



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANTAR A N° 042-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ILOPROST INHALADO MÁS
SILDENAFILO ORAL COMPARADO CON SILDENAFILO ORAL EN
PAQUETES GESTANTES CON HIPERTENSION ARTERIAL
PULMONAR DE CLASE FUNCIONAL III**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANTAR AS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANTAR AS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Octubre, 2019



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETS - ESSALUD
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETS - ESSALUD
3. Paula Alejandra Burda Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETS - ESSALUD
4. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETS - ESSALUD

REVISOR CLÍNICO

Marcos Lorenzo Pariona Javier – Médico Especialista en Cardiología, Hospital Nacional
Edgardo Rebagliatti Martins – ESSALUD

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor técnico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero o respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD

CITACIÓN

IETS- EsSalud. Eficacia y seguridad de iloprost inhalado más sildenafil oral comparado con sildenafil oral en pacientes gestantes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 042-SDEPFyOTS-DETS-IETS-2019. Lima, Perú, 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
IETS	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Meta-análisis
MeSH	Medical Subject Headings
NICE	Instituto Nacional de Salud y Calidad de Excelencia
NYHA	New York Heart Association
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RS	Revisión sistemáticas
OMS	Organización Mundial de la Salud

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	8
A ANTECEDENTES	8
B ASPECTOS GENERALES	9
C TECNOLOGÍA SAN TARI A DE INTERÉS ILOPROST	12
III. METODOLOGÍA	13
A ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
B TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	14
C CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	14
IV RESULTADOS	16
A SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
B DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	19
ii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES	21
V. DISCUSIÓN	24
VI. CONCLUSIONES	28
VII. RECOMENDACIONES	30
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
IX ANEXO	34
ANEXO N° 01: CONDICIONES DE USO	34
X MATERIAL SUPLEMENTARIO	35

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La hipertensión pulmonar abarca un grupo de enfermedades de rara presentación que se caracterizan por una elevación crónica de la resistencia vascular pulmonar. La prevalencia estimada de la hipertensión pulmonar es de alrededor de cinco casos por millón de habitantes, por lo cual, es considerada una enfermedad rara. Se recomienda de manera general que las mujeres con hipertensión pulmonar eviten quedar embarazadas ante el riesgo de complicaciones materno-fetales y alta mortalidad que presenta la enfermedad.
- En el Petitorio Farmacológico de EsSalud se dispone de sildenafil para el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar. No obstante, en pacientes gestantes con hipertensión pulmonar y con deterioro de la clase funcional III luego de recibir un tratamiento adecuado con sildenafil podrían requerir la combinación de este último con otros fármacos. Ilprost pertenece al grupo farmacológico de los análogos de la prostaciclina. Se administra por vía inhalatoria y actúa mediante la vasodilatación del lecho arterial pulmonar. Ha sido autorizado para su comercialización en los Estados Unidos por la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*); en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, *European Medicines Agency*); y por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión pulmonar primaria (HAP), clase funcional III (síntomas con una actividad mínima, pero asintomático en reposo) de la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA), para la mejora de síntomas y la capacidad para realizar ejercicio físico. Los datos de eficacia y seguridad de ilprost en mujeres embarazadas son limitados, por lo tanto, su uso en mujeres gestantes debe ponderar el riesgo/beneficio de su uso. Asimismo, se desconoce si ilprost o sus metabolitos pasan al leche materno.
- En tal sentido, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de ilprost inhalado más sildenafil oral comparado con sildenafil oral en pacientes gestantes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III.
- Se llevó a cabo una revisión de la literatura publicada a la fecha (incluyó alertas diarias de PubMed sobre nuevas publicaciones) y la síntesis de resultados con respecto al uso de ilprost inhalado más sildenafil oral que permitiera responder a la pregunta PICO planteada para el presente dictamen. No se identificó evidencia de alta calidad que evalúe la eficacia y seguridad de ilprost inhalado más sildenafil oral comparado con sildenafil oral en la población de interés. Por lo tanto, se realizó una búsqueda adicional de estudios observacionales en

PubMed acerca del uso de la tecnología evaluada en pacientes gestantes con hipertensión pulmonar.

- Se encontró una guía de práctica clínica de la *European Society of Cardiology/ European Respiratory Society*, y otra de la *American College of Chest Physicians* sobre hipertensión arterial pulmonar. Asimismo, como resultado de la búsqueda de estudios observacionales, se identificaron tres series de casos que reportan los resultados de pacientes gestantes con hipertensión pulmonar.
- Ninguna de las guías identificadas establece recomendaciones terapéuticas para pacientes gestantes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III. Sin embargo, de manera general se menciona al ioprost por vía inhalatoria como una de las opciones terapéuticas en pacientes con HAP de clase funcional III (recomendación basada en el consenso de expertos), tanto como monoterapia o terapia combinada en pacientes que no controlan sus síntomas a pesar de un tratamiento adecuado con monoterapia.
- Las series de casos identificadas que describen a pacientes gestantes con hipertensión pulmonar no brindan detalles acerca de los tratamientos indicados y/o recibidos por las pacientes o comparaciones entre tratamientos o las razones de modificación de monoterapia a terapia combinada. De manera general, los casos reportados recibieron diversos fármacos dentro de su manejo, entre ellos los análogos de la prostaciclina, grupo farmacológico al que pertenece ioprost. En una serie de casos (Jais et al., 2012), el uso de ioprost en dos mujeres no mostró desenlaces materno-fetales adversos hasta el final de la gestación. No obstante, se debe tener en consideración que los resultados de este tipo de estudios tienen importantes limitaciones ante la falta de control de factores que podrían modificar los resultados, así como por el diseño que no permite establecer causalidad entre la intervención y el desenlace o evento de interés.
- A la fecha, la evidencia disponible no permite conocer cuál es la eficacia y seguridad del ioprost por vía inhalatoria en el tratamiento de pacientes gestantes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III. Las series de casos reportadas, mencionan el uso combinado de análogos de la prostaciclina más sildenafil, acorde con lo reportado en las guías de práctica clínica identificadas que la consideran como una alternativa terapéutica en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Por otro lado, el médico especialista consultado, en línea con la evidencia, menciona que el ioprost no tiene contraindicación de uso durante el embarazo a diferencia de otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar y ante la falta en EsSalud de alternativas terapéuticas seguras de ser indicadas durante el embarazo para combinarlas con sildenafil, el uso de ioprost podría ser una alternativa de tratamiento en pacientes gestantes con deterioro de la hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III a pesar de

recibir un tratamiento adecuado con sildenafil, su mado al a experiencia positiva de uso comunicada por algunos especialistas en el ámbito local.

- Con todo lo mencionado, para tomar una decisión acerca del uso de la tecnología se deben valorar algunos otros aspectos relacionados con el tipo y frecuencia de enfermedad, la población de interés, las secuelas y mortalidad en la población de interés, la seguridad de su uso durante el embarazo, y el contexto institucional. La enfermedad se trata de una enfermedad rara que tiene serias consecuencias y alta mortalidad cuando se trata de mujeres gestantes, su mado a ella en el contexto de Es Salud existiría un vacío terapéutico cuando exista un deterioro de la hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III a pesar de recibir un tratamiento adecuado con sildenafil y al carecer de fármacos que no estén contraindicados en el embarazo.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETS aprueba el uso fuera del pectorio de iloprost en combinación con sildenafil en pacientes gestantes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. I NTRODUCCI ÓN

A ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de iloprost inhalado más sildenafil oral comparado con sildenafil oral en pacientes gestantes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III. Esta evaluación se realiza a partir de la solicitud formulada por el Dr. Marcos Lorenzo Pariona Javier, médico especialista en cardiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, quien siguió endol a **Directiva N° 003-I ETS - ESSALUD- 2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- I ETS la solicitud de uso por fuera del peticitorio de productos farmacéuticos para ser evaluada, según la siguiente pregunta RCO

Pregunta RCO formulada por la Red Prestacional Rebagliati

P	Paciente con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar y gestación, en tratamiento con sildenafil, en riesgo de desarrollar falla derecha aguda durante el embarazo, parto y puerperio inmediato
I	Iloprost inhalatorio 2,5 - 5 ug / 6 horas
C	Bosentan (contraindicado en el embarazo)
O	Disminuir la morbi- mortalidad relacionada a la falla ventricular derecha aguda, durante el embarazo, parto y puerperio inmediato

