



**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  
SANITARIA N.º 006-DETS-IETSI-2020  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ÓXIDO NÍTRICO EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR SEVERA PARA  
USO PERIOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS  
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI  
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**



*Octubre, 2020*



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

## EQUIPO REDACTOR:

1. Maribel Marilú Castro Reyes - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (e) - IETSI-EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-EsSalud
4. Patricia Barrionuevo Moreno - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-EsSalud.



## REVISOR CLÍNICO

- Rubén Daniel Ortiz Rojas – Médico de Cuidados Intensivos Pediátricos – INCOR – EsSalud.



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisores clínicos declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.



## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de óxido nítrico en pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar severa para uso perioperatorio de cirugía cardíaca. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 006-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACCF	<i>American College of Cardiology Foundation</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluaciones de Tecnologías en Salud de las Américas
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHP	Crisis hipertensiva pulmonar
COR	Clase de recomendación (por sus siglas en inglés)
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas — Perú
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECMO	oxigenación por membrana extracorpórea (por sus siglas en inglés)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPPVDN	European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA (US)	<i>Food and Drug Administration</i>
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
G-I-N	<i>Guidelines International Network</i>
GPC	Guías de Práctica Clínica
HP	Hipertensión pulmonar
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
IC	Intervalo de confianza
ICER	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
iNO	óxido nítrico inhalado (por sus siglas en inglés)
LOE	Nivel de evidencia (por sus siglas en inglés)
mmHg	milímetros de mercurio
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NZGG	<i>New Zealand Guidelines Group</i>
OMS	Organización Mundial en Salud
PAP	Presión arterial pulmonar
PAS	Presión arterial sistólica
ppm	Partes por millón
RedETSA	Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas



RVP	Resistencia vascular pulmonar
UCI	Unidad de cuidados intensivos
uW	Unidad Wood
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
WSPH	<i>World Symposium on Pulmonary Hypertension</i>



## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>6</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>10</b>
A. ANTECEDENTES .....	10
B. ASPECTOS GENERALES .....	12
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ÓXIDO NÍTRICO .....	16
<b>III. METODOLOGÍA.....</b>	<b>19</b>
A. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA .....	19
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	19
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	20
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>21</b>
A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA.....	22
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	24
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	24
ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....	28
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>32</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>34</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>35</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>36</b>
<b>IX. ANEXOS .....</b>	<b>39</b>
ANEXO N° 1. CONDICIONES DE USO .....	39
<b>X. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....</b>	<b>41</b>



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad con un pobre pronóstico en la población pediátrica con una incidencia de 3 a 20 casos por millón de niños por año según datos internacionales. No se cuenta con datos peruanos sobre su incidencia o prevalencia. En muchos casos pediátricos, existe una anomalía congénita cardiovascular de fondo que conlleva a presentar HP. Durante el periodo perioperatorio (antes, durante y después de la cirugía) para la reparación quirúrgica de estas anomalías cardiovasculares existe el riesgo de presentar una crisis hipertensiva pulmonar que según algunos estudios tiene un riesgo de mortalidad de aproximadamente de 20 por ciento.
- La HP se caracteriza por presentar una elevada presión a nivel de los vasos pulmonares que conlleva a cambios estructurales que obstruyen y dificultan que la sangre bombeada del corazón -específicamente desde el ventrículo derecho- a los pulmones llegue en su totalidad. Esto a su vez desencadena en una falla cardiaca derecha que repercute luego en una falla cardiaca izquierda para finalmente presentarse una falla cardiaca terminal que en la mayoría de casos solo podrá ser resuelta con un trasplante de corazón.
- No existe un consenso universal sobre la definición de severidad de la HP. Sin embargo, en muchos casos se evalúa tal severidad de acuerdo a una adaptación de la clasificación de falla cardiaca según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Utilizando esta herramienta, se dice que a mayor severidad de HP el paciente presenta mayores signos y síntomas de falla cardiaca y mayor limitación para realizar actividades cotidianas.
- El manejo convencional de la HP incluye el uso de oxígeno, diuréticos, agentes inotrópicos como la digoxina para el manejo de falla cardiaca derecha, el uso de sedantes, relajantes musculares y el uso de anticoagulantes como warfarina en casos muy específicos.
- Otra opción de tratamiento en casos muy específicos de HP de alta severidad que no responden a la terapia convencional incluye el uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés). Esta intervención invasiva proporciona soporte pulmonar y cardiaco, sin embargo, su uso es de alto riesgo para el paciente dado a que aumenta la probabilidad de hemorragias y trombosis.
- Para el caso específico de pacientes pediátricos que serán sometidos o se hayan sometido a una cirugía cardiovascular y presentan HP, el uso de óxido nítrico inhalado (iNO) forma parte de la terapia inicial estándar para el manejo de HP postoperatoria según las guías de práctica clínica (GPC) internacionales.





– Actualmente, en EsSalud, ante el escenario de un paciente pediátrico que se encuentre en el periodo perioperatorio o postoperatorio por una cirugía cardiovascular y desarrolle una HP severa, el manejo de la HP consiste en el uso de terapia de soporte que incluye el uso de ventilación convencional o de alta frecuencia, sedación, inotrópicos y relajantes musculares. Ninguno de estos tratamientos que conforman la terapia de soporte son específicos de HP. Por este motivo, los médicos especialistas de la institución han sugerido la evaluación de iNO por su efecto específico al manejo de HP en la población de interés.

– Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad del uso de iNO en comparación con la mejor terapia de soporte (ventilación convencional o de alta frecuencia, sedación, inotrópicos, relajante muscular) para el tratamiento de HP severa en pacientes menores de 14 años durante el período perioperatorio de una cirugía cardiovascular.

– Tras la búsqueda sistemática de la literatura llevada a cabo hasta finales de diciembre del 2019, se identificaron dos GPC específicas para la población pediátrica: de la *European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network* (EPPVDN) del 2019 y de la *American Heart Association and American Thoracic Society* (AHA/ATS) del 2015. Además se identificó un ensayo clínico aleatorizado (ECA) con información relevante para responder la pregunta PICO del presente dictamen preliminar y que fue incluido en ambas GPC.

– La GPC de la EPPVDN del 2019 recomienda que el uso de iNO para el tratamiento de HP postoperatoria puede ser considerado en pacientes pediátricos mecánicamente ventilados para mejorar su oxigenación y reducir el riesgo de una crisis hipertensiva pulmonar que es una complicación de HP. La GPC AHA/ATS del 2015 recomienda que adicional a los cuidados convencionales postoperatorios, el uso de iNO debe ser utilizado como terapia inicial para el manejo de una crisis hipertensiva pulmonar y falla cardiaca derecha.

– Hasta la fecha, el mayor peso de la evidencia proviene del ECA Miller et al del 2000. Este fue un ECA, controlado con placebo, doble ciego, en donde ambos grupos recibieron la mejor terapia de soporte disponible, que tuvo como objetivo principal evaluar el uso rutinario de iNO en pacientes con HP en su periodo postoperatorio a una cirugía cardiaca de corrección congénita así como su rol en la prevención de una crisis hipertensiva pulmonar. En el desenlace primario de frecuencia de la complicación: crisis hipertensiva pulmonar, el estudio encontró una menor frecuencia en el grupo de iNO en comparación con el grupo control, tal diferencia fue significativa. Adicionalmente se evaluaron otros desenlaces como mortalidad, tiempo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos



y tiempo de uso de ventilación mecánica sin encontrar diferencias significativas. No se encontraron diferencias significativas entre los valores de metahemoglobina en ambos grupos del estudio (metahemoglobina es un parámetro usado para medir el evento adverso de metahemoglobinemia que se da sobre todo en casos de uso excesivo o prolongado de iNO). Otros eventos adversos como hipotensión arterial e hipoxemia no fueron reportados.



- El ECA Miller et al del 2000, presenta criterios de inclusión que se asemejan a la población de interés del presente dictamen a excepción de que no se describe la severidad de la HP en los pacientes incluidos; sin embargo, como se ha descrito anteriormente, no hay un consenso claro sobre la definición de severidad de HP. Asimismo, el estudio reportó desenlaces que son de interés para el presente dictamen como tiempo de hospitalización, tiempo de ventilación y mortalidad. Un desenlace adicional medido por el estudio fue la frecuencia de aparición de crisis hipertensiva pulmonar que es una complicación directa de HP y es de importancia clínica para el paciente. Con respecto a la validez interna del estudio, en general fue un estudio con bajo riesgo de sesgo dado que utilizaron una metodología adecuada para el proceso de aleatorización, el ocultamiento de la secuencia de asignación, el balance de ambos grupos, el análisis y el reporte de los resultados. Adicionalmente, se reportaron todos los desenlaces descritos en la metodología del estudio. Sin embargo, se debe resaltar que el protocolo del estudio no fue publicado. Finalmente, el estudio fue financiado con fondos estatales australianos e instituciones universitarias y de investigación por lo que hay una menor probabilidad de sesgo inherente a la presencia de conflictos de interés.



- Adicionalmente, un estudio observacional que incluyó 294 pacientes pediátricos postoperados de una cirugía cardíaca por presentar una comunicación atrioventricular, encontró que los pacientes que recibieron iNO en el periodo postoperatorio tuvieron de manera significativa una menor mortalidad en comparación con los que recibieron la mejor terapia de soporte disponible. En otro estudio observacional prospectivo que evaluó la seguridad del uso de iNO en las unidades de cuidados intensivos posterior a una cirugía cardíaca se encontró que el evento adverso de hipertensión pulmonar de rebote fue en menos de 3 % en niños y neonatos, así como la presencia de metahemoglobinemia fue de 2.5 % en los que se le realizó la medición.



