Conclusiones / Resultados
1	Braun S. / 2007	<p>Evaluar iloprost inhalatorio en el seguimiento de pacientes con HTP en trasplantados.</p>	<p>IC, RVP, RVS, PVC, P<sup>a</sup>auricular derecha, P<sup>a</sup>ventricular derecha sistólica y diastólica, presión arterial pulmonar sistólica y diastólica, PAPm, IRVP, PCP, GC, VS, PA<sub>m</sub>, IRVS, SatO<sub>2</sub> y Sat venosa de O<sub>2</sub>. Las medidas basales se determinaron para establecer valores iniciales, las 2das medidas se estableció luego de 10 minutos de usar O<sub>2</sub> (6l/min) y 0.8mg de nitroglicerina y 3eras medidas fue luego de hora y media de la 2da administración y tras las administración de 6-8µg de iloprost por 6-8 minutos</p>	<p>candidatos potenciales a trasplante cardiaco con falla de corazón izquierdo NYHA III o IV, FEVI≤25%, pico espiroergometría VO<sub>2</sub>≤14ml/kg/min con PAPm&gt;25mmHg y GTP&gt;12mmHg y/o RVP&gt;250dyn.s.cm<sup>-5</sup></p>	<p>falla de corazón izquierda valvular y otras causas, HTP de otras causas y pacientes menores de 18 años</p>				<p>Disminución de GTP en ambos grupos (O<sub>2</sub>/nitroglicerina 13±5 e iloprost 10±3) respecto al nivel basal 16±5 con p&lt;0.005 y p&lt;0.05 entre ambos grupos a favor de iloprost; los parámetros de PAPm, RVS, VS, IC y SatO<sub>2</sub> mejoraron sus valores respecto a los valores de O<sub>2</sub>/nitroglicerina p&lt;0.005disminución de RVP en ambos grupos (O<sub>2</sub>/nitroglicerina 270±102 e iloprost 209±54) respecto al valor basal 344±98 con p&lt;0.005 y p&lt;0.005 entre ambos grupos a favor de iloprost. Pacientes fueron catalogados como respondedores y aptos para trasplante si lograban valores de GTP≤12mmHg o RVP≤250dyn.s.cm<sup>-5</sup>, por ello en el grupo de iloprost se logró 78% de respondedores y 9% de no respondedores versus 48% de respondedores y 35% de no respondedores en pacientes con O<sub>2</sub>/nitroglicerina.</p>



2	Theodoraki K. / 2006	evaluar la eficacia de iloprost en pacientes con HAP y FVD durante trasplante cardiaco	variables hemodinámicas estandar y cálculo de GTP, RVP/RVS, PAPm/Pam medidas inmediatamente antes de la inhalación de iloprost (T0), 10 minutos luego (T1), 20 minutos luego de la inhalación primaria (T2) y al final del procedimiento quirúrgico (T3) y durante su estadía en UCI (T4). La evaluación ecocardiográfica se realizó en T0 y T2.	FEVI 15 - 20%, HAP, falla biventricular severa. Además para recibir iloprost: Incremento de PAPm, GTP>10mmHg, RVP y confirmación por ecocardiografía de FVD (8 pacientes).				14 pacientes	Disminución de RVP y GTP, aumento del IC, IVS y SatO2. En el examen de ecocardio en T2 muestra incremento del movimiento de la pared del VD, del % área de cambio del VD
3	Sablitzki A. / 2006	verificar los resultados de una investigación previa con un mejor equipo de inhalación	PAS, PAD, PAPm, FC, PAPS, PAPP, PAPm, PVC, PcapPulm, RVS y RVP. Flujo cardiaco, IC, IRVP, IRVS, FEVD, volumen sanguíneo intratorácico y líquido extrapulmonar		prospectivo, no aleatorizado		45 pacientes, cardiomiopatía isquémica=19 y cardiomiopatía dilatada N= 26	Disminución de RVS, PAPm, PCWP, RVP e IRVP. Aumento del IC y FEVD.	
4	Sablitzki A. / 2002	efectos de iloprost inhalatorio a nivel hemodinámico sistémico y pulmonar en pacientes con RVP candidatos a trasplante cardiaco	Pam, FC, PAPm, PVC, PCP, VS, RVS, RVP, GC, IC, IRVP, IRVS, IS y GTP. Las variables fueron medidas en un tiempo basal mientras respiraban O2	RVP elevada (206±94 dyn*sec*cm-5) por cateterismo cardiaco derecho.			29 pacientes candidatos a trasplante cardiaco con RVP elevada por cateterismo cardiaco	Disminución de PAPm (28.6±9 a 24.2±9.1, p<0.01), PCP (15.6±6.8 a 12.8±7.1, p<0.01), RVP (206.4±93.9 a 174.4±89.3, p<0.05) e IRVP (416.5±183 a 349.2±172.8, p<0.01). Aumento del IC (2.6±0.7 a 2.8±0.7, p<0.05) e índice sistólico (32.5±9.4, 35.4±9.8, p<0.01)	