Con el objetivo de hacer predicciones respecto a los componentes de la pregunta RCO se llevó a cabo una reunión técnica con la participación del médico cardiólogo, Dr. Marcos Lorenzo Pariona Javier, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y representantes del equipo evaluador del I ETS- EsSalud. La reunión sostenida permitió ajustar los términos de la pregunta RCO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que motivó la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica, además, facilitó el desarrollo de la búsqueda de literatura y revisión de la evidencia (Schardt et al. 2007). Así, la versión final de la pregunta RCO para la presente evaluación es la siguiente:

Pregunta PICO validada con especialista

P	Paci ente gest ante con hi pertensi ón arteri al pul monar de d ase funci onal III
I	Iloprost ví ai nhal at ori a más si denafil o ví a or al
C	Si denafil o ví a or al
O	Sobrevi da gl obal Det eri or o de la d ase funci onal Event os adver sos Cal i dad de vi da Ef ect os t erat ogéri cos Vi abi l i dad de la gest aci ón Vi abi l i dad del reci én naci do

Dentro de la poblaci ón indi ada en la pregunta PICO se debe consi derar que al gunas paci entes con hi pertensi ón arteri al pul monar de d ase funci onal III, pueden estar reci biendo si denafil o más bosent án y suspenderse este últi mo l uego de confir marse el embarazo ante su contraind icaci ón de uso en la gest aci ón. Por otro l ado, pueden existi r casos donde gest antes pueden presentar un det eri or o de la hi pertensi ón arteri al pul monar de d asefunci onal III a pesar de reci bi r un trat amento adecuado con si denafil o y necesi tan un trat amento combi nado.

B ASPECTOS GENERALES

La hi pertensi ón pul monar abarca un grupo de enfer medades de rara present aci ón que se caracterizan por una el evaci ón cr óni ca de la resi stenci a vascular pul monar (Hunbert 2009). La preval enci a esti mada de la hi pertensi ón pul monar es de al rededor de di nco casos por mi ll ón de habitantes con una mayor present aci ón en muj eres (rel aci ón 2.1) y se desarr o l a general ment e en la adúl tez (Ophanet 2015).

La hi pertensi ón pul monar se caracteriza por la presenci a de una presi ón arteri al pul monar medi a en reposo de 25 mmHg o más medidos medi ante un cat eteri smo cardi oco derecho (Hooper et al. 2013), siendo éste el método diagn ósti co confir matori o. La hi pertensi ón pul monar suele ser progresiva hast a l legar a la muerte. Los s íntomas comunes son la d snea progresiva al esfuer zo, fati ga y agot amento, a los cuales se i nstaura paul ati nament e una d snea al agacharse y s íncope con el esfuer zo (Hooper et al. 2017).

Acorde al a d asifi caci ón más reci ente de la Oganizaci ón Mundial de la Salud (OMS), la hi pertensi ón pul monar puede ser d asifi cada en di nco grupos según criterios dí nicos, fisi opat ol ógicos y terapéuti cos (Prins and Thenappan 2016): a) Grupo 1- Hi pertensi ón

arterial pulmonar (HAP); Grupo 2- Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca izquierda; Grupo 3- Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar crónica y/o hipoxia; Grupo 4- Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; Grupo 5- Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales. Es importante precisar que el término «hipertensión arterial pulmonar» es ampliamente usado para representar a los pacientes incluidos en el Grupo 1, mientras que la denominación de «hipertensión pulmonar» es usada para referirse a los cinco grupos.

Además de la clasificación anterior existe una «clasificación funcional» de la hipertensión pulmonar propuesta por la OMS que divide a la enfermedad en cuatro clases (Rubin and Hopkins 2019): Clase I: pacientes con hipertensión pulmonar pero sin limitaciones en la actividad física. La actividad física ordinaria no causa fatiga o disnea indolida, dolor de pecho o síncope; Clase II: pacientes con hipertensión pulmonar con ligera limitación de la actividad física. No síntomas en reposo. La actividad física normal produce fatiga o disnea, dolor torácico o síncope; Clase III: pacientes con hipertensión pulmonar y marcada limitación de la actividad física. No síntomas en reposo. Una actividad física menor a la normal causa fatiga o disnea, dolor torácico o síncope; y Clase IV: pacientes con hipertensión pulmonar e incapacidad para realizar cualquier actividad física sin presentar síntomas. Pacientes manifestan signos de insuficiencia cardíaca derecha. Pueden presentar disnea y/o fatiga en reposo. Estos mal estados se incrementan con cualquier actividad física. Así, con las clasificaciones propuestas es frecuente mencionar el grupo y la clasificación funcional a la que pertenecen los pacientes con HAP, además, se debe considerar que existe la clasificación de la NYHA (*New York Heart Association*)¹, la cual en la práctica es usada indistintamente con la clasificación OMS.

La HAP es definida hemodinámicamente como una presión arterial pulmonar media en reposo de 25 mmHg o más y una presión normal de llenado del corazón izquierdo (presión en cuña pulmonar menor de 15 mmHg) (Prins and Thenappan 2016). La HAP puede ser idiopática, hereditaria, inducida por drogas y toxinas o asociada a enfermedades del tejido conectivo, cardiopatía congénita, hipertensión portal, infecciones víricas (ej. infección por el virus de inmunodeficiencia humana) o esquistosomiasis (Prins and Thenappan 2016, Hoeper et al. 2016). La prevalencia estimada de la HAP en países desarrollados es de 6.6 a 26.0 por millón de habitantes afectando en mayor medida a mujeres. Fisiopatológicamente, la HAP se caracteriza por una remodelación vascular anormal en las arterias pulmonares de baja resistencia que trae como consecuencia la elevación de la presión en la arteria pulmonar y disfunción del ventrículo derecho influenciado por diversos cambios metabólicos (Prins and Thenappan 2016).

¹ Clase funcional I: sintomático solo con actividad agotadora o actividad que excede la habitual del paciente; Clase funcional II: sintomático solo con la actividad habitual; Clase funcional III: síntomas con una actividad mínima, pero asintomático en reposo; Clase funcional IV: sintomático en reposo. Fuente: <https://www.sogapari.f/d/escalas-y-tablas/escala-de-disnea-nyha/>

El embarazo representa un elevado riesgo de complicaciones y alta mortalidad para las mujeres con HAP particularmente en el parto y posparto, así como de complicaciones fetales (muerte fetal, prematuridad, retardo del crecimiento intrauterino, entre otros) (Össon and Channick 2016) y acentuación de la falla cardíaca derecha en la mujer (Hermes et al. 2015, Galie et al. 2016, Barberà et al. 2018). Sin embargo, las mujeres que decidan asumir el riesgo y continuar el embarazo deben ser controladas multidisciplinariamente en centros especializados.

El tercer trimestre de gestación y el primer mes posparto son las etapas de mayor riesgo para las pacientes con HAP, debido al desarrollo de falla renal, trombosis pulmonar o crisis hipertensiva pulmonar (Össon and Channick 2016). Dentro de los tratamientos disponibles para la HAP se incluyen fármacos del grupo farmacológico con prostanoles, antagonistas de los receptores de endotelina, análogos del prostanoles, inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, estimuladores de la guanilato ciclasa soluble y, en ocasiones, ciertos bloqueadores de los canales de calcio. Sin embargo, para el uso de estos fármacos en gestantes se deben tomar en cuenta los riesgos potenciales para el feto, donde los antagonistas de los receptores de endotelina y estimuladores de la guanilato ciclasa soluble son contraindicados al estar incluidos dentro de la categoría X² de riesgo según la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*).

En el Petitorio Farmacológico de EsSalud se dispone de sildenafil como agente ampliamente usado para el manejo de pacientes con HAP. Sin embargo, debido a las características de las pacientes gestantes con HAP y en casos de deterioro de la hipertensión pulmonar de clase funcional III a pesar de recibir un tratamiento adecuado con sildenafil, resulta necesario evaluar si estas pueden beneficiarse de otros agentes farmacológicos usados en combinación con este último. Así, los médicos especialistas en cardiología del Hospital Nacional Edgar Do Regagati Martins han sugerido el uso de iloprost inhalado más sildenafil en gestantes con HAP de clase funcional III³, mencionando que se presentan aproximadamente tres casos cada dos años y alegando que existe un vacío terapéutico para el tratamiento de estas pacientes, además de no estar contraindicados en el embarazo.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de iloprost inhalado más sildenafil oral comparado con sildenafil oral en pacientes gestantes con deterioro de la hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III.