- En conclusión, se tiene evidencia de que el uso de iNO, en comparación a la mejor terapia de soporte, es eficaz y seguro para el manejo de pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar severa que se encuentran en el periodo postoperatorio de cirugía cardiovascular. Esto ha sido demostrado por una menor frecuencia de la complicación de crisis hipertensiva pulmonar basado en evidencia de ECA, por una menor mortalidad así como una frecuencia baja de

los eventos adversos de hipertensión pulmonar de rebote y de metahemoglobinemia basadas en evidencia de estudios observacionales.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de óxido nítrico inhalatorio por vía endotraqueal para el manejo de los pacientes menores de 14 años que presentan hipertensión pulmonar severa durante el periodo postoperatorio de una cirugía cardiovascular, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación y está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de óxido nítrico inhalado, para el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar severa en estadio perioperatorio y postoperatorio de cirugía cardiovascular. Así, el Dr. Rubén Daniel Ortiz Rojas Chávez del Instituto Nacional Cardiovascular de EsSalud (INCOR-EsSalud) y el Dr. Julio Cesar Aguilar Chávez del INCOR-EsSalud, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico óxido nítrico inhalado según las cinco siguientes preguntas PICO por tratarse de cinco pacientes diferentes:

**Tabla 1.** Pregunta PICO 01 propuesta por el Instituto Nacional Cardiovascular de EsSalud (Dr. Rubén Daniel Ortiz Rojas Chávez)

<b>P</b>	Paciente de 1 mes con antecedente de prematuridad y ventilación mecánica post operada de reparación de arco aórtico interrumpido y ventriculoseptoplastía, que cursa con signos de bajo gasto cardiaco asociado a hipertensión pulmonar severa sin respuesta a vasodilatadores sistémicos
<b>I</b>	Óxido nítrico, 20 ppm inhalado continuo por 72 horas
<b>C</b>	No hay otra alternativa en el Perú
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducir la incidencia de hipertensión pulmonar post operatoria y optimización trabajo ventricular derecho.</li> <li>- Disminuir el tiempo de ventilación mecánica</li> <li>- Evitar la ventilación mecánica prolongada</li> <li>- Traslape seguro a vasodilatadores por vía oral</li> </ul>

**Tabla 2.** Pregunta PICO 02 propuesta por el Instituto Nacional Cardiovascular de EsSalud (Dr. Rubén Daniel Ortiz Rojas Chávez)

<b>P</b>	Paciente de 1 mes con antecedente de prematuridad y ventilación mecánica post operada de reparación de arco aórtico interrumpido y ventriculoseptoplastía, que cursa con signos de bajo gasto cardiaco asociado a hipertensión pulmonar severa sin respuesta a vasodilatadores sistémicos
<b>I</b>	Óxido nítrico, 20 ppm inhalado continuo por 72 horas
<b>C</b>	No hay otra alternativa en el Perú



<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducir la incidencia de hipertensión pulmonar post operatoria y optimización trabajo ventricular derecho.</li> <li>- Disminuir el tiempo de ventilación mecánica</li> <li>- Evitar la ventilación mecánica prolongada</li> <li>- Traslape seguro a vasodilatadores por vía oral</li> </ul>
----------	--

**Tabla 3.** Pregunta PICO 03 propuesta por el Instituto Nacional Cardiovascular de EsSalud (Dr. Rubén Daniel Ortiz Rojas Chávez)

<b>P</b>	Paciente de 5 años, post operada de trasplante cardiaco, hipertensión pulmonar severa post operatoria.
<b>I</b>	Óxido nítrico, 20 ppm inhalado continuo por 72 horas
<b>C</b>	No hay otra alternativa en el Perú
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducir la incidencia de hipertensión pulmonar post operatoria y optimización trabajo ventricular derecho.</li> <li>- Disminuir el tiempo de ventilación mecánica</li> <li>- Evitar la ventilación mecánica prolongada</li> <li>- Traslape seguro a vasodilatadores por vía oral</li> </ul>



**Tabla 4.** Pregunta PICO 04 propuesta por el Instituto Nacional Cardiovascular de EsSalud (Dr. Rubén Daniel Ortiz Rojas Chávez)

<b>P</b>	Paciente de 1 año síndrome Down, post operada de ventriculoseptoplastía mas atrioseptoplastía mas plastía tricuspídea, hipertensión pulmonar severa post operatoria.
<b>I</b>	Óxido nítrico, 20 ppm inhalado continuo por 72 horas
<b>C</b>	No hay otra alternativa en el Perú
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducir la incidencia de hipertensión pulmonar post operatoria y optimización trabajo ventricular derecho.</li> <li>- Disminuir el tiempo de ventilación mecánica</li> <li>- Evitar la ventilación mecánica prolongada</li> <li>- Traslape seguro a vasodilatadores por vía oral</li> </ul>



**Tabla 5.** Pregunta PICO 05 propuesta por el Instituto Nacional Cardiovascular de EsSalud (Dr. Julio Cesar Aguilar Chávez)

<b>P</b>	Paciente de 22 días, tronco arterioso tipo I (Collet-Edwards) y tipo A4 (Van Praagh), insuficiencia válvula trunca moderada, PCA tubular 3.5 mm, CIV subarterial 16 mm, CIA amplio 13 mm, IT severa, IM moderada disfunción sistólica biventricular, derrame pericárdico leve con alto riesgo de desarrollar crisis de hipertensión pulmonar post operatoria.
----------	---



<b>I</b>	Óxido nítrico, 20 ppm inhalado continuo por 72 horas
<b>C</b>	No hay otra alternativa en el Perú
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducir la incidencia de hipertensión pulmonar post operatoria y optimización trabajo ventricular derecho.</li> <li>- Disminuir el tiempo de ventilación mecánica</li> <li>- Evitar la ventilación mecánica prolongada</li> <li>- Traslape seguro a vasodilatadores por vía oral</li> </ul>

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a las diferentes partes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con los médicos asistenciales Rubén Daniel Ortiz Rojas y Lilian Isabel Chancafe Morgan del INCOR-EsSalud, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. De esta manera, los especialistas ayudaron a optimizar la formulación de la pregunta PICO final que se presenta a continuación en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Pregunta PICO validada con especialistas

<b>P</b>	Paciente menor de 14 años de edad con hipertensión pulmonar severa en período perioperatorio y postoperatorio de cirugía cardiovascular
<b>I</b>	Óxido nítrico inhalado
<b>C</b>	Mejor terapia de soporte*
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eventos adversos</li> <li>- Uso de ECMO</li> <li>- Mortalidad</li> <li>- Tiempo en ventilación mecánica</li> <li>- Tiempo de hospitalización</li> <li>- Calidad de vida</li> <li>- Optimización de la falla cardiaca derecha</li> </ul>

\*ventilación convencional o de alta frecuencia, sedación, inotrópicos, relajante muscular. ECMO= oxigenación por membrana extracorpórea (por sus siglas en inglés)



## B. ASPECTOS GENERALES

La hipertensión pulmonar (HP) en la población pediátrica es una enfermedad con escasos datos sobre su incidencia o prevalencia. Se aproxima que en algunos países la incidencia varía de 3 a 20 casos por millón de niños por año (M. Mullen and Kulik 2019). En el Perú se desconocen estos valores. Debido a la baja frecuencia de la enfermedad, la mayoría de estudios realizados incluyen una muestra pequeña. Para el caso específico de pacientes pediátricos que son sometidos a una intervención quirúrgica cardiovascular, la HP como una complicación y la crisis hipertensiva pulmonar ocurre de 2 % a 7 % y de 0.75 % a 4 % de los casos, respectivamente (Abman et al. 2015). Se



estima que el riesgo de muerte por crisis hipertensiva pulmonar asociada a una cirugía cardíaca en la población pediátrica es de aproximadamente 20 % (Lindberg et al. 2002). La HP es una enfermedad de pobre pronóstico que puede empeorar en el periodo perioperatorio y en caso de no ser tratada conlleva con alta frecuencia a la muerte (Kaestner et al. 2016).



La hipertensión pulmonar (HP) es una condición de pobre pronóstico que se caracteriza por la pérdida de los vasos pulmonares pequeños (arteriolas, capilares y vénulas) y una remodelación obstructiva de la misma (Vonk Noordegraaf et al. 2019). Estos cambios estructurales conllevan a una elevada presión a nivel de las arterias pulmonares y una elevada resistencia vascular pulmonar (RVP) que con el paso del tiempo puede desencadenar en una falla cardíaca derecha, una compresión y/o incapacidad de llenado del ventrículo izquierdo y finalmente en una falla cardíaca terminal (Humbert et al. 2019). La HP puede ser asintomática o presentarse con dificultad para respirar (disnea), fatiga, mareos, hinchazón de las piernas (edema de miembros inferiores), labios y piel de color morado (cianosis), dolor en el tórax y/o palpitaciones (M. Mullen and Kulik 2019).



Debido a que existen numerosas enfermedades asociadas a la HP, existe a nivel mundial una clasificación creada por expertos en HP y la Organización Mundial en Salud (OMS) la cual agrupa a estas enfermedades en base a similares mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica, características hemodinámicas y manejo. En el 2018 se realizó el sexto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar donde se actualizaron los cinco grupos de la clasificación de HP (ver tabla 7).

**Tabla 7.** Clasificación actualizada de hipertensión pulmonar en pacientes pediátricos y adultos según el sexto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar (2018).

**Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**

- 1.1 HAP idiopática
- 1.2 HAP hereditaria
- 1.3 HAP inducida por toxinas y drogas
- 1.4 HAP asociada a:
  - 1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
  - 1.4.2 Infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana)
  - 1.4.3 Hipertensión portal
  - 1.4.4 Enfermedad cardíaca congénita
  - 1.4.5 Esquistosomiasis
- 1.5 HAP que han respondido a largo plazo a bloqueadores de los canales de calcio
- 1.6 HAP con características evidentes de implicación de venas/capilares (enfermedad veno-oclusiva pulmonar, hemangiomatosis capilar pulmonar)
- 1.7 Síndrome de hipertensión pulmonar persistente del neonato





**Grupo 2: Hipertensión pulmonar (HP) secundaria a enfermedad cardiaca izquierda**

- 2.1 HP secundaria a falla cardiaca con FEVI preservada
- 2.2 HP secundaria a falla cardiaca con FEVI reducida
- 2.3 Enfermedad cardiaca valvular
- 2.4 Condiciones cardiovasculares congénitas/adquiridas que conllevan a HP post-capilar

**Grupo 3: HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia**

- 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva
- 3.2 Enfermedad pulmonar restrictiva
- 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos obstructivo/restrictivo
- 3.4 Enfermedad pulmonar sin hipoxia
- 3.5 Desorden pulmonar del desarrollo

**Grupo 4: HP secundaria a obstrucciones de la arteria pulmonar**

- 4.1 HP tromboembólica crónica
- 4.2 Otras obstrucciones de la arteria pulmonar

**Grupo 5: HP con mecanismos inciertos y/o multifactoriales**

- 5.1 Desórdenes hematológicos
- 5.2 Desórdenes metabólicos y sistémicos
- 5.3 Otros
- 5.4 Enfermedad cardiaca congénita compleja



