



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 040-DETS-IETSI-2022

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ÓXIDO NÍTRICO EN PACIENTES ADULTOS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR Y FALLA AGUDA DEL VENTRÍCULO DERECHO EN EL PERÍODO PERIOPERATORIO Y POSOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN -
IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Octubre, 2022

EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Hector Huapaya Cabrera – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. 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 e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Ricardo Abraham Gálvez Arévalo - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Maria Angélica Rojas Espinoza - médica cardióloga, Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo” – INCOR - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - ESSALUD. Eficacia y seguridad del óxido nítrico en pacientes adultos con hipertensión pulmonar y falla aguda del ventrículo derecho en el período perioperatorio y posoperatorio de cirugía cardiovascular. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 040-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante la Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen preliminar, el cual tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del óxido nítrico en pacientes adultos con hipertensión pulmonar y con falla aguda del ventrículo derecho en el período perioperatorio y posoperatorio de cirugía cardiovascular. Así, el médico cirujano de tórax y cardiovascular Yemmi Pérez Valverde del Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo” – INCOR de EsSalud, siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico óxido nítrico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica cardióloga María Angélica Rojas Espinoza y el médico cardiólogo Giorgio Gabino Gonzáles del Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo” – INCOR, además de los representantes del equipo técnico de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO validada final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Paciente adulto con hipertensión pulmonar ^(a) y falla aguda del ventrículo derecho en el período perioperatorio y posoperatorio de una cirugía cardiovascular.
Intervención	Óxido nítrico inhalado de 2 a 40 ppm.
Comparador	Mejor terapia de soporte o placebo.
Desenlace	Eficacia: <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad - Tiempo en ventilación mecánica (días) - Tiempo de hospitalización total (días) - Tiempo de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos (días) - Presión arterial pulmonar - Resistencia vascular pulmonar - Resolución de la falla del ventrículo derecho - Calidad de vida

	Seguridad: <ul style="list-style-type: none">- Eventos adversos (hipotensión arterial, hipoxemia, metahemoglobinemia, edema pulmonar, hipertensión arterial de rebote, muerte)
--	---

(a) Pertenece al grupo 1 (hipertensión arterial pulmonar) o grupo 2 (hipertensión arterial secundario a enfermedad cardíaca izquierda).



II. ASPECTOS GENERALES

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad progresiva causada por la proliferación celular y fibrosis de las arterias pulmonares que trae consigo una elevada presión arterial pulmonar (PAP) (Hoepfer and Humbert 2019a). Desde el punto de vista hemodinámico, la PAP > 20 mmHg actualmente es considerada como el criterio diagnóstico de la HP¹ (