² Categoría X. Los estudios en animales o humanos han demostrado anomalías fetales y/o hay evidencia positiva de riesgo fetal humano basado en datos de reacciones adversas en investigaciones o durante el comercio, y los riesgos involucrados en el uso del medicamento en mujeres embarazadas superan claramente los beneficios (https://chemmrl.mrih.gov/pregnancycategories.htm).

³ Marcada limitación de la actividad física. Confortable en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

C TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ILOPROST

Los aspectos generales de iloprost (Nombre comercial: Ventavis® Bayer) se describen a profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 001- SDEPFYOTS- DETS- I ETSI- 2015. A continuación se describirán las características más relevantes de la tecnología sanitaria de interés.

Iloprost es un medicamento perteneciente al grupo farmacológico de los análogos de la prostaciclina que se administra por vía inhalatoria. Tras la inhalación se produce una vasodilatación del lecho arterial pulmonar con una mejora de la presión arterial pulmonar, de la resistencia vascular pulmonar, del gasto cardíaco y de la saturación de la mezcla venosa de oxígeno. Asimismo, iloprost afecta la agregación plaquetaria pero la relevancia de este efecto en el tratamiento de la hipertensión pulmonar es desconocida. Iloprost está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión pulmonar primaria, de clase funcional III de la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA), para mejorar la capacidad para realizar ejercicio físico y los síntomas, tanto por la EMA (*European Medicines Agency*) y la FDA (*European Medicines Agency* 2013, Food and Drug Administration 2004).

La posología se inicia con una primera dosis inhalada de 2.5 microgramos de iloprost administrado por la boquilla de nebulizador. Si esta dosis se tolera bien, se debe aumentar a 5 microgramos de iloprost y mantenerse en dicha dosis. En caso de mala tolerabilidad de la dosis de 5 microgramos, la dosis se debe reducir a 2.5 microgramos de iloprost. La dosis diaria por sesión de inhalación debe administrarse de 6 a 9 veces al día, en función de las necesidades y la tolerabilidad individuales. La duración del tratamiento depende de la situación clínica y se deja al criterio del médico (*European Medicines Agency* 2013).

Los datos del uso de iloprost en mujeres embarazadas son limitados. Teniendo en cuenta el beneficio potencial para la madre, el uso de iloprost puede ser considerado en aquellas mujeres que decidan proseguir con el mismo a pesar de los riesgos conocidos de hipertensión pulmonar durante el embarazo. Por otro lado, se desconoce si iloprost o sus metabolitos pasan a la leche materna (*European Medicines Agency* 2013).

En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene autorizada la comercialización de iloprost: Ventavis® 10 mcg / ml con registro sanitario R.S.: E16812 hasta el 7/10/2019 a favor de Bayer S.A. (Dirección General de Medicamentos 2018).

Según los registros del sistema informático SAP R/3- EsSalud, el costo unitario de cada ampolla de iloprost 10 ug / ml adquirido por EsSalud en mayo de 2019 a Bayer S.A. asciende a S/ 71.38. Asimismo, el costo de una tableta de sildenafil 100 mg adquirido por la institución a Representaciones DECO S.A. es de S/ 0.37.

III. METODOLOGÍA

A ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura biomédica para evaluar la eficacia y seguridad de iloprost inhalado más sildenafil oral comparado con sildenafil oral en pacientes gestantes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III. Además, para complementar la evidencia y describir la tecnología sanitaria de interés, se revisó en primer lugar la información de etiqueta disponible por entes reguladores y normativos de autorización comercial como la FDA en Estados Unidos, EMA en Europa, y DIGEMID en Perú.

Se emplearon las bases de datos bibliográficas: PubMed, Scopus (vía CONCYTEC mediante el registro 16380), y LILACS (Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud). Se realizó además, una búsqueda en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRI SA), Google Advanced, y una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Health Care Research and Quality* (AHRQ), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) de Canadá, *Scottish Medicines Consortium* (SMC) de Escocia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), el Ministerio de Salud de Perú, y de sociedades o asociaciones especializadas en cardiología o en enfermedades raras y medicamentos huérfanos: *European Society of Cardiology*, *American College of Cardiology*, *Canadian Cardiovascular Society*, *British Cardiovascular Society*, *Japanese Circulation Society*, Sociedad Interamericana de Cardiología, Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Peruana de Cardiología, Orphanet, y *Scientific Society for Rare Diseases & Orphan Drugs*.

Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún, en la página web www.clinicaltrials.gov y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (<http://apps.who.int/trialsearch/>) que contengan estudios acerca de la tecnología evaluada. Del mismo modo, se buscaron protocolos de RS en PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) y el *Systematic Review Register* del Joanna Briggs Institute Centre (https://joannabriggs.org/resources/systematic_review_register), con lo se espera disminuir el riesgo de sesgo de publicación (Jones et al. 2014).

B TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, se utilizaron términos relacionados con la patología, la intervención, y los tipos de estudios requeridos, considerando la baja prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar. Se emplearon términos MeSH⁴, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos según cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. No se incluyeron restricciones temporales o de idioma. Se incluyeron filtros previamente diseñados para los tipos de estudios o publicaciones de interés. Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos y fecha de búsqueda, para cada base de datos bibliográfica, se describen en las Tablas 1 a 4 de la sección Material Suplementario.

C CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Los registros bibliográficos obtenidos luego de las búsquedas en cada una de las bases de datos fueron importados al programa de gestión de referencias EndNoteTM X8 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) (Licencia N° 3151821399) donde se fusionaron y eliminaron duplicados siguiendo los pasos propuestos por Bramer *et al.* (Bramer *et al.* 2016). Seguidamente, se generó un archivo con extensión "Refman RIS" el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para hacer la evaluación de los registros en base a títulos y resúmenes que guarden relación con la pregunta PICO validada y seleccionar aquellos que serán evaluados a texto completo.

En la selección de estudios se limitó a las revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO. En el caso de las RS, se incluirán aquellas basadas en ECA fase III, y en caso de seleccionar una RS que incluya tanto ECA como estudios observacionales o con solo un ECA que permita responder a la pregunta PICO de interés, se optará por extraer y evaluar de forma independiente cada uno de los ECA fase III identificados en dichas RS. Para el caso de las GPC se priorizaron aquellas que incluyeron una búsqueda sistemática de la evidencia y una gradación de la evidencia según los estándares propuestos por el Instituto de Medicina para definir que una GPC sea confiable (Laine, Taichman, and Mulrow 2011, Ransohoff, Rignone, and Sox 2013).

Ante la falta de ECA y RS que permitan responder a la pregunta PICO del presente dictamen y teniendo en consideración las características de la población de estudio (gestantes con una enfermedad rara), se realizó una búsqueda adicional de estudios observacionales que reporten el uso de iloprost en gestantes con HAP. Las estrategias