Fuente adaptada al español: Simonneau G. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Number 4 in the series "Proceedings of the 6<sup>th</sup> World Symposium on Pulmonary Hypertension"



Existe un estudio retrospectivo reciente que evalúa las causas de HP en pacientes pediátricos en el Perú. De esta manera, el estudio incluyó pacientes con HP de tres meses a 15 años de edad que se sometieron a un cateterismo cardiaco en el INCOR durante el 2015 y el 2016 (Pumacayo Cárdenas, Skrabonja Crespo, and Quea Pinto 2019). El objetivo del estudio fue detallar las características clínicas y epidemiológicas de esta enfermedad en 57 pacientes. El 89.5 % (51 casos) de los pacientes pertenecían al grupo 1 según la clasificación de HP que será detallada más adelante y presentaban en la mayoría de casos cardiopatías congénitas asociadas; el otro 10.5 % (6 casos) pertenecía al grupo 2. Del total de la muestra, a cinco pacientes se les realizó una cirugía cardiovascular correctiva y a siete una cirugía paliativa; en cuatro casos (7 %) la HP se presentó en el período postoperatorio. Adicionalmente, se reporta que 15.8 % presentan trisomía de cromosoma 21; 49 % y 33 % presentan una clase funcional II y III, respectivamente. De esta manera se observa que este estudio refleja el tipo de pacientes que han originado la solicitud del presente dictamen dado a que la trisomía 21 y la presencia de síntomas por falla cardiaca se encuentran presentes en la mayoría de pacientes que incitaron la solicitud del presente dictamen.

La definición estricta de HP según la OMS es un valor de presión arterial pulmonar media (PAP media)  $\geq 25$  mmHg que debe ser medido a través de una cateterización del corazón

derecho en posición supina y en reposo. Este punto de corte publicado por la OMS en 1975 fue arbitrario y dirigido a detectar casos severos de HP primaria debido a que se incrementó el reporte de casos secundario al uso de 'aminoxafen', una droga estimulante utilizada para perder peso que finalmente fue retirada del mercado en 1972 (Simonneau et al. 2019). Sin embargo, a través de datos actualizados obtenidos por cateterización del corazón derecho en individuos sanos (Kovacs et al. 2009), se sugiere que la nueva definición de HP sea un valor de PAP media  $>20$  mmHg en conjunto con un valor de resistencia vascular pulmonar (RVP)  $\geq 3$  unidades Wood (uW) (Rosenzweig et al. 2019). Adicionalmente, se debe resaltar que estos valores de PAP media que definen la HP se deben considerar a partir de los tres meses de edad. Esto se debe a que la circulación cardiopulmonar al nacimiento es distinta, con un valor de presión en el corazón derecho mayor al del corazón izquierdo, la cual va disminuyendo hasta llegar a valores similares al adulto entre los dos y los tres meses de edad. Debido a que el nuevo punto de corte ha sido implementado recientemente, los especialistas del INCOR-EsSalud recomiendan que en el presente dictamen se consideren ambos puntos de corte ( $\geq 25$  y  $>20$  mmHg) como definición de HP.

La severidad de la HP no presenta una definición clara debido a la amplia clasificación de esta enfermedad. Para la HAP (todo el grupo 1), la severidad de HP se evalúa de acuerdo a una adaptación de la OMS de la clasificación de falla cardíaca según la *New York Heart Association* (NYHA). Es así como la severidad y el pobre pronóstico de la HP va aumentando de acuerdo a la mayor presencia de signos y síntomas de falla cardíaca y a mayor limitación de actividad física; mas no hay una definición puntual sobre cuando llamar a la HP 'severa' (Vachery and Simonneau 2010). Por otro lado, para la hipertensión pulmonar persistente del neonato (subtipo del grupo 1), la HP se considera severa cuando el índice de oxigenación es mayor a 25 (Stark and Eichenwald 2019).

La crisis hipertensiva pulmonar o crisis aguda de hipertensión pulmonar, es una complicación potencialmente fatal de la HP que puede ocurrir secundariamente a una cirugía, anestesia, enfermedad pulmonar aguda (como neumonía), fiebre, hipovolemia o en algunos casos por la interrupción de la infusión de prostanoïdes (M. P. Mullen and Kulik 2019). En la guía realizada por la *American Heart Association* y *American Thoracic Society* (AHA/ATS), en el periodo perioperatorio (de procedimientos por enfermedades congénitas del corazón y para trasplantes de pulmón o corazón) se utiliza el término de "crisis" de HP o falla cardíaca aguda cuando ocurre un súbito incremento de la PAP y la RVP que provoca una falla cardíaca derecha que conlleva por el lado sistémico a la hipotensión sistémica y una disminución del gasto cardíaco, y por el lado pulmonar a una disminución del flujo pulmonar e hipoxia. Tanto las consecuencias sistémicas como pulmonares provocan una acidosis (acidosis metabólica por el lado sistémico y acidosis respiratoria por el lado pulmonar) que empeora la HP y crea un círculo vicioso (Abman et al. 2015).





El manejo de HP se debe realizar en un centro especializado con equipos multidisciplinarios para proporcionar el cuidado necesario. Para el caso de que la HP sea causada o exacerbada por una enfermedad de fondo, el tratamiento de esta enfermedad de fondo es crítica como parte del manejo. En los pacientes con HP que se encuentran en el período postoperatorio, población específica del presente dictamen, el iNO forma parte de la terapia inicial estándar que se debe brindar a los pacientes con HP postoperatoria, adicionalmente a los cuidados convencionales, debido a su selectividad pulmonar, facilidad de administración y rápido efecto según la guía de la AHA/ATS (Abman et al. 2015). En algunos casos, la terapia de soporte para el manejo de HP severa no es suficiente y conlleva a un colapso del sistema cardiopulmonar que solo puede ser manejado con mecanismos tecnológicos de soporte avanzado como el ECMO o el trasplante de pulmón (Kaestner et al. 2016). A pesar de que la alternativa de ECMO se encuentra disponible en el INCOR-EsSalud para dar soporte pulmonar y cardiaco cuando los pacientes no responden a la terapia convencional de HP severa perioperatoria, esta tecnología es de alto riesgo por aumentar la probabilidad de hemorragias y trombosis (Sklar et al. 2016).



Actualmente, según los médicos expertos de EsSalud, la institución no cuenta con alternativas específicas de tratamiento para la población de interés del presente dictamen por lo que solo reciben la terapia de soporte que consiste en ventilación convencional o de alta frecuencia, sedación, inotrópicos o relajante muscular. Los especialistas sugieren que una terapia para la hipertensión pulmonar como el iNO ofrecería mejores resultados clínicos en el periodo perioperatorio por su efecto de vasodilatación pulmonar selectiva por lo que han solicitado al IETSI la evaluación de esta tecnología.

En ese sentido, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de óxido nítrico inhalado (iNO) en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes menores de 14 años con hipertensión pulmonar severa que se encuentran en período perioperatorio y postoperatorio de cirugía cardiovascular.



### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico es un vasodilatador que actúa como relajante del músculo liso que reviste los vasos a nivel pulmonar. Es en este tipo de músculo que el óxido nítrico activa la guanilato ciclasa soluble para formar GMP cíclico, que a su vez promueve la relajación de los músculos dependientes de calcio. Cuando el óxido nítrico es inhalado, este se difunde rápidamente a través de la membrana alveolo-capilar y produce la dilatación de los vasos pulmonares de manera selectiva y es así que su efecto a nivel sistémico es mínimo a causa de su corta vida media (dado a que se une a la hemoglobina, se oxida rápidamente e interactúa con radicales libres) (Klinger 2019). Es por su efecto

vasodilatador a nivel pulmonar al ser inhalado, que se utiliza para el manejo de hipertensión pulmonar.

La administración del óxido nítrico se realiza de manera inhalatoria a una dosis de 20 ppm (partes por millón) como dosis máxima, de forma continua, durante un máximo de 14 días o hasta que se resuelva la desaturación de oxígeno subyacente.

Dentro de los posibles eventos adversos del uso de iNO, solo se reporta el riesgo de hipotensión el cual se puede dar en aproximadamente en el 14 % de los pacientes. Adicionalmente se han reportado casos de hipoxemia, metahemoglobinemia, edema pulmonar e hipertensión pulmonar de rebote (este último por una discontinuación abrupta del iNO) (UpToDate 2020).

La EMA desde el 2011 tiene aprobado el uso comercial de iNO para pacientes neonatos con problemas respiratorios asociados a hipertensión pulmonar y en pacientes de todas las edades que serán sometidos a una cirugía de corazón y que presenten hipertensión pulmonar. De esta manera, esta última entidad reguladora sí aprueba el uso de iNO para la población de interés del presente dictamen basándose en siete estudios aleatorizados controlados, de los cuales dos de ellos son de tipo cruzado.

Por otro lado, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) no ha aprobado la comercialización del iNO para la población específica de interés del presente dictamen. Según la etiqueta de la FDA, el iNO se encuentra aprobado en neonatos (primer mes de vida) con falla respiratoria hipóxica asociada a la evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar. Las indicaciones de uso de iNO son solo específicas para neonatos en un contexto más amplio dado a que no realizan ninguna mención del periodo perioperatorio. Cabe mencionar que la FDA solo ha realizado cambios en las últimas tres actualizaciones de la etiqueta de iNO sobre las especificaciones de la máquina que se debe usar para administrar el medicamento.

En Perú, el iNO no se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (IETSI-EsSalud 2020) ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)(MINSa 2018) para el tratamiento de hipertensión severa perioperatoria. En el mercado peruano, el principio activo de iNO en la presentación de 800 ppm presenta el siguiente único registro sanitario:

**Tabla 8.** Registro sanitario de óxido nítrico inhalado (DIGEMID - MINSa 2020)

Registro Sanitario	Nombre	Titular	Fecha de vencimiento
GME0001	HGIP 800 ppm (V/V)	PRAXAIR PERU S.R.L.	07/05/2023

Fuente: Registro sanitario de productos farmacéuticos MINSa. Disponible en:  
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

Según los datos del Sistema Informático SAP de EsSalud (Sistema SAP – EsSalud 2019), el precio de iNO por un metro cúbico (1 m<sup>3</sup>) es de S/ 15,820.00. De acuerdo a la información proporcionada en ambas solicitudes de la tecnología sanitaria a través de la Carta N° 1786 DIR-INCOR-ESSALUD-2019 y Carta N° 1797 DIR-INCOR-ESSALUD-2019, se está considerando la administración de la dosis máxima aprobada la etiqueta de 20 ppm diarios con una duración de tratamiento de 3 días por lo que el costo total de tratamiento con óxido nítrico inhalado es de S/ 9600.00 por paciente (gasto diario de S/ 3200.00).