5	Rex S. / 2007	evaluar la eficacia de iloprost en pacientes sometidos a cirugía cardiaca de válvula mitral	Variabls hemodinámicas estándar: FC, PAm, PAPm, PVC. Se calculó: IC, índice de volumen sistólico (IVS), FEVD, medidas antes de la cirugía (T1), luego de la esternotomía (T2), 15 minutos luego de descontinuar el bypass cardiaco (T3) y al final de la cirugía (T4).	Pacientes con insuficiencia de válvula mitral grado 3+/4+ programados para cirugía cardiaca con IC-NYHA III y PAP >25mmHg.	Cirugía de emergencia, fibrilación auricular, tratamiento de enfermedad tromboembólica con anticoagulantes, disfunción renal o hepática severa, coagulopatía y trombocitopatía.	Prospectivo, aleatorizado y controlado.  nitroglicerina IV 0.5ug/kg/min	20 pacientes	T3 vs T1 evidenció disminución de IRVP, gradiente de presión transpulmonar e incremento de FEVD, SatO2 del grupo de iloprost respecto al grupo control. Además dentro del grupo de iloprost se evidenció variabilidad entre T3 y T1, disminución de PAPm, presión capilar pulmonar, IRVS y aumento de IC, SatO2, índice de volumen sistólico.
6	Yurtseven N. / 2006	comparar los efectos hemodinámicos de nitroglicerina inhalatoria e iloprost durante el periodo postoperatorio temprano en pacientes con HTP durante la cirugía de reemplazo valvular mitral	FC, PAm, PAPm, PVC, PCP, además del calculo de GC, RVP y RVS. Los parámetros se midieron de manera basal (T0) antes del tratamiento hasta que llegan a UC, luego los pacientes del grupo 1 inhalaron nitroglicerina 20µg.kg <sup>-1</sup> y el grupo 2 inhalaron iloprost 2.5 µg.kg <sup>-1</sup> y al finalizar el tratamiento se evaluaron nuevamente los parámetros (T1)	HTP>25mmHg			100 pacientes (50 con iloprost y 50 con nitroglicerina inhalatoria)	Disminución en T1 respecto a T0 en PAPm, RVP (p<0.05) en ambos grupos. En adición a la disminución significativa de RVP (289±136 vs 124±57, p<0.05), PAPm (36±6 vs 19.5±4mmHg, p<0.05), iloprost incrementó el valor del GC (4.9 ±1.3 vs 5.1 ± 0.9, p<0.05) y el volumen sistólico (48±13 vs 56±13, p<0.05) y disminuyó el valor de PVC (10±3 vs 8±3 mmHg, p<0.05) respecto a nitroglicerina
7	Langer F. / 2003	Reporte de uso intraoperatorio de iloprost inhalatorio	PAPm, RVP	enfermedad valvular mitral con Hipertensión Pulmonar		serie de casos	10 pacientes	Disminución de PAPm (31.6±6.6 a 26.1±3.1mmHg, p<0.01). RVP disminuyó (394.3±128.1 a 298.6±94.6 dyne*s*cm <sup>-5</sup> , p=0.002)



8	Kramm T./2003	evaluar los efectos de iloprost inhalatorio en la hemodinámica sistémica y pulmonar y el intercambio gaseoso tras una endarterectomía	P a auricular derecha, PAP, GC, RVP, PCP, PO2, PCO2, IC, RVS, PaO2/FiO2, RVP/RVS. Variables medidas en T1: luego de la anestesiología antes de la incisión quirúrgica, T2: inmediatamente luego de su ingreso a UCI post cirugía, T3: al menos 12 hrs luego de la cirugía pero antes del retiro del VM.	pacientes con Hipertensión Pulmonar tromboembólico crónico (2003)		estudio observacional de etiqueta abierta	solución salina como control negativo intraindividual	10 pacientes	Resultados de iloprost respecto a la solución salina. En T1, mejoraron los valores de Pam y Presión auricular derecha (p<0.05), T2: mejoraron valores de IC, PAPm, Presión auricular derecha y RVP (p<0.01) y T3 se mantuvo la mejora de los valores de IC, PAP y RVP (p<0.01).
9	Sung KW. / 2013	eficacia y seguridad de iloprost inhalatorio en el tratamiento de HTP en pacientes con CC en periodo perioperatorio quirúrgico	parámetros perioperatorios clínicos y peptido B natriurético, tiempo de ventilación, tiempo de estadía en UCI, tiempo de uso de tubo torácico, tiempo de uso de inotrópicos		retrospectivo			45 pacientes (28 pacientes en grupo iloprost y 17 grupo control)	uso de VM fue menor en el grupo de iloprost (p=0.018), la estadía en UCI fue menor en el grupo de iloprost (p=0.005) así como el uso de tubo torácico (P=0.039)
10	Theodoraki K. / 2002	evaluar la eficacia de iloprost inhalatorio en pacientes con elevada RVP inmediatamente luego de la separación del bypass cardiaco	Variables hemodinámicas estándar, cálculo de gradiente de presión transpulmonar, shunt intrapulmonar. Variables medidas antes de la inhalación (T0), 10 minutos luego (T1), al final del periodo de inhalación (T2) y 10 minutos luego de la última inhalación (T3)	incremento de la gradiente transpulmonar (>15mmHg) luego de la discontinuación del bypass cardiaco	historia de obstrucción severa de vías aéreas, fracción de eyección menor al 30%	serie de casos		12 pacientes con persistencia de HAP luego de la discontinuación del bypass cardiaco	Reducción de RVP, IRVP, PAPm, PAPm/PAm, gradiente de presión transpulmonar. (p<0.05 de T3 respecto a T0)
11	Winterhalter M. / 2008	comparar la eficacia de iloprost inhalatorio y óxido nítrico en reducir la HTP	FC, Pam, PVC, PAPm, PCP y Presión auricular izquierda	PAP≥26mmHg en el periodo preoperatorio en descanso, luego de la inducción de la anestesia.	estudio aleatorizado y prospectivo	óxido nítrico	46 pacientes	Disminución en PAPm (p=0.0006), RVP (p=0.013) y aumento significativo de GC (p=0.002) 30 minutos luego de la administración.	