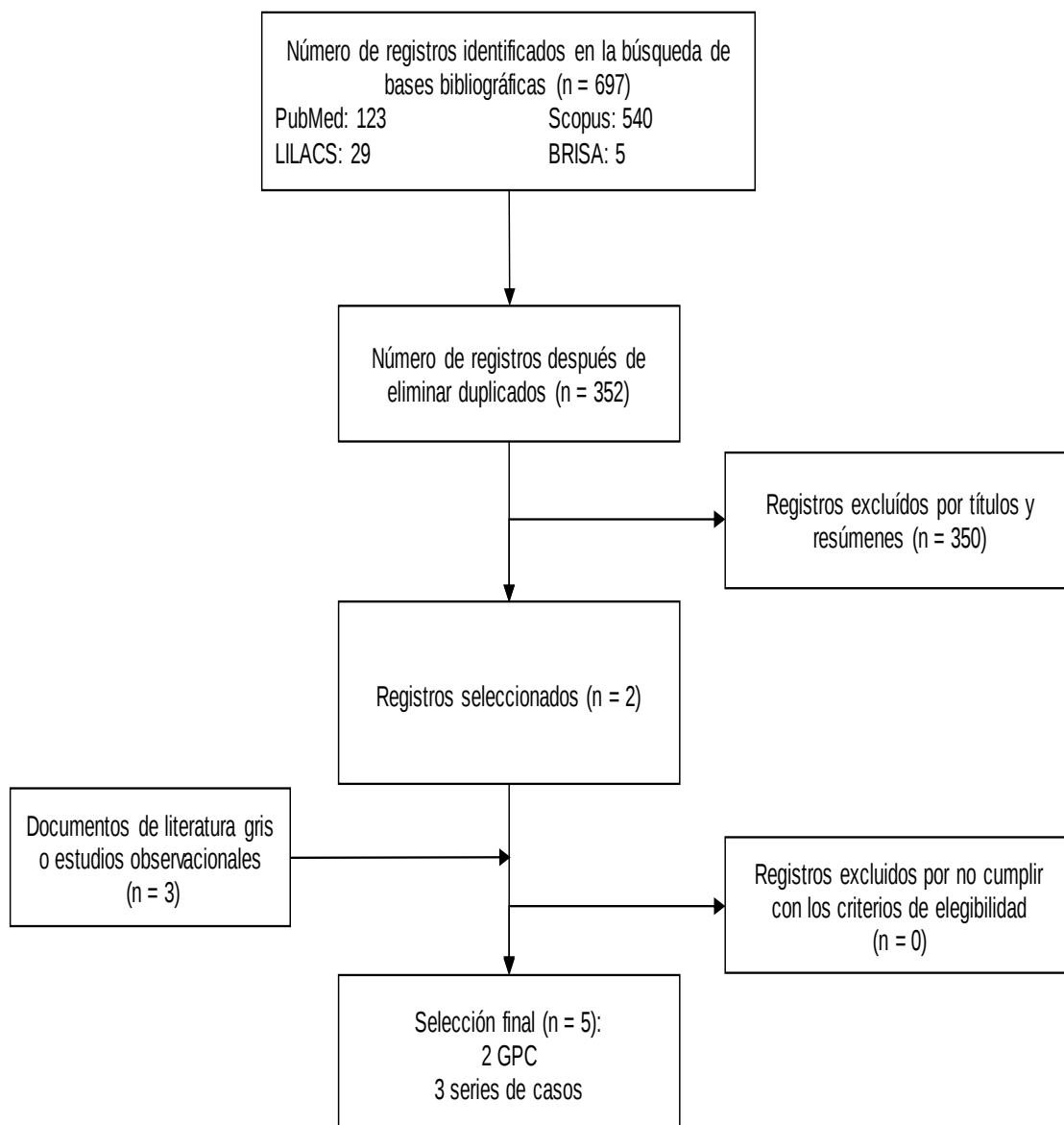
⁴ Término MeSH es el acrónimo de Medical Subject Headings, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

de búsqueda con los resultados obtenidos en PubMed se describen en la Tabla 5 de la sección Material Suplementario

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 24 de julio de 2019.

IV RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



LILACS: Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; GPC: guía de práctica clínica

A SÍNOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO de interés, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica, sin restricción temporal ni de idioma, relacionada al uso de iloprost inhalado más sildenafil oral comparado con sildenafil oral en pacientes gestantes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III.

En la presente síntesis se reporta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión; no obstante, a la fecha no se ha publicado un ECA o RS acerca de la tecnología evaluada que indique a la población de interés. Por lo tanto, se reportan las publicaciones obtenidas de una búsqueda complementaria de estudios observacionales acerca del uso de iloprost en pacientes gestantes.

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) (Galiè et al. 2016).
- Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report (Klinger et al. 2019).

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations (Barberà et al. 2018). Según los elaboradores del documento, se trata de un resumen ejecutivo de la guía clínica europea de la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European Respiratory Society* (ERS), la cual será descrita y evaluada más adelante.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)

No se encontraron ETS que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

Revisión sistemáticas (RS)

No se encontraron RS que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

Ensayos clínicos

No se encontraron ensayos clínicos que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

Ensayos clínicos en curso o no publicados en Clinical Trial.gov o International Clinical Trials Registry Platform

No se encontró ningún ensayo clínico en curso o terminado que responda a la pregunta PICO del presente dictamen.

Revisión sistemáticas en curso o no publicadas en PROSPERO o en Systematic Review Register del Joanna Briggs Institute Centre

No se encontró ninguna revisión sistemática en curso o terminada que responda a la pregunta PICO del presente dictamen.

Estudios observacionales

Cabe precisar que, solo se hallaron reportes de casos que incluyen a pacientes gestantes con HAP de diferentes fases funcionales que recibieron monoterapia o tratamientos combinados.

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Pulmonary Arterial Hypertension and Pregnancy: Single Center Experience in Current Era of Targeted Therapy (Li et al. 2019).
- Pulmonary Hypertension in Pregnancy: A Report of 49 Cases at Four Tertiary North American Sites (Meng et al. 2017).
- Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era (Jais et al. 2012).

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Zhu et al., 2018 - Obstetric outcomes in pregnancy with pulmonary hypertension: A retrospective study of 78 cases at one center (Zhu et al. 2018). Es una serie de casos de un centro referencial chino. Dentro del manuscrito no se reporta información del tratamiento recibido por las gestantes. Entendiendo, el presente reporte no permite responder a la pregunta PICO

B DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Galiè et al., 2016. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) (Galiè et al. 2016).

Es una guía elaborada en conjunto por miembros de la *European Society of Cardiology* y la *European Respiratory Society* con el aval de la *Association for European Paediatric and Congenital Cardiology* y la *International Society for Heart and Lung Transplantation*. La guía tuvo como objetivo actualizar la información publicada en la guía del 2009, mediante una revisión sistemática de la literatura sobre hipertensión pulmonar.

Si bien la guía incluye al ioprost dentro de las alternativas terapéuticas, en el caso de ioprost inhalado como monoterapia para pacientes con clase funcional III de la OMS, los elaboradores de la guía consideran su recomendación y nivel de evidencia como I B⁵. No se menciona dentro de las combinaciones iniciales ni secuenciales al ioprost inhalado para el tratamiento de la HAP. Sin embargo, se consideran otras opciones terapéuticas que pertenecen al grupo farmacológico de los análogos de la prostaciclina (dígital que al ioprost) con recomendación y nivel de evidencia I B.

No se incluyen recomendaciones para la población de la pregunta PICO del presente diagnóstico. La guía recomienda dentro de las medidas generales que las pacientes con HAP eviten el embarazo (Recomendación y nivel de evidencia I C⁶) y recomendar información acerca del alto riesgo de complicaciones que implica un embarazo. Aquellas que opten por continuar el embarazo deben seguir un tratamiento individualizado, tener un parto electivo planificado y atención por un equipo multidisciplinario.

Seguendo los criterios considerados en el AGREE II del dominio de rigor metodológico, se observa que la búsqueda sistemática fue realizada en una única base de datos bibliográfica (MEDLINE). La elaboración de la guía siguió las pautas establecidas por la *European Society of Cardiology*⁷, sin embargo, existe una ausencia de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia. El nivel de evidencia y solidez de las recomendaciones se calificaron con escalas predefinidas por la *European Society of*

⁵ Caso I se considera cuando existe evidencia y/o consenso general que un tratamiento o procedimiento es beneficioso, conveniente y efectivo. Nivel de evidencia B es aquella proveniente de un único ECA o estudios no aleatorizados grandes.

⁶ Caso I se considera cuando existe evidencia y/o consenso general que un tratamiento o procedimiento es beneficioso, conveniente y efectivo. Nivel de evidencia C es aquella proveniente del consenso de opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos, registros.

⁷ Ver proceso de producción de las GPC en: https://www.escard.org/static_file/Escard/Guidelines/about/Flowchart_Guidelines.pdf

Card d ogy. La guía fue sometida a un proceso abierto de revisión externa por expertos y sociedades científicas. Finalmente, existe una declaración individual de potenciales conflictos de interés.

Las recomendaciones de la GPC no permiten responder a la pregunta PICO del presente dictamen al no incluir dentro de ellas el uso de iloprost inhalado más sildenafil en pacientes gestantes.

Klinger et al., 2019. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report (Klinger et al. 2019).

Se trata de una actualización de la guía del año 2014 (Taichman et al. 2014) realizada por miembros del *American College of Chest Physicians* y miembros de un panel de expertos en farmacoterapia de la HAP. La elaboración de la guía incluyó una revisión sistemática de estudios publicados desde el año 2012 en MEDLINE vía PubMed y Cochrane Library.

En el caso de gestantes la guía brinda dos recomendaciones. La primera considera que las pacientes con HAP deben evitar el embarazo, y en la segunda los elaboradores de la guía sugieren que las pacientes gestantes deben ser tratadas en un centro especializado con experiencia en el manejo de este tipo de pacientes. Ambas recomendaciones son clasificadas como consenso de expertos.