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA



Para responder la pregunta PICO de investigación (Tabla 6) se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática abierta en las bases de datos MEDLINE vía *PubMed*, *Cochrane Database* (ambas estrategias de búsqueda en el Material Suplementario) y [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Adicionalmente se realizó una búsqueda manual de guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias en las páginas web de: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), Agency for Health Research and Quality (AHRQ), Guidelines International Network (G-I-N), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (RedETSA), y Base Regional de Informes de Evaluaciones de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Por último, se revisaron las sociedades especializadas en hipertensión pulmonar como la American College of Cardiology Foundation (ACCF), la American Heart Association (AHA), la European Respiratory Society (ERS) y la American Thoracic Society (ATS).



#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda responder a la pregunta PICO se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos MeSH<sup>1</sup> y términos generales de lenguaje libre.

La búsqueda de estudios se realizó el 29 de diciembre del 2019 sin restricciones de idiomas. La estrategia de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describe en las tablas 1 y 2 del material suplementario.



<sup>1</sup> Término MeSH (acrónimo de Medical Subject Headings): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

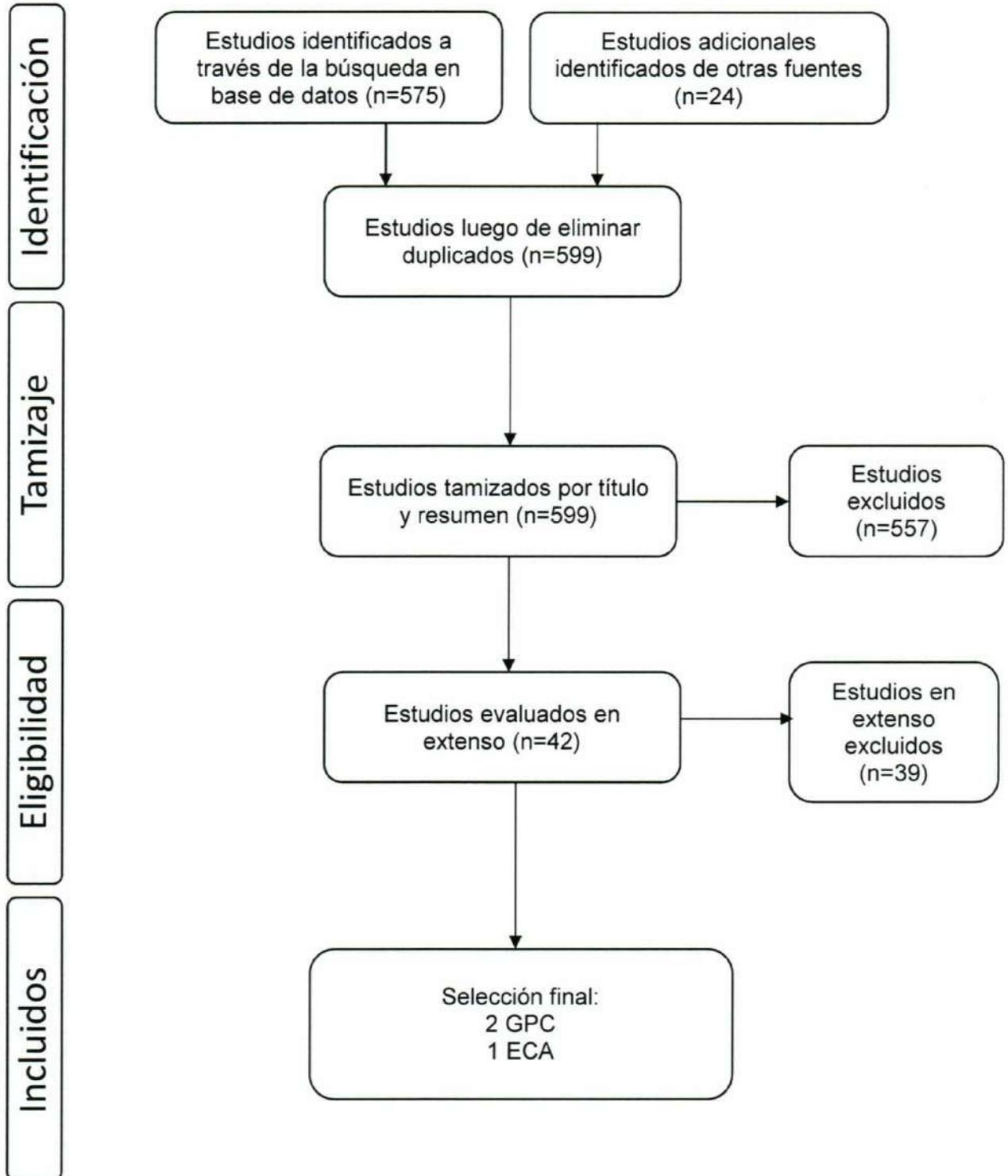
### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas con meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que permitieran responder la pregunta PICO formulada. Los registros obtenidos en las diferentes bases de datos fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). En dicho aplicativo, inicialmente se eliminaron los duplicados para iniciar con la primera fase la selección de registros que en base al título y resumen respondían con alta probabilidad la pregunta PICO. Los artículos seleccionados fueron evaluados a texto completo en una segunda fase de selección.



#### IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujo de selección de bibliografía encontrada



## A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

### Guías de práctica clínica (GPC)

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), 2019 – “2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT”.
- American Heart Association and American Thoracic Society (AHA/ATS), 2015 – “Pediatric Pulmonary Hypertension. Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society”.

#### Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia:

- European Respiratory Society (ERS), 2019 - “Sixth World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) - Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management”.

Este documento es parte de una serie de 13 publicaciones realizadas por expertos de múltiples países en hipertensión arterial. Se excluye porque no incluye la población de interés y es una revisión de la literatura que no emite recomendaciones utilizando un sistema de gradación.

- American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA), 2009 – “ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association”.

Este documento es un consenso de expertos de la ACCF y la AHA que emite recomendaciones sobre hipertensión pulmonar. A pesar de contener un capítulo sobre HP en pacientes que se van a someter a una cirugía cardíaca, las recomendaciones que brinda la guía sobre la población de interés del presente dictamen no se realizan bajo un marco de gradación con respecto a la clase de recomendación ni el nivel de evidencia por lo que fue excluida.

### Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

No se identificaron ETS que puedan incluirse dentro del dictamen.



## Revisiones sistemáticas (RS)

### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

No se encontraron RS que puedan incluirse dentro del dictamen.

### Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Sardo et al., 2018 - *Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (Sardo et al. 2018)*. Es una RS de ECA que evaluó la eficacia y seguridad de la administración perioperatoria de iNO en cirugía cardíaca en comparación con placebo u otros comparadores basado en comparaciones directas. La fecha de la búsqueda de la literatura fue enero del 2018. A pesar de reportar desenlaces de interés para el presente dictamen, la RS se excluyó debido a que incluyeron en el meta-análisis algunos ECA con comparadores que no son de interés para la pregunta PICO del dictamen. Esta RS fue utilizada para corroborar la inclusión de estudios primarios de interés que serán descritos a detalle en el presente dictamen.
- Bizarro et al., 2014 - *Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension in infants and children with congenital heart disease (Bizarro, Gross, and Barbosa 2014)*. Es una RS de ECA y cuasi-ECA que evaluó el uso de iNO postoperatorio en comparación con placebo o manejo convencional en población pediátrica con enfermedad congénita cardíaca e hipertensión pulmonar con respecto al desenlace principal de mortalidad; también se evaluó tiempo de hospitalización. La fecha de la búsqueda de la literatura fue diciembre del 2013. Se excluyó dado que no proporciona resultados de meta-análisis que incluyan dos o más estudios en alguno de los desenlaces de interés. Esta RS fue utilizada para corroborar la inclusión de estudios primarios de interés que serán descritos a detalle en el presente dictamen.

## Ensayos clínicos

### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Miller et al., 2000 – “Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomized double-blind study”(Miller et al. 2000).

### Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Day et al., 2000 – “Randomized Controlled Study of Inhaled Nitric Oxide after operation for congenital heart disease” (Day et al. 2000). El estudio fue excluido



por no presentar desenlaces de interés según la pregunta PICO del dictamen. Cabe mencionar que el estudio realiza una breve mención de que no se presentaron 'complicaciones' o 'efectos adversos' asociados al iNO, sin embargo no brinda ninguna especificación sobre la definición de estos desenlaces ('complicación' y 'efectos adversos').



### Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados:

- Ensayo clínico completado: NCT01959828, IK-3001 (óxido nítrico inhalado), fase III, en pacientes japoneses adultos y pediátricos con hipertensión pulmonar peri- y postoperatoria asociada a una cirugía cardíaca. A pesar de que el estudio fue completado con 18 pacientes en julio del 2014, no se incluyó en el presente dictamen dado a que no se cuentan con ningún tipo de resultados publicados (Mallinckrodt Pharmaceutical 2016). Estudio registrado en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

## B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

**European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), 2019 – “2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT”**

Este documento de consenso fue preparado por la *European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN)* en el 2019 y es una actualización y ampliación de información de un conjunto de 10 publicaciones sobre hipertensión pulmonar pediátrica publicada en el 2016. Esta guía tiene como objetivos: 1) discutir los nuevos cambios en la clasificación y las definiciones de HP así como los ensayos clínicos que la sustentan, 2) brindar recomendaciones para el óptimo diagnóstico y tratamiento de infantes, niños y adultos jóvenes con HP, de acuerdo al sistema de gradación de la AHA y la ESC, de acuerdo a medicina basada en evidencia y recomendación de expertos, 3) describir las características y formular manejos propios de la HP pediátrica, así como definir las carencias de conocimiento sobre la HP pediátrica, y 4) discutir nuevas terapias para el manejo de la HP.

La guía fue desarrollada por la EPPVDN, una organización sin fines de lucro que se dedica a la investigación de métodos diagnósticos y tratamiento de enfermedad vascular hipertensiva pulmonar en la población pediátrica, así como en falla cardíaca asociada. Esta organización se autodenomina independiente de cualquier asociación o industria. Para la elaboración de esta GPC, se desarrolló una búsqueda bibliográfica desde 1998 hasta el 2018 de todo estudio o ensayo clínico, guía, consenso y revisión sobre la HP

en población pediátrica y/o adulta (esta última en caso de incluir >10 % de pacientes pediátricos) que contuviera el término “hipertensión pulmonar” en conjunto con 10 términos más. Finalmente, esta GPC utiliza el sistema de gradación de la European Society of Cardiology (ESC) y la American Heart Association (AHA) a base de cinco clases de recomendación<sup>2</sup> (COR, por sus siglas en inglés) y tres niveles de evidencia<sup>3</sup> (LOE, por sus siglas en inglés).



Con respecto a las recomendaciones relacionadas a la pregunta PICO del dictamen (pacientes con hipertensión pulmonar severa en su estadio perioperatorio y postoperatorio), la guía presenta diversas recomendaciones sobre el manejo de la hipertensión pulmonar aguda en la unidad de cuidados intensivos (UCI) pediátrica. Cabe resaltar que las recomendaciones no son específicas para pacientes en su periodo perioperatorio o postoperatorio. Sin embargo, se encuentra estandarizado que todos los pacientes a los que se le ha realizado una cirugía cardiovascular deben permanecer en una UCI posterior a la cirugía, y es en este período postoperatorio dentro de una UCI que pueden desarrollar una hipertensión pulmonar severa. De esta manera, la EPPVDN refiere que el óxido nítrico inhalado puede ser considerado para el tratamiento de HP postoperatoria en pacientes con ventilación mecánica para mejorar su oxigenación y reducir el riesgo de una crisis de HP (COR IIb, LOE B). Esta recomendación se basa en los resultados de la revisión sistemática de Bizzarro et al (Bizzarro, Gross, and Barbosa 2014), que fue evaluada y excluida por el presente dictamen por no presentar desenlaces de interés de la pregunta PICO, así como el ensayo clínico Miller et al (Miller et al. 2000) que será descrito más adelante.



La guía además recomienda el uso de oxígeno para niveles de saturación de oxígeno menores de 95 % en caso de presentar una anatomía cardíaca normal, así como el uso endovenoso de prostanoïdes durante las recomendaciones generales para el manejo de hipertensión pulmonar. La guía refiere que el iNO es principalmente utilizado en la unidad de cuidados intensivos y es de utilidad en pacientes con crisis vascular pulmonar aguda y/o una exacerbación aguda de hipertensión pulmonar en el caso de enfermedad del parénquima pulmonar y/o enfermedad pulmonar persistente del recién nacido de fondo (COR I, LOE B).

Entre las limitaciones de la metodología utilizada por la guía, considerando el dominio de rigor en la elaboración del instrumento AGREE II (AGREE 2009), se encontraron la

<sup>2</sup> Clase I: evidencia y/o acuerdo general de que un tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil, eficaz (redacción sugerida: “es recomendado”/“está indicado”); Clase II: evidencia conflictiva y/o divergente en opinión sobre la utilidad, eficacia de un tratamiento o procedimiento; Clase IIa: Peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia (redacción sugerida: “se debe considerar”); Clase IIb: utilidad/eficacia se encuentra menos establecida por la evidencia/opinión (redacción sugerida: “puede ser considerada”); Clase III: Evidencia o acuerdo general de que un tratamiento o procedimiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede ser perjudicial (redacción sugerida: “no está recomendado”).

<sup>3</sup> Nivel A de la evidencia: los datos provienen de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o meta-análisis; Nivel B de la evidencia: los datos provienen de un ensayo clínico aleatorizado o de estudios grandes no aleatorizados; Nivel C de la evidencia: consenso de la opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros.





falta de métodos sistemáticos para la búsqueda y selección de nueva evidencia. No se especifica si se formularon preguntas específicas para de acuerdo a ello formular las recomendaciones. Tampoco se describen los criterios para seleccionar la evidencia que sustenta la GPC. Esta guía no es explícita en sus fortalezas y limitaciones, y no menciona de manera clara si tuvo una revisión por un grupo externo antes de su publicación. Además, 63 % de los miembros que escribieron la guía presentaron conflictos de interés por haber recibido honorarios o apoyo en investigación, la presentación de un tema, brindar servicios de consultoría, participación de propiedad de diversas empresas farmacéuticas de medicamentos utilizados en hipertensión arterial. Dentro de las fortalezas de esta GPC, cabe destacar que, para la elaboración de los documentos de la versión original del 2016, cada manuscrito fue revisado por al menos dos pares externos y dos pares de la International Society of Heart and Lung Transplantation (*ISHLT*); este proceso de evaluación externa no es mencionado en la versión actualizada del 2019 revisada para el presente dictamen.

En conclusión, para los pacientes de la población de la pregunta PICO, esta GPC recomienda que el uso de iNO para el tratamiento de HP postoperatoria puede ser considerado en pacientes en ventilación mecánica para mejorar su oxigenación y reducir el riesgo de una crisis hipertensiva pulmonar.



#### **American Heart Association and American Thoracic Society (AHA/ATS), 2015 – “Pediatric Pulmonary Hypertension. Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society”**

Esta guía estadounidense sobre el manejo clínico de hipertensión pulmonar arterial pediátrico fue elaborada entre el 2010 y el 2014 por un grupo multidisciplinario de clínicos e investigadores clínicos seleccionados por miembros de la American Heart Association (AHA) y la American Thoracic Society (ATS). El principal objetivo de esta GPC es brindar recomendaciones sobre el diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión pulmonar pediátrica.



Para la elaboración de esta GPC se desarrolló una búsqueda estratégica por bibliotecólogos médicos con experiencia en PubMed y Ovid Medline utilizando términos de búsqueda estándar como “hipertensión pulmonar” así como otros términos de enfermedades asociadas a HP, medicamentos específicos para HP y otros tópicos relacionados. Dado a que la guía se realizó en un lapso de cuatro años, se realizaron múltiples actualizaciones de la búsqueda. Las recomendaciones formuladas se basan en una revisión exhaustiva de la literatura, así como la opinión de expertos, y utilizan un sistema de gradación con cuatro clases de recomendación (COR)<sup>4</sup> según el tamaño del

<sup>4</sup>Clase I (beneficio>>>riesgo): procedimiento o tratamiento **debe** ser realizado o administrado; Clase IIa (beneficio>>riesgo, necesidad de estudios adicionales con objetivos enfocados): **es razonable** realizar el procedimiento o administrar el tratamiento; Clase IIb (beneficio ≥ riesgo, necesidad de estudios adicionales con

efecto del tratamiento y tres niveles de evidencia (LOE)<sup>5</sup> según la precisión del efecto del tratamiento estipulado por la American College of Cardiology Foundation/AHA Clinical Practice Guideline Methodology Summit Report (Jacobs et al. 2013).



Dentro de las estrategias postoperatorias generales o convencionales para prevenir una crisis de HP o una falla ventricular derecha, la GPC recomienda que se debe evitar la hipoxia, la acidosis y la agitación (COR I, LOE B). Además, la GPC refiere que puede ser de utilidad la inducción de alcalosis para el tratamiento de una crisis de hipertensión pulmonar (COR IIa, LOE C) y recomienda la administración de opiáceos, sedantes y relajantes musculares para adicionalmente reducir la respuesta de estrés que se da en el postoperatorio. Sobre la intervención de interés del presente dictamen, la GPC refiere que adicional a los cuidados convencionales postoperatorios, el uso de iNO debe ser utilizado como terapia inicial para el manejo de una crisis hipertensiva pulmonar y falla cardiaca derecha (COR I, LOE B). La evidencia utilizada para formular dicha recomendación provino del estudio Miller et al (Miller et al. 2000) que será descrito a detalle más adelante y de dos ECA adicionales que fueron excluidos por no presentar los desenlaces de interés del presente dictamen (Russell et al. 1998; Day et al. 2000) o ser un estudio observacional (Journois et al. 2005).



Entre las limitaciones de la metodología utilizada por la GPC, considerando el dominio de rigor en la elaboración del instrumento AGREE II (AGREE 2009), se encontró que no se describen los criterios para seleccionar la evidencia que sustenta la GPC, la falta de revisión por un grupo externo antes de su publicación y que no es explícita en sus fortalezas y limitaciones. Dentro de las fortalezas de esta GPC, cabe destacar que se utilizaron métodos sistemáticos para la búsqueda de nueva evidencia. Adicionalmente, la guía refiere que tiene un proceso muy riguroso para examinar la existencia de conflictos de interés o relaciones con la industria farmacéutica. Sin embargo, la guía considera adecuado que existan conflictos de interés siempre y cuando no sean en más del 50 % de los miembros que participaron en la elaboración de la guía.

En conclusión, para los pacientes de la población de la pregunta PICO, esta GPC recomienda que adicional a los cuidados convencionales postoperatorios, el uso de iNO debe ser utilizado como terapia inicial para el manejo de una crisis hipertensiva pulmonar y falla cardiaca derecha.



objetivos amplios y datos de registros serian de ayuda): el procedimiento o tratamiento **pueden ser considerados**; Clase III (no hay beneficio/ o daño): el procedimiento no es de ayuda o el tratamiento sin prueba de beneficio/el procedimiento tiene un costo excesivo sin beneficio o es dañino o el tratamiento.

<sup>5</sup>Nivel A de la evidencia: múltiples poblaciones evaluadas; los datos provienen de múltiples ECA o meta-análisis; Nivel B de la evidencia: limitadas poblaciones evaluadas; los datos provienen de un único ECA o estudios no aleatorizados; Nivel C de la evidencia: muy limitadas poblaciones evaluadas; solo hay consenso de opinión de expertos, estudio de casos, o cuidado estándar.

## ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

**Miller et al, 2000 – “Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomized double-blind study” (Miller et al. 2000).**



Este estudio es un ECA, controlado con placebo, doble ciego, realizado en un hospital de Australia cuyo objetivo fue evaluar el uso rutinario de iNO posterior a una cirugía cardiaca para corrección de anomalías congénitas en pacientes con HP y su rol en la prevención de una crisis hipertensiva pulmonar. Este estudio fue auspiciado por la *National Health and Medical Research Council* (grant #960809), los fondos del *Macmillan Paediatric Intensive Care Unit*, y la Universidad de Sidney.