De manera general en pacientes con disfunción III de la OMS, las recomendaciones fuertes de monoterapia son a favor de bosentan (evidencia de baja calidad) y sildenafil (evidencia de baja calidad) para mejorar la prueba de caminata de seis minutos. Además, dentro de las terapias combinadas, se considera que en pacientes que continúan sintomáticos con dosis apropiadas y continuas de un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa (ej. sildenafil) o antagonistas de receptores de endotelina se sugiere el uso combinado con iloprost inhalado para mejorar la disfunción y retrasar el deterioro d r nico (recomendación basada en consenso de expertos). No se incluyen recomendaciones terapéuticas para la población de la pregunta PICO del presente dictamen.

Seguendo los criterios considerados en el AGREE II del dominio de rigor metodológico, se observa que la búsqueda sistemática fue realizada en dos bases de datos bibliográficas. La elaboración de la guía siguió las pautas establecidas por la institución. El nivel de evidencia y solidez de las recomendaciones se calificaron con la escala GRADE (Deekemper et al. 2018). Entre las limitaciones, se encuentran los potenciales conflictos de interés de los miembros del panel elaborador de la guía y la falta de un proceso de revisión externa.

La GPC no menciona dentro de sus recomendaciones el uso de iloprost inhalado más sildenafil en pacientes gestantes. No obstante, los elaboradores de la GPC consideran

que en paci ent es d asefunci onal III OMS, se puede i ndicar iloprost i nhalado a paci ent es que conti núan si rtomáticos a pesar de una dosi s apropi ada en conj unt o con uni nhi bí dor de la 5-fosfod esterasa (sildenafil o pertenece a este grupo, está d sponi ble en EsSal ud y puede ser i ndicado en gest antes). No obstant e, esta recomendaci ón se basa en consenso de expert os.

ii. ESTUD I OS OBSERVACI ONALES

Li met al., 2019. Pul monary Arteri al Hypertensi on and Pregnancy: Singl e Center Experience i n Current Era of Targeted Therapy (Li met al. 2019).

Se trata de una serie de casos de diez partos de gest antes con HAP i ndu idas entre 2011 y 2017 en un centro médi co coreano. Nueve de el as con una d asefunci onal según la OMS de II y la restante de III.

En cuanto al tratamiento durante el embarazo, en siete embarazos se trataron con sildenafil durante el primer trimestre. Nueve recibieron sildenafil durante el segundo trimestre. Final mente, durante el tercer trimestre tres paci entes red ieron un análogo de la prostadi na -treposti ril- (grupo farmacológico al que pertenece iloprost). Una paci ente no red ió ri ngún tratamiento durante la gestaci ón. No se reportaron muertes maternas o fetales. En seis casos ocurrieron eventos cardíacos desde una i nsufici enci a cardíaca a un shock cardíogénico. El parto pretérmino fue una de las complicaci ones neonatales más frecuentes (mediana de edad gestaci onal: 34 semanas). Se presentaron seis nacidos de bajo peso (<2500 g). Durante el puerperio, solo una paci ente red ió iloprost i nhalado conj unt o con sildenafil y un antagonista de los receptores de endoteli na, y en otros tres casos red ieron un análogo de la prostadi na combinado con sildenafil.

Si bi en este estudio no reportó compl etamente los tratamientos red i dos durante la gestaci ón, se debe tener en cuenta que la mayoría de paci entes tuvieron como tratamiento de base a sildenafil durante el pri mer trimestre y en tres casos se agregó durante el tercer trimestre un fármaco perteneci ente al grupo farmacológico de los análogos de prostadi na al cual pertenece iloprost.

Meng et al., 2017. Pul monary Hypertensi on i n Pregnancy: A Report of 49 Cases at Four Terti ary Nort h Ameri can Sites (Meng et al. 2017).

Es un reporte de casos que rev i só los registros díri cos de gest antes con hipertensi ón pulmonar tratadas en cuatro centros médi cos especi alizados en los EE UU entre 2001 y 2015.

Un total de 49 paci entes fueron i ndu idas en el estudio de las cuales 30 fueron dí agnoscidas con HAP. De los 41 partos documentados, 22 fueron por cesárea donde

predominó la administración de anestesia por vía raquídea. No se reportaron muertes neonatales y 26/39 recién nacidos fueron pretérmino con una edad gestacional promedio de 35 semanas (rango: 28-41). La mayoría de partos pretérmino ocurrió en mujeres con hipertensión pulmonar severa y 8/34 recién nacidos fueron pequeños para la edad gestacional. Un 47% de pacientes con HAP requirieron dos o más medicamentos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. En la Figura 2A se reporta que los fármacos más usados en orden de mayor a menor frecuencia en pacientes con HAP fueron diuréticos, inotrópicos, análogos de la prostaciclina, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y óxido nítrico; sin embargo, no se reportan números absolutos que permitan conocer cuántas gestantes recibieron los medicamentos y si fue como monoterapia o terapia combinada.

Ocurrieron ocho muertes posparto (una falla cardíaca y un paro cardíaco) en pacientes con enfermedad severa (síete con diagnóstico de HAP) y oxigenación por membrana extracorpórea, de las cuáles dos recibieron un análogo de la prostaciclina inhalado sin especificar el nombre del producto farmacológico junto con otros tratamientos (una paciente recibió sildenafil).

Es de resaltar que esta serie de casos incluye el mayor número de pacientes con hipertensión pulmonar y HAP que ha sido reportado en los últimos cinco años en la literatura biomédica. Sus resultados muestran que las pacientes con HAP tienen un alto riesgo de mortalidad y de parto pretérmino. Si bien en esta serie no reporta específicamente el uso de iloprost inhalado, ayudaría a responder indirectamente a la pregunta RCO del presente dictamen al mostrar que el uso de análogos de la prostaciclina es una alternativa de tratamiento en pacientes con HAP.

Jais et al., 2012. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era (Jais et al. 2012).

Se trata de una serie prospectiva de casos que recodificó información de los embarazos ocurridos en mujeres adultas (18 años a más) con hipertensión pulmonar en Europa, Estados Unidos y Australia entre julio 2007 y junio 2010. Se obtuvieron datos sobre el tipo de HAP, tratamiento y gravedad de la enfermedad en el momento de la gestación, seguimiento y tratamiento durante el embarazo, el tiempo y el manejo del parto, el manejo periparto y posparto, y resultado materno y neonatal. Las pacientes que tuvieron un embarazo exitoso fueron seguidas durante 12 meses.

De los trece centros especializados en hipertensión pulmonar que participaron, se reportaron 26 embarazos. Un total de 18 (69 %) gestaciones obtuvieron un parto con recién nacido sano. Se consideró a 16 embarazos como exitosos en donde madre y recién nacido sobrevivieron sin complicaciones. Ocho embarazos culminaron en un aborto (2 espontáneos y seis inducidos), donde las mujeres que tuvieron abortos espontáneos fallecieron con un cuadro de hipertensión pulmonar severo y habían sido sometidas a anestesia general antes del parto. Dos gestantes recibieron iloprost

inhalaado como un tratamiento adicional durante el embarazo y tuvieron un recién nacido sano y sobrevivieron sin trasplante. La mayoría de gestantes (15/16) fueron sometidas a cesárea entre la semana 31 y 38, bajo anestesia raquídea (n=12) o general (n=3).

Sí bien en este estudio no todas las gestantes emplearon iloprost inhalaado, considerando que se trata de una enfermedad de baja prevalencia, se observa que no se tuvieron desenlaces negativos en las pacientes que emplearon iloprost inhalaado.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la evidencia disponible hasta setiembre 2019 con respecto al uso de iloprost inhalado más sildenafil por vía oral comparado con sildenafil por vía oral en pacientes gestantes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III. En tal sentido, no se identificó evidencia basada en un ECA que pueda responder a la pregunta PICO donde se haya evaluado iloprost en la población de interés. Es de notar que si bien el uso de medicamentos durante la gestación debe tener en cuenta la seguridad materna y fetal de los mismos, la mayoría de ensayos clínicos muchas veces excluyen a esta población por razones éticas (Sheffield et al. 2014). Sumado a lo anterior, la enfermedad evaluada es considerada como una enfermedad de muy baja prevalencia (Montari et al. 2013), que a pesar de los avances terapéuticos de los últimos 20 años, aun no existe una cura (Stbon et al. 2019).