Se reclutaron pacientes pediátricos que requerían una cirugía cardiaca correctiva por presentar lesiones cardiacas congénitas, así como presentar hipertensión pulmonar en la evaluación preoperatoria inmediata (definida como PAP media  $\geq 25$  mm Hg o, en caso de ser estimado por ecocardiografía, una PAP mayor a la mitad de la presión arterial sistémica). Se realizó una aleatorización previa a la cirugía de manera computarizada y estratificada por un algoritmo de minimización basada en la presencia o ausencia de Síndrome de Down. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir, posterior a la cirugía y justo antes de la extubación, iNO a una baja dosis continua de 10 ppm (partes por millón) por una duración máxima de 7 días o nitrógeno como placebo. Se menciona que después de los primeros 40 pacientes, se realizó un cambio en la institución con respecto al dispositivo electroquímico utilizado para administrar el iNO (de NoxBox a NODomo).



Todos los pacientes del estudio recibieron el mismo protocolo de terapia de soporte en la unidad de cuidados intensivos (UCI) posterior a la cirugía (sedación, ventilación, uso de inotrópicos, y vasodilatadores). Tanto los pacientes así como los médicos especialistas fueron cegados a la intervención con el uso de cilindros idénticos (tanto de iNO como de nitrógeno).

Los desenlaces de interés para el presente dictamen que fueron reportados por el estudio fueron el tiempo de hospitalización en la UCI, el tiempo en ventilación mecánica y mortalidad. Adicionalmente, otro desenlace medido fue el número de crisis de hipertensión pulmonar (desenlace primario del estudio), definido como un incremento mayor a 75 % de la tasa de presión arterial pulmonar (PAP) y presión arterial sistémica (PAS). Como parte del protocolo del estudio, en caso de presentarse una hipertensión pulmonar clínicamente importante (un incremento mayor a 75 % de la tasa de PAP/PAS en cualquier momento, o un incremento mayor a 50 % de la tasa PAP/PAS en conjunto con inestabilidad hemodinámica) se daba inicialmente una terapia de soporte intensa a base de fentanilo, oxígeno o vasodilatadores. En caso de persistir con la inestabilidad



hemodinámica a pesar de la terapia de soporte intensa se agregaba 10 ppm de iNO de etiqueta abierta.

## Resultados

Se enrolaron a 124 de 130 pacientes antes del inicio de la cirugía; seis pacientes se excluyeron por negativa de firmar el consentimiento informado. Un total de 63 y 61 pacientes fueron aleatorizados al grupo de iNO y placebo, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en los dos grupos del estudio con respecto a las características basales como el sexo, edad, presencia de síndrome de Down, diagnóstico cardiovascular (defectos del septo ventricular o atrio-ventricular, tronco arterioso, anomalía total del drenaje pulmonar venoso) u otras medidas hemodinámicas pre-quirúrgicas como PAP, PAS, índice de resistencia vascular pulmonar o índice de resistencia vascular sistémica. Los diagnósticos más comunes en la muestra fueron defecto del septo ventricular (39 %), síndrome de Down (36 %) y defecto del septo atrio-ventricular (29 %).

Siguiendo el protocolo del estudio en caso de persistir con inestabilidad hemodinámica, se reportó que dos y cinco pacientes en los grupos de iNO y placebo, respectivamente, recibieron iNO de rescate con una duración de tratamiento similar en ambos grupos.

### Tiempo de hospitalización en UCI

Con respecto a la mediana de tiempo de hospitalización en UCI, medido en horas, se reportó una mediana de 138 horas (IQR de 89 a 192) y 162 horas (IQR de 96 a 222 horas) en el grupo de iNO y placebo respectivamente. Esta diferencia no fue significativa ( $p > 0.05$ ).

### Tiempo en ventilación mecánica

Con respecto a la mediana de tiempo de intubación, medido en horas, se reportó una mediana de 117 horas (IQR de 70 a 173) y 140 horas (IQR de 86 a 214 horas) en el grupo de iNO y placebo respectivamente. Esta diferencia no fue significativa ( $p > 0.05$ ). Adicionalmente, con respecto al número de pacientes que requerían aun ser ventilados de manera mecánica a los siete días del procedimiento quirúrgico, se reportó que en el grupo de iNO se encontraban seis pacientes (10 %) en comparación con los 16 pacientes (26 %) del grupo placebo (diferencia significativa con un valor de  $p = 0.021$ ). Finalmente, se reportó que la mediana de tiempo hasta cumplir con los criterios de extubación medido en horas fue más corto en el grupo de iNO; una mediana de 80 horas (IQR de 38 a 121) y 112 horas (IQR de 63 a 164 horas) en el grupo de iNO y placebo, respectivamente, con un valor de  $p = 0.019$ .

### Mortalidad

En total se reportaron ocho fallecidos en el estudio de los cuales cinco (7.9 %) pertenecían al grupo de iNO y tres (4.9 %) al grupo control;  $p = 0.49$ . Solo una de las muertes ocurrió durante el desarrollo del estudio. Sin embargo, esta muerte fue





catalogada como complicación quirúrgica dentro del periodo inmediato postoperatorio en un paciente que recibía una cirugía por el diagnóstico de tronco arterioso e interrupción del arco aórtico. Adicionalmente, dos pacientes fallecieron debido a un gasto cardíaco disminuido y tres fallecieron debido a sepsis. Las dos muertes adicionales (una para cada grupo del estudio) se registraron en pacientes con sospecha de estar cursando una crisis de hipertensión pulmonar asociado a un neumotórax. Ninguna de las ocho muertes reportadas pareció estar asociadas a los efectos del iNO.

### **Crisis hipertensiva pulmonar**

Este fue el desenlace primario del estudio y consistió en medir la frecuencia con que se presentó esta complicación severa de HP. La definición del estudio de crisis hipertensiva pulmonar (CHP) fue un episodio en el que la tasa de la presión arterial pulmonar (PAP) y la presión arterial sistémica (PAS) fuera mayor a 0.75. Asimismo, se catalogó el episodio de CHP como 'mayor' en caso de que se dé una caída de al menos el 20 % de la PAS, una saturación transcutánea de oxígeno menor a 90 %, o ambas; y, se catalogó el episodio de CHP como menor en caso de que la PAS y la saturación transcutánea de oxígeno se encuentren estables.



Con respecto al desenlace de CHP, se reportó una frecuencia significativamente menor en el grupo de iNO en comparación con el grupo placebo: mediana de cuatro episodios (IQR de 0 a 11 episodios) y siete episodios (IQR de 1 a 19 episodios) respectivamente; con un riesgo relativo no ajustado para sobredispersión de 0.66 (IC 95 % de 0.59 a 0.74;  $p < 0.001$ ) y un riesgo relativo ajustado para sobredispersión de 0.65 (IC 95 % de 0.43 a 0.99;  $p < 0.045$ ).

No se reportaron resultados con respecto a los desenlaces de eventos adversos, uso de ECMO, calidad de vida u optimización de la falla cardíaca derecha que son de interés para responder la pregunta PICO del presente dictamen.

### **Análisis crítico**

Se procedió a analizar la validez interna del estudio utilizando como guía la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo para ECA de la Colaboración Cochrane (Sterne et al. 2019).

**Sesgos de selección:** Los autores refieren que los pacientes elegibles para el estudio fueron los que presentaron de manera secuencial los criterios de inclusión para el ECA. Dado a que la aleatorización se realizó con el uso de un algoritmo de minimización estratificada de manera computarizada de acuerdo a la presencia de síndrome de Down, se puede decir que tanto la secuencia aleatorizada de asignación, el ocultamiento de la secuencia de asignación, así como el balance de las diferencias de ambos grupos conllevan a que el estudio presente un bajo riesgo de sesgo de selección.

**Sesgo de realización y de detección:** El estudio fue de doble ciego dado a que ni los participantes, ni los médicos que administraron la intervención conocían a qué grupo



había sido aleatorizado cada paciente debido al uso de cilindros idénticos para el iNO y el gas placebo de nitrógeno, los que estaban protegidos de una cubierta opaca colocada por un investigador no clínico. En ese sentido, se concluye que hay bajo riesgo de sesgo de realización y de detección.



**Sesgo de desgaste:** El sesgo incluye la evaluación de los datos perdidos por retiro del estudio, pérdida de seguimiento y exclusiones del análisis. Dada la naturaleza del estudio (pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos), no se dieron pérdidas en el seguimiento. No se reportaron pacientes que se retiraran del estudio y se dio un análisis por intención a tratar. Se concluye que hay bajo riesgo de sesgo de desgaste.

**Sesgo de notificación:** Todos los desenlaces establecidos en la metodología del estudio son reportados en la sección de resultados del estudio. El análisis de los resultados se realizó según lo descrito en la sección de métodos del estudio. Sin embargo, no hay mención de que el protocolo del estudio haya sido publicado para corroborar si efectivamente los desenlaces fueron presentados en su totalidad y analizados según se había pre-establecido. En este sentido, el sesgo de notificación se consideró incierto por la falta de publicación del protocolo.



En resumen, la evidencia del estudio Miller et al. muestra que el uso de iNO comparado con un gas placebo en la población de estudio resulta en menos crisis de hipertensión pulmonar postoperatoria (desenlace principal del estudio) y en un tiempo menor para cumplir con los criterios de extubación. Para el desenlace de tiempo de hospitalización en la UCI y mortalidad no se observaron diferencias significativas en ambos grupos. Cabe resaltar que de los siete pacientes que fallecieron, solo en dos de ellos (uno para cada grupo) habían sido probablemente consecuencia de una crisis de hipertensión pulmonar. Por otro lado no se reportaron efectos adversos al iNO. El estudio presenta bajo riesgo de sesgos en las diferentes secciones evaluadas (aleatorización, ocultamiento de la secuencia de asignación, datos omitidos, medición de desenlaces, selección de los resultados), no es financiado por una empresa farmacéutica y los autores no presentan conflictos de interés.



## V. DISCUSIÓN

El objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de óxido nítrico inhalado, en comparación con la mejor terapia de soporte, en pacientes menores de 14 años con hipertensión pulmonar severa en el periodo peri- y post-operatorio de una cirugía cardiovascular. Los desenlaces de interés fueron la mortalidad, los eventos adversos, el uso de ECMO, tiempo en ventilación mecánica, tiempo de hospitalización, calidad de vida y optimización de la falla cardiaca derecha.