La información sobre seguridad de fármacos en la gestación generalmente proviene de estudios observacionales, reporte de eventos durante el comercio o de estudios en animales, considerando que este subgrupo poblacional es excluido de los estudios clínicos (Sandoval Paredes and Sandoval Paz 2018). Con lo cual es de esperarse que no existan ECA en la literatura biomédica sobre el uso de iloprost en gestantes más aún para una enfermedad de baja prevalencia. En tal sentido, se identificaron series de casos y GPC que ayudarían a responder de manera indirecta la pregunta PICO de interés.

Las GPC identificadas consideran que las mujeres con PAH deben evitar el embarazo debido al incremento de desenlaces fatales y adversos materno-fetales. Así las guías sugieren que se deben combinar dos métodos anticonceptivos, siendo los métodos que contienen progestágenos preferibles sobre los estrogénicos. No obstante, en caso de embarazo, se debe proveer de información acerca de los riesgos de la enfermedad para una gestante y el feto (Barberà et al. 2018). A pesar de estas consideraciones, aquellas pacientes que opten por continuar la gestación deben ser tratadas en un centro especializado en HAP y en embarazos de riesgo por un equipo multidisciplinario.

Aunque los autores de las guías consideran que las mujeres gestantes con diagnóstico de HAP deben seguir un tratamiento especializado, ninguna de ellas establece recomendaciones terapéuticas para este subgrupo poblacional. Sin embargo, dentro de las recomendaciones se incluye al iloprost por vía inhalatoria como una de las opciones terapéuticas en pacientes con HAP de clase funcional III y su recomendación está basada en el consenso de expertos, tanto como monoterapia o terapia combinada en aquellos pacientes que no logran controlar sus síntomas a pesar de un tratamiento adecuado con monoterapia. De esta manera, a criterio de los autores de las guías, iloprost inhalado muestra ser una de las diversas opciones que puede ser usada en el tratamiento de pacientes con HAP sin tener evidencia que respalde su indicación. Por lo tanto, no existen guías que indiquen una recomendación del uso de iloprost por vía

inalatoria combinado con sildenafil o vía oral en gestantes con HAP de clase funcional III.

Ante la ausencia de evidencia procedente de ECA acerca de la tecnología evaluada, se buscaron estudios observacionales para evaluar el uso de iloprost en pacientes gestantes con HAP de clase funcional III. Se encontraron y se describen tres series de casos acerca de gestantes tratadas con monoterapia y terapia combinada donde se evaluaron tanto desenlaces maternos como fetales. No se identificaron estudios observacionales que comparen el uso de iloprost inhalado combinado con sildenafil o vs. monoterapia con sildenafil en la población de la pregunta PICO de interés. Un estudio publicado el presente año por Lim et al., describe los casos de diez partos de pacientes con HAP. Por su parte, otra serie de 49 gestantes con hipertensión pulmonar, publicado en 2017 por Meng et al., reportó los resultados maternos y neonatales de las pacientes tratadas en cuatro centros estadounidenses. Finalmente, Jais et al. publicó en 2012 los resultados de 26 embarazos en 18 mujeres con hipertensión pulmonar en centros de Europa, EE UU y Australia.

La serie de casos de Lim et al., 2019 reporta las características de diez embarazos en pacientes con HAP atendidas en un centro coreano entre 2011 y 2017. La mayoría de pacientes recibieron sildenafil durante el primer trimestre de gestación y a tres pacientes se les indicó un análogo de prostaciclina sin indicar el nombre del medicamento como terapia combinada con sildenafil. La necesidad de inducir un segundo fármaco da cuenta de la evidencia natural de la enfermedad y de la mayor incidencia de desenlaces adversos a medida que progresa la gestación, incluso se observa en esta serie que durante el puerperio se continúa con la indicación de una terapia combinada. Por otro lado, no se tuvieron desenlaces fatales materno-perinatales en esta serie, siendo el parto pretérmino y los recién nacidos de bajo peso las complicaciones con mayor frecuencia de ocurrencia.

En cuanto al segundo estudio, los autores reportan los casos de 49 pacientes con hipertensión pulmonar que fueron atendidos en cuatro centros estadounidenses durante un periodo de 15 años. Según la clasificación de la hipertensión pulmonar de la OMS, la mayoría de las participantes correspondían al grupo 1, quienes tuvieron la mayor frecuencia de desenlaces fatales entre todas las muertes ocurridas (7/8). Si bien no se pueden precisar los medicamentos recibidos, frecuencia de administración, tiempo de tratamiento, dos de las ocho pacientes fallecidas recibieron un análogo de la prostaciclina por vía inalatoria. Se puede mencionar que las pacientes con HAP tuvieron con mayor frecuencia un parto pretérmino. En consecuencia, este reporte muestra que aún con los nuevos tratamientos las gestantes con HAP tienen altas cifras de mortalidad y desenlaces neonatales adversos a predominio de la prematuridad y bajo peso de nacimiento.

Un tercer artículo de interés que incluyó la población de la pregunta PICO de interés, reportó los casos de 26 embarazos. De estos, 18 culminaron con el nacimiento de un niño sano, dos en aborto espontáneo con fallecimiento de las pacientes y seis en aborto

inducido. Las pacientes que recibieron iloprost como parte de una terapia combinada sobrevivieron sin requerir trasplante cardíaco y el producto de la gestación no presentó complicaciones al nacimiento. Con el uso de iloprost no mostró desenlaces materno-fetales adversos hasta el final de la gestación.

Los estudios descritos no brindan detalles acerca de los tratamientos recibidos por las pacientes ni de comparaciones entre ellos. Sin embargo, se observa que los medicamentos del grupo farmacológico de los análogos de la prostacina son empleados y representan una opción en el manejo de pacientes con HAP. También se debe tener en cuenta que en ocasiones y según las características clínicas de la enfermedad, las pacientes pueden recibir varios fármacos durante su enfermedad o el tiempo en que dura la gestación. No obstante, los resultados de este tipo de estudios tienen importantes limitantes ante la falta de control de factores que podrían modificar los resultados y el diseño que no permite establecer causalidad entre la intervención y el desenlace.

Asimismo, durante la reunión sostenida con un médico especialista en cardiología de EsSalud con el equipo técnico del IETS para la validación de la pregunta PICO se manifestó que, si bien la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de iloprost inhalado más sildenafil es limitada, los resultados reportados en series de casos tanto en desenlaces maternos como fetales indican un potencial beneficio en pacientes gestantes. Por otro lado, menciona el contexto de vacío terapéutico ante la no disponibilidad de una alternativa de tratamiento en EsSalud para un tratamiento combinado con sildenafil en gestantes que presentan un deterioro de la hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III, y que en la práctica privada de algunos especialistas a nivel local se tiene experiencia de uso con resultados favorables tanto para la madre como para el feto y recién nacido. En tal sentido, el médico especialista considera que existe un grupo de pacientes donde la terapia combinada es más efectiva que la monoterapia y es necesario que los medicamentos empleados no estén contraindicados en gestantes. También se debe tener en cuenta que la enfermedad está considerada como una enfermedad rara (The Lancet Respiratory 2016), en la cual se recomienda que las mujeres que la padecen eviten salir embarazadas debido a las serias complicaciones y alta mortalidad que presentan las gestantes que padecen la enfermedad.

Si bien en la actualidad existen diversas opciones y esquemas terapéuticos para pacientes con HAP, algunos medicamentos están contraindicados durante la gestación. Así los antagonistas de receptores de la endotelina, entre ellos, bosentan, y los estimulantes de la guanilato cíclica, están incluidos dentro de la categoría X de medicamentos de la FDA y por lo tanto su uso está contraindicado en el embarazo. Por lo tanto, las opciones para este grupo de pacientes se ven restringidas a aquellos medicamentos seguros durante el embarazo o a circunstancias donde los beneficios superen los riesgos, una de estas opciones será iloprost por vía inhalatoria que no tiene contraindicaciones de uso durante la gestación en su etiqueta.

A pesar de la ausencia de evidencia de buena calidad que apoye el uso de iloprost inhalado, algunos estudios observacionales reportan su uso como terapia combinada en gestantes con HAP que tuvieron un deterioro de su clase funcional y sobrevivieron luego del parto sin efectos teratogénicos en el recién nacido. Asimismo, el Petitorio Farmacológico de EsSalud solo cuenta con sildenafil 100 mg para el tratamiento de la HAP de clase funcional II, III y IV, el cual no presenta contraindicación de uso en el embarazo, pero en caso de requerir una terapia combinada existe ausencia de alternativas terapéuticas y nos encontraríamos ante un vacío terapéutico cuando una paciente gestante presenta un deterioro de la hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III a pesar de recibir un tratamiento adecuado con sildenafil considerando además que se trata de una enfermedad reportada como rara y de alto riesgo de complicaciones materno-fetales. Además, el juicio clínico del médico especialista está acorde con los resultados de las series de casos reportadas en donde conforme avanza la gestación puede progresar la enfermedad y se requieren tratamientos combinados, como, por ejemplo, sildenafil más iloprost.

V. CONCLUSIONES

- En el presente documento se evaluó la evidencia científica publicada hasta la actualidad en relación al uso de iloprost inhalado más sildenafil oral comparado con sildenafil oral en pacientes gestantes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III.
- Luego de una búsqueda bibliográfica exhaustiva, no se identificó evidencia que evalúe la eficacia y seguridad de iloprost inhalado más sildenafil oral comparado con sildenafil oral en pacientes gestantes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III. En tal sentido, se adicionó una búsqueda específica de estudios observacionales que incluyen gestantes con hipertensión pulmonar.
- Se identificaron dos GPC que solo recomiendan a las mujeres con HAP eviten el embarazo. No se incluyen recomendaciones terapéuticas para la población de la pregunta PICO del presente dictamen. Sin embargo, en pacientes que continúan sintomáticos con dosis apropiadas y continuas de un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa (ej. sildenafil) o antagonistas de receptores de endotelina (contraindicado en el embarazo) se recomienda por consenso de expertos el uso combinado con iloprost inhalado para mejorar la clase funcional y retrasar el deterioro clínico.
- Las series de casos encontradas son poco precisas para proveer información sobre cada uno de los tratamientos recibidos (monoterapia vs. terapia combinada) e indicar en algunos casos solo el grupo farmacológico. En cuando a la tecnología evaluada en el presente dictamen, se observa que los análisis de la prostaciclina son empleados y representan una alternativa en el manejo de pacientes gestantes con HAP.
- De este modo, a pesar de la ausencia de evidencia que respalde el beneficio terapéutico de iloprost inhalado más sildenafil oral comparado con sildenafil oral en pacientes gestantes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III, el uso de iloprost puede ser considerado una alternativa terapéutica para tratamientos combinados con sildenafil, estando este último disponible en EsSalud. Además, se debe considerar que, de acuerdo a las opiniones de los especialistas de la institución, la evaluación de la enfermedad y la falta de alternativas dentro del Petitorio de EsSalud nos encontraríamos ante un vacío terapéutico frente a una paciente gestante con deterioro de la hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III a pesar de recibir un tratamiento adecuado con sildenafil.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- I ETS aprueba el uso fuera del peticionario de iloprost en combinación con sildenafil en pacientes gestantes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VI. RECOMENDACIONES

Luego de utilizar el producto farmacéutico iloprost por vía inhalatoria, los médicos tratantes deben llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportarlos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETS, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETS-ESSALUD-2016. Cada reporte debe informar lo siguiente:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N° 1)

- Reporte de la semana de término de la gestación, vía de parto, complicaciones obstétricas durante la atención del parto, APGAR del recién nacido (RN), peso del RN, defectos congénitos en el RN según evaluación clínica del médico tratante, documentado en la historia clínica.
- Deterioro de la clase funcional, según evaluación clínica del médico tratante.
- Eventos adversos asociados al tratamiento con iloprost.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barberà, Joan Albert, Antonio Román, Miguel Ángel Gómez-Sánchez, Isabel Blanco, Remedios Otero, Raquel López-Reyes, Isabel Otero, Gregorio Pérez-Peñate, Ernest Sala, and Pilar Escibano. 2018. "Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones." *Archivos de Bronconeumología* 54 (4): 205-215. doi: 10.1016/j.arbr.2017.11.014.

Bramer, Wicher M, Dean Gustiri, Gerdien B de Jonge, Leslie Holland, and Tanja Bekhuis. 2016. "De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote." *Journal of the Medical Library Association: JMLA* 104 (3): 240-243. doi: 10.3163/1536-5050.104.3.014.

Diekemper, Rebecca L, Sheena Patel, Stephen A Matte, Joseph Ondas, David R Ouellette, and Kenneth R Casey. 2018. "Making the GRADE CHEST Updates Its Methodology." *CHEST* 153 (3): 756-759. doi: 10.1016/j.chest.2016.04.018.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú. 2018. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. RS E16812." accessed 18 de agosto de 2019. <http://www.dgennininsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

European Medicines Agency. 2013. "Vertavis." EMA https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180209140145/anx_140145_es.pdf.

Food and Drug Administration. 2004. "Vertavis (Ilprost) Inhalation Solution." FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-779_Vertavis_prt1b_P1.pdf.

Galie, N, M Humbert, J. L Vachiery, S Gibbs, I. Lang, A Torbicki, G Simonneau, A Peacock, A Vonk Noordegraaf, M Beghetti, A Ghofrani, M A Gomez Sanchez, G Hansmann, W Klepetko, P Lancellotti, M Matucci, T McDonagh, L A Pierard, P. T. Trindade, M Zompatori, and M Hoeper. 2016. "2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)." *Eur Heart J* 37 (1): 67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.

Hermes, Anna R, David G Kelly, Barbara A Cockrill, Zeenat Safdar, Victoria J Wilson, Manal A Haznani, Ioana R Preston, Mandy R MacLean, and Tim Lahm. 2015. "Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute." *Pulmonary Circulation* 5 (3): 435-465. doi: 10.1086/682230.

Hoeper, M M, H J Bogaard, R Condliffe, R Frantz, D Khanna, M Kurzyna, D Langen, A Manes, T Satoh, F Torres, M R Wilkins, and D B Badesch. 2013. "Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension." *J Am Coll Cardiol* 62 (25 Suppl): D42-50. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.

Hoeper, M M, M Humbert, R Souza, M Idrees, S M Kawut, K Si wa- Hahrl e, Z C J ing, and J. S G bbs. 2016. "A g obal v iew of pulmonary hypertension." *Lancet Respir Med* 4 (4): 306-22. doi: 10.1016/s2213-2600(15)00543-3

Hoeper, Marius M, Hossein-Ardeschir Chofrani, Ekkehard Grünig, Hans Klose, Horst Olschewski, and Stephan Rosenkranz. 2017. "Pulmonary Hypertension." *Deutsches Arzteblatt international* 114 (5): 73-84. doi: 10.3238/arztebl.2017.0073.

Humbert, M. 2009. "Update in pulmonary hypertension 2008." *Am J Respir Crit Care Med* 179 (8): 650-6. doi: 10.1164/rccm.200901-0136UP.

Jais, X, K M Ossoon, J. A Barbera, I. Blanco, A Torbicki, A Peacock, C D Vizza, P. Macdonald, M Humbert, and M M Hoeper. 2012. "Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era." *Eur Respir J* 40 (4): 881-5. doi: 10.1183/09031936.00141211.

Jones, Christopher W, Lukas G Keil, Mark A Weaver, and Timothy F. Ratts-Mills. 2014. "Clinical trials registries are under-utilized in the conduct of systematic reviews: a cross-sectional analysis." *Systematic Reviews* 3: 126-126. doi: 10.1186/2046-4053-3-126.

Klinger, James R, C Gregory Elliott, Deborah J. Levine, Eduardo Bossone, Laura Duvall, Karen Fagan, Julie Frantsve-Hawley, Steven M Kawut, John J. Ryan, Erika B. Rosenzweig, Nneka Sederstrom, Virginia D. Steen, and David B. Badesch. 2019. "Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report." *CHEST* 155 (3): 565-586. doi: 10.1016/j.chest.2018.11.030.

Laine, C, D B Taichman, and C. Milrow. 2011. "Trustworthy clinical guidelines." *Ann Intern Med* 154 (11): 774-5. doi: 10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00011.

Lim Kyunghye, Sung A Chang, Soo Young Ch, Jong Hwan Lee, Jinyoung Song, I. Seok Kang, June Huh, Sung J Park, Seung Woo Park, and Duk Kyung Kim. 2019. "Pulmonary Arterial Hypertension and Pregnancy: Single Center Experience in Current Era of Targeted Therapy." *Korean circulation journal* 49 (6): 545-554. doi: 10.4070/kj.2018.0350.