Con la finalidad de responder la pregunta PICO establecida, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura publicada hasta el 29 de noviembre del 2019. Para la población de interés se identificaron dos GPC, elaboradas por la American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) y la American Heart Association and American Thoracic Society (AHA/ATS) y un ECA (Miller et al. 2000; Checchia et al. 2013; James et al. 2016).

En líneas generales ambas GPC recomiendan el uso de iNO en pacientes pediátricos con HP que serán sometidos a una intervención quirúrgica cardiovascular. Por un lado, la ACCF/AHA del 2015 recomienda que adicional a los cuidados convencionales postoperatorios, el uso de iNO debe ser utilizado como terapia inicial para el manejo de una crisis hipertensiva pulmonar y falla cardiaca derecha. Por otro lado, la EPPVDN del 2019 considera que el uso de iNO para el tratamiento de HP postoperatoria puede ser considerado en pacientes en ventilación mecánica para mejorar su oxigenación y reducir el riesgo de una crisis hipertensiva pulmonar. En ambas GPC, se utilizan similares estudios para sustentar la evidencia de la recomendación. Cabe resaltar que varios de los estudios utilizados por ambas guías fueron excluidos en el presente dictamen por presentar desenlaces que no son de interés para responder a la pregunta PICO (mayormente medidas hemodinámicas). Sin embargo, ambas GPC incluyeron el ensayo clínico de Miller et al del 2000 que sí fue incluido en este documento y que responde directamente a los desenlaces de interés de la pregunta PICO.



La principal evidencia proviene del estudio Miller et al., 2000 cuyo objetivo fue evaluar el uso de iNO postoperatorio durante cirugías cardiacas para corrección de anomalías congénitas en pacientes con HP y su rol en la prevención de una crisis hipertensiva pulmonar. De esta manera podemos observar que los cinco pacientes que incitaron la solicitud del presente dictamen se encuentran dentro de la población de inclusión de este ECA. Los resultados de este estudio encontraron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de presentación de crisis hipertensiva pulmonar que es una complicación de HP y el tiempo requerido para cumplir los criterios de extubación. Por otro lado, otros desenlaces de interés para responder la pregunta PICO y que fueron medidos por este ECA como el tiempo de hospitalización (específicamente en UCI para el ensayo clínico), tiempo en ventilación mecánica o mortalidad no mostraron una



diferencia significativa entre los dos grupos. El estudio presenta bajos riesgos de sesgo y fue financiado por fondos hospitalarios, una entidad de salud del estado australiano a través de una subvención para investigación y una fundación médica de una universidad australiana.



Cabe resaltar que el ECA incluido no tenía poder estadístico para evaluar diferencias en el desenlace de mortalidad. Sin embargo, existe un estudio observacional que incluyó a 294 pacientes pediátricos intervenidos quirúrgicamente para reparar una comunicación atrio-ventricular entre 1984 y 1994 evaluó la mortalidad en caso de presentar un episodio de hipertensión pulmonar postoperatorio (Journois et al. 2005). La mortalidad fue significativamente menor en el grupo de iNO (24 %; IC 95 %: 7 % a 41 %), en comparación con la terapia convencional (56 %; IC 95 %: 37 % a 75 %) ( $p=0.02$ ). Adicionalmente, otro estudio observacional prospectivo que evaluó la seguridad del uso de iNO en las unidades de cuidados intensivos, posterior a una cirugía cardíaca, se encontró que la hipertensión pulmonar de rebote ocurrió en menos del 3 % de niños y neonatos y la metahemoglobinemia que puede desencadenar en hipoxemia se dio en 2.5 % de los pacientes (adultos, niños y neonatos) (Gaudard et al. 2018). En este sentido, hay reportes de que el uso de iNO puede provocar hipertensión pulmonar de rebote e hipoxemia secundaria a metahemoglobinemia en menos del 5 % de los casos y que además puede provocar hipotensión arterial, injuria pulmonar por dióxido de nitrógeno y empeoramiento de falla cardíaca, estos últimos, han sido advertidos tanto por la agencia reguladora de la FDA como la EMA.



Los expertos de EsSalud refieren que cuando un paciente pediátrico se encuentra en el periodo perioperatorio con hipertensión pulmonar severa que no responde a la terapia convencional, la posibilidad de que se requiera ECMO es elevada. Esta tecnología (ECMO) además de costosa y poco disponible en EsSalud, presenta riesgos inherentes a su uso por ser invasiva. Es así que el uso de iNO implica una alta probabilidad de beneficio clínico para el paciente al lograr un control de la hipertensión pulmonar según las GPC y el ECA incluidos en este documento. Aunque no hay estudios que hayan evaluado el desenlace de uso de ECMO en la población de interés del presente dictamen, existe la posibilidad que el uso de iNO disminuya la necesidad de esta tecnología costosa.



De este modo, tras revisar la evidencia disponible sobre el uso de iNO en pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar severa para uso perioperatorio de cirugía cardiovascular, el equipo técnico evaluador del IETSI considera que existen argumentos técnicos razonables para concluir que el uso iNO, durante el periodo perioperatorio de una cirugía cardiovascular, es de ayuda en el tratamiento y reducción del riesgo de crisis hipertensiva pulmonar (una complicación severa y de alta mortalidad); así como la reducción potencial del uso de ECMO; la cual es tecnología invasiva, riesgosa y costosa.

## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia científica disponible hasta marzo del 2020 en relación a la eficacia y seguridad del uso de óxido nítrico inhalado en paciente menor de 14 años con hipertensión pulmonar severa durante el periodo perioperatorio de una cirugía cardiovascular.
- La hipertensión pulmonar es una enfermedad a nivel de los vasos pulmonares de pobre pronóstico. Esta enfermedad puede presentarse como una complicación durante el periodo perioperatorio una crisis aguda de hipertensión pulmonar que de no ser tratada conlleva a un alto riesgo de mortalidad (20 %) y al probable uso de una tecnología invasiva, riesgosa y costosa como el ECMO.
- El óxido nítrico administrado por vía inhalatoria a una dosis máxima diaria de 20 ppm produce la activación de la guanilato ciclasa que produce una reacción en cadena para finalmente relajar los músculos de los vasos pulmonares (vasodilatación) y disminuir de esta manera la hipertensión pulmonar.
- La evidencia proveniente de dos GPC y un ECA sugiere, de manera conjunta, que el uso de iNO durante el periodo perioperatorio de una cirugía cardiovascular puede ser de beneficio clínico para el paciente tanto para disminuir el riesgo como para tratar la crisis hipertensiva pulmonar, una complicación severa y de alta mortalidad de la hipertensión pulmonar.
- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de óxido nítrico inhalatorio por vía endotraqueal para el manejo de los pacientes menores de 14 años que presentan hipertensión pulmonar severa durante el periodo postoperatorio de una cirugía cardiovascular, 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 y está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con óxido nítrico y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

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

1. Uso de ECMO
2. Muerte
3. Días de hospitalización
4. Días con ventilación mecánica
5. Crisis hipertensiva pulmonar
6. Efectos adversos



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abman, Steven H., Georg Hansmann, Stephen L. Archer, D. Dunbar Ivy, Ian Adatia, Wendy K. Chung, Brian D. Hanna, et al. 2015. "Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society." *Circulation* 132 (21): 2037–99. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000329>.



AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation. 2009. "Instrumento AGREE II. Instrumento Para La Evaluación de Guías de Práctica Clínica." [https://www.agreertrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_Spanish.pdf](https://www.agreertrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Spanish.pdf).

Bizzarro, Matthew, Ian Gross, and Fabiano T. Barbosa. 2014. "Inhaled Nitric Oxide for the Postoperative Management of Pulmonary Hypertension in Infants and Children with Congenital Heart Disease." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 7 (July): CD005055. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005055.pub3>.

Cecchia, Paul A., Ronald A. Bronicki, Jared T. Muenzer, David Dixon, Steve Raithel, Sanjiv K. Gandhi, and Charles B. Huddleston. 2013. "Nitric Oxide Delivery during Cardiopulmonary Bypass Reduces Postoperative Morbidity in Children—a Randomized Trial." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 146 (3): 530–36. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.100>.

Day, R. W., J. A. Hawkins, E. C. McGough, K. L. Crezeé, and G. S. Orsmond. 2000. "Randomized Controlled Study of Inhaled Nitric Oxide after Operation for Congenital Heart Disease." *The Annals of Thoracic Surgery* 69 (6): 1907–12; discussion 1913. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(00\)01312-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(00)01312-6).



DIGEMID - MINSA. 2020. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Gaudard, Philippe, Claudio Barbanti, Bertrand Rozec, Philippe Mauriat, Mimoun M'rini, Gilles Cambonie, Jean Michel Liet, et al. 2018. "New Modalities for the Administration of Inhaled Nitric Oxide in Intensive Care Units After Cardiac Surgery or for Neonatal Indications: A Prospective Observational Study." *Anesthesia and Analgesia* 126 (4): 1234–40. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002813>.

Humbert, Marc, Christophe Guignabert, Sébastien Bonnet, Peter Dorfmueller, James R. Klinger, Mark R. Nicolls, Andrea J. Olschewski, et al. 2019. "Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension: State of the Art and Research Perspectives." *European Respiratory Journal* 53 (1): 1801887. <https://doi.org/10.1183/13993003.01887-2018>.

IETSI-EsSalud. 2020. "Petitorio Farmacológico de EsSalud Actualizado Hasta Resolución N° 019-IETSI-EsSalud-2020." [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval\\_prod\\_farm\\_otros\\_normatv.html](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html).

Jacobs, Alice K., Frederick G. Kushner, Steven M. Ettinger, Robert A. Guyton, Jeffrey L. Anderson, E. Magnus Ohman, Nancy M. Albert, et al. 2013. "ACCF/AHA Clinical Practice Guideline Methodology Summit Report: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." *Circulation* 127 (2): 268–310. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31827e8e5f>.

James, Christopher, Johnny Millar, Stephen Horton, Christian Bizard, Charlotte Molesworth, and Warwick Butt. 2016. "Nitric Oxide Administration during Paediatric Cardiopulmonary Bypass: A Randomised Controlled Trial." *Intensive Care Medicine* 42 (11): 1744–52. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4420-6>.