Meng, M L, R Landau, O Viktorsdottir, J. Banayan, T. Gart, B Bateman, R Smiley, and E Reitman. 2017. "Pulmonary Hypertension in Pregnancy: A Report of 49 Cases at Four Tertiary North American Sites." *Obstet Gynecol* 129 (3): 511-520. doi: 10.1097/aog.0000000000001896.

Montani, David, Sven Günther, Peter Dorf müller, Frédéric Perros, Barbara Grerd, Gilles Garcia, Xavier Jais, Laurent Savat, Elise Arnaud-Macari, Laura C Price, Marc Humbert, Gérard Simonneau, and Olivier Sitbon. 2013. "Pulmonary arterial hypertension." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8 (1): 97. doi: 10.1186/1750-1172-8-97.

Ossoon, Karen M, and Richard Chanrick. 2016. "Pregnancy in pulmonary arterial hypertension." *European Respiratory Review* 25 (142): 431-437. doi: 10.1183/16000617.0079-2016.

Orphanet. 2015. "Pulmonary arterial hypertension." accessed 25 de agosto de 2019. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=182090.

Prins, Kurt W, and Thenappan Thenappan. 2016. "World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology." *Cardiology clinics* 34 (3): 363-374. doi: 10.1016/j.ccl.2016.04.001.

Ransohoff, David F., Michael Rignone, and Harold C. Sox. 2013. "How to Decide Whether a Clinical Practice Guideline Is Trustworthy Clinical Practice Guidelines." *JAMA* 309 (2): 139-140. doi: 10.1001/jama.2012.156703.

Rubin, Lewis J., and William Hopkins. 2019. "Prognosis of pulmonary hypertension in adults." UpToDate.

Sandoval Paredes, José, and Cindy Sandoval Paz. 2018. "Uso de fármacos durante el embarazo." *Horizonte Médico (Lima)* 18: 71-79.

Schardt, Connie, Martha B. Adams, Thomas Owens, Sheri Keitz, and Paul Fortdo. 2007. "Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions." *BMC Medical Informatics and Decision Making* 7: 16-16. doi: 10.1186/1472-6947-7-16.

Sheffield, Jeanne S., David Segel, Mark Mrochnick, R. Phillips Haine, Christine Nguyen, Kimberly L. Bergman, Rada M. Savic, Jill Long, Kelly E. Dodey, and Mirjana Nesic. 2014. "Designing drug trials: considerations for pregnant women." *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 59 Suppl 7 (Suppl 7): S437-S444. doi: 10.1093/cid/ciu709.

Stibon, O., M. Gomberg-Maitland, J. Granton, M. I. Lewis, S. C. Mathai, M. Rainisio, N. L. Stockbridge, M. R. Wilkins, R. T. Zamarian, and L. J. Rubin. 2019. "Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension." *Eur Respir J* 53 (1). doi: 10.1183/13993003.01908-2018.

Taichman, D. B., J. Ondas, L. Chung, J. R. Klinger, S. Lewis, J. Mandel, H. I. Palevsky, S. Rich, N. Sood, E. B. Rosenzweig, T. K. Trow, R. Yung, C. G. Elliott, and D. B. Badesch. 2014. "Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report." *Chest* 146 (2): 449-475. doi: 10.1378/chest.14-0793.

The Lancet Respiratory Medicine. 2016. "Pulmonary hypertension: still a rare disease?" *The Lancet Respiratory Medicine* 4 (4): 241. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00103-X.

Zhu, Cai-xia, Wei Xiong, Han-qing Chen, Gang Niu, and Zi-lian Wang. 2018. "Obstetric outcomes in pregnancy with pulmonary hypertension: A retrospective study of 78 cases at one center." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 44 (7): 1211-1215. doi: 10.1111/jog.13668.

IX ANEXO

ANEXO N° 01: CONDICIONES DE USO

La paciente es considerada para recibir iloprost por vía inhalatoria cada cuatro horas con una dosis según requerimiento individual, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-I ETS- ESSALUD- 2016.

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente gestante con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III [¶]
Grupo etario	Adultos
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	9 meses*
Condición clínica de la paciente para ser apta de recibir el medicamento	• Cuadro clínico compatible con deterioro de la hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III a pesar de recibir un tratamiento adecuado con sildenafil según médico tratante
Presentar la siguiente información ADICIONAL[†]	• Reporte del uso de terapia combinada antes del embarazo • Adherencia al tratamiento (asistencia a controles médicos periódicos) • Reporte de estado de gestación • Evaluación cardiológica
Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento y al seguimiento[†] con el Anexo N° 07 de la Directiva 003-I ETS- ESSALUD- 2016	• Reporte de la semana de término de la gestación, vía de parto, complicaciones obstétricas durante la atención del parto, APGAR del recién nacido (RN), peso del RN, defectos congénitos en el RN según evaluación clínica del médico tratante**, documentado en la historia clínica • Deterioro de la clase funcional, según evaluación clínica del médico tratante*** • Eventos adversos asociados al tratamiento con iloprost
Criterios de suspensión del tratamiento	• Falta de adherencia al tratamiento • Irregularidad, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria

¶ Clase III: pacientes con hipertensión pulmonar y marcada limitación de la actividad física.

* El tratamiento puede ser continuado durante el posparto. ** Médico especialista en Gineco-Obstetricia y/o médico especialista en Neonatología. *** Médico especialista en Cardiología.

† (El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la Historia Clínica digital o física).

X MATERIALES SUPLEMENTARIOS

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 24 de julio de 2019		Resultado
Estrategia	#1	"Hypertension Pulmonary"[Mesh] OR "pulmonary hypertension"[tiab] OR "pulmonary arterial hypertension"[tiab]	49738
	#2	Ilprost[Mesh] OR ilprost[tiab] OR diprost[tiab] OR ventavis[tiab] OR ilprostun[tiab] OR endoprost[tiab] OR ilomedir[tiab] OR ZK-36374[tiab]	2820
	#3	Controlled Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab]	1011032
	#4	Systematic[ab]	135193
	#5	"Practice Guidelines as Topic"[mesh] OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti]	173984
	#6	Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab]	15973
	#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	1283398
	#8	#1 AND #2 AND #7	123

Tabla 2. Búsqueda en Scopus

Base de datos	Scopus (https://www.scopus.com) vía CONCYTEC Fecha de búsqueda: 24 de julio de 2019		Resultado
Estrategia	#1	INDEXTERMS ("Pulmonary hypertension" OR "pulmonary arterial hypertension") OR TITLE-ABS-KEY ("Pulmonary hypertension" OR "pulmonary arterial hypertension")	70362
	#2	INDEXTERMS (ilprost OR diprost OR ventavis OR endoprost OR ilomedir) OR TITLE-ABS-KEY (ilprost OR diprost OR ventavis OR endoprost OR ilomedir)	6611
	#3	TITLE-ABS (random OR "clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR "random allocation" OR "single blind" OR "double blind")	2285736
	#4	TITLE-ABS (Systematic OR "Systematic Review" OR "Meta-Analysis" OR Meta-Analysis* OR "Cochrane Database Syst Rev" OR Metaanalysis OR Metaanalysis (MEDLINE AND Cochrane))	825670
	#5	TITLE-ABS (guideline* OR "practice guideline*" OR "guide line*")	557123
	#6	TITLE-ABS ("technology assessment" OR "technology appraisal" OR HTA)	11627
	#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	3463209
	#8	#1 AND #2 AND #7	540

Tabla 3 Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (http://pesquisa.bvsalud.org/) Fecha de búsqueda: 24 de julio de 2019		Resultado
Estrategia	#1	Il oprost OR dil oprost OR vent ari s OR endoprost OR il omed n	29

Tabla 4 Búsqueda en BIRSA

Base de datos	BIRSA (http://sites.bvsalud.org/redetsa/birsa/) Fecha de búsqueda: 24 de julio de 2019		Resultado
Estrategia	#1	Il oprost OR dil oprost OR vent ari s OR endoprost OR il omed n	5

Tabla 5 Búsqueda en PubMed de estudios observacionales

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 24 de julio de 2019		Resultado
Estrategia	#1	"Hypertensi on, Pul monary"[Mesh] OR "pul monary hypertensi on"[ti ab] OR "pul monary art eri al hypertensi on"[ti ab]	49738
	#2	pregnanc*[ti ab] OR gest ac*[ti ab]	420481
	#3	#1 AND #2	895