Journois, Didier, Christophe Baufreton, Philippe Mauriat, Philippe Pouard, Pascal Vouhé, and Denis Safran. 2005. "Effects of Inhaled Nitric Oxide Administration on Early Postoperative Mortality in Patients Operated for Correction of Atrioventricular Canal Defects." *Chest* 128 (5): 3537–44. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3537>.



Kaestner, Michael, Dietmar Schranz, Gregor Warnecke, Christian Apitz, Georg Hansmann, and Oliver Miera. 2016. "Pulmonary Hypertension in the Intensive Care Unit. Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Paediatric Pulmonary Hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, Endorsed by ISHLT and DGPK." *Heart* 102 (Suppl 2): ii57–66. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307774>.

Klinger, JR. 2019. "Inhaled Nitric Oxide in Adults: Biology and Indications for Use." In . [https://www.uptodate.com/contents/inhaled-nitric-oxide-in-adults-biology-and-indications-for-use?search=nitric%20oxide%20inhaled&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/inhaled-nitric-oxide-in-adults-biology-and-indications-for-use?search=nitric%20oxide%20inhaled&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).

Kovacs, G., A. Berghold, S. Scheidl, and H. Olschewski. 2009. "Pulmonary Arterial Pressure during Rest and Exercise in Healthy Subjects: A Systematic Review." *The European Respiratory Journal* 34 (4): 888–94. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>.

Lindberg, L., A. K. Olsson, P. Jögi, and C. Jonmarker. 2002. "How Common Is Severe Pulmonary Hypertension after Pediatric Cardiac Surgery?" *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 123 (6): 1155–63. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.121497>.

Mallinckrodt Pharmaceutical. 2016. "Examination of Safety and Effectiveness of IK-3001 (Nitric Oxide for Inhalation) in Japanese Subjects With Pulmonary Hypertension Associated With Cardiac Surgery - Multi-Center, Open-Label, Clinical Study." <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959828?term=nitric+oxide%2C+surgery&cond=pulmonary+hypertension&draw=2&rank=3>.

Miller, O. I., S. F. Tang, A. Keech, N. B. Pigott, E. Beller, and D. S. Celermajer. 2000. "Inhaled Nitric Oxide and Prevention of Pulmonary Hypertension after Congenital Heart Surgery: A Randomised Double-Blind Study." *Lancet (London, England)* 356 (9240): 1464–69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02869-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02869-5).

MINSA. 2018. "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para El Sector Salud. Resolución Ministerial No. 1361-2018/MINSA' Lima, Perú." [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM\\_1361-2018.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf).

Mullen, Mary P, and Thomas Kulik. 2019. "UpToDate - Pulmonary Hypertension in Children: Management and Prognosis." In *UpToDate*. [https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-hypertension-in-children-management-and-prognosis?search=pulmonary%20hypertension&topicRef=17234&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-hypertension-in-children-management-and-prognosis?search=pulmonary%20hypertension&topicRef=17234&source=see_link).

Mullen, MP, and T Kulik. 2019. "UpToDate - Pulmonary Hypertension in Children: Classification, Evaluation, and Diagnosis." In *UpToDate*. [https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-hypertension-in-children-classification-evaluation-and-diagnosis?search=pulmonary%20hypertension&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4#H3223383205](https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-hypertension-in-children-classification-evaluation-and-diagnosis?search=pulmonary%20hypertension&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H3223383205).

Pumacayo Cárdenas, Susan, Antonio Skrabonja Crespo, and Edgar Quea Pinto. 2019. "Hipertensión pulmonar en niños." *Revista Colombiana de Cardiología* 26 (4): 228–35. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.10.008>.

Rosenzweig, Erika B., Steven H. Abman, Ian Adatia, Maurice Beghetti, Damien Bonnet, Sheila Haworth, D. Dunbar Ivy, and Rolf M.F. Berger. 2019. "Paediatric Pulmonary Arterial Hypertension: Updates on Definition, Classification, Diagnostics and Management." *European Respiratory Journal* 53 (1): 1801916. <https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>.



Russell, I. A., M. S. Zwass, J. R. Fineman, M. Balea, K. Rouine-Rapp, M. Brook, F. L. Hanley, N. H. Silverman, and M. K. Cahalan. 1998. "The Effects of Inhaled Nitric Oxide on Postoperative Pulmonary Hypertension in Infants and Children Undergoing Surgical Repair of Congenital Heart Disease." *Anesthesia and Analgesia* 87 (1): 46–51. <https://doi.org/10.1097/00005539-199807000-00011>.

Sardo, Salvatore, Eduardo Atsushi Osawa, Gabriele Finco, Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, Juliano Pinheiro de Almeida, Salvatore Lucio Cutuli, Claudia Frassanito, Giovanni Landoni, and Ludhmila Abrahao Hajjar. 2018. "Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 32 (6): 2512–19. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.02.003>.

Simonneau, Gérald, David Montani, David S. Celermajer, Christopher P. Denton, Michael A. Gatzoulis, Michael Krowka, Paul G. Williams, and Rogerio Souza. 2019. "Haemodynamic Definitions and Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension." *European Respiratory Journal* 53 (1): 1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>.

Sklar, Michael C., Eric Sy, Laurance Lequier, Eddy Fan, and Hussein D. Kanji. 2016. "Anticoagulation Practices during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure. A Systematic Review." *Annals of the American Thoracic Society* 13 (12): 2242–50. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201605-364SR>.

Stark, AR, and EC Eichenwald. 2019. "UpToDate - Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn." In . <https://www.uptodate.com/contents/persistent-pulmonary-hypertension-of-the-newborn>.

Sterne, Jonathan A C, Jelena Savović, Matthew J Page, Roy G Elbers, Natalie S Blencowe, Isabelle Boutron, Christopher J Cates, et al. 2019. "RoB 2: A Revised Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials." *BMJ*, August, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.

UpToDate. 2020. "Nitric Oxide: Drug Information (Lexicomp)." In . [https://www.uptodate.com/contents/nitric-oxide-drug-information?search=nitric%20oxide&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~148&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/nitric-oxide-drug-information?search=nitric%20oxide&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1).

Vachieri, J.-L., and G. Simonneau. 2010. "Management of Severe Pulmonary Arterial Hypertension." *European Respiratory Review* 19 (118): 279–87. <https://doi.org/10.1183/09059180.00008010>.

Vonk Noordegraaf, Anton, Kelly Marie Chin, François Haddad, Paul M. Hassoun, Anna R. Hemnes, Susan Roberta Hopkins, Steven Mark Kawut, David Langleben, Joost Lumens, and Robert Naeije. 2019. "Pathophysiology of the Right Ventricle and of the Pulmonary Circulation in Pulmonary Hypertension: An Update." *The European Respiratory Journal* 53 (1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01900-2018>.



## IX. ANEXOS

### ANEXO N° 1. CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado a recibir óxido nítrico (dosis máxima diaria de 20 ppm) por vía endotraqueal debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por un médico especialista\* 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-IETSI-ESSALUD-2016:

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Pacientes menor de 14 años con hipertensión pulmonar severa en período postoperatorio de cirugía cardiovascular
<b>Grupo etario</b>	Menores de 14 años
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	1 mes
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Paciente en periodo postoperatorio de una cirugía cardiovascular</li> <li>2. Evidencia clínica o por ecocardiografía de hipertensión pulmonar severa</li> <li>3. No presentar hipertensión pulmonar persistente del neonato</li> </ol>
<b>Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento y al seguimiento** con el Anexo N.º 07</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Requerimiento de ECMO<sup>b</sup></li> <li>- Muerte</li> <li>- Tiempo de hospitalización total</li> <li>- Tiempo de hospitalización en UCI<sup>c</sup></li> <li>- Tiempo en ventilación mecánica</li> <li>- Crisis hipertensiva pulmonar</li> <li>- Eventos adversos</li> <li>- Cambio de la PaO<sub>2</sub> (mm Hg)<sup>a</sup></li> <li>- Fugas de aire</li> </ul>
<b>Criterios para la suspensión del medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ante la falta de respuesta del paciente: disminuir el iNO en forma progresiva y lenta (10, 5, 3, 1 ppm cada 10 a 15 minutos) hasta retirarlo, o alcanzar la mínima dosis necesaria para que no se produzca deterioro (descenso de la PaO<sub>2</sub>). No existe motivo para retrasar más de 4 horas el retiro de iNO en un mal respondedor, y a criterios que retrasan el traslado a un centro con ECMO<sup>†</sup>.</li> <li>- Ante mejoría del paciente disminuir el iNO en forma progresiva y lenta (10, 5, 3, 1 ppm cada 10 a 15 minutos) hasta retirarlo.</li> </ul>





**Precauciones**

1. La mezcla de iNO con dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ ) puede provocar lesión de las vías aéreas.
2. Metahemoglobinemia: se da al mezclarse el iNO con la hemoglobina del paciente y desencadenar una hipoxemia secundaria.
3. No se debe suspender de manera abrupta el iNO dado a que provoca un empeoramiento de la oxigenación.
4. No debe excederse de la dosis máxima de 20 ppm por el aumento del riesgo de metahemoglobinemia y niveles altos de  $\text{deNO}_2$  (metabolito tóxico).

\*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de medicina intensiva (pediátrica, neonatología o cardiología)

† Único centro con ECMO es el INCOR.

<sup>a</sup>PaO<sub>2</sub>: Presión parcial de oxígeno arterial; <sup>b</sup>ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea; <sup>c</sup>UCI: unidad de cuidados intensivos

\*\*El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la Historia clínica digital o física.



## X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed**



Estrategia de búsqueda	PubMed: Fecha: 29/12/2019	Resultado
#1	("Nitric Oxide"[Mesh] OR "dothelium derived nitric oxide" OR "inomax" OR "noxivent")	87661
#2	"Hypertension, Pulmonary"[Mesh]	35226
#3	"Cardiovascular Surgical Procedures"[Mesh]	381056
#4	#1 AND #2 AND #3	1901
#5	(#4) Filters: published in the last 10 years; Humans	400

**Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS**



Estrategia de búsqueda	LILACS: Fecha: 29/12/2019	Resultado
#1	hipertensión pulmonar [Palabras]	760
#2	óxido nítrico [Palabras]	968
#3	#1 and #2	54

**Tabla 3. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library**



Estrategia de búsqueda	Cochrane Library: Fecha: 29/12/2019	Resultado
#1	MeSH descriptor: [Nitric Oxide] explode all trees	2064
#2	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	1132
#3	#1 and #2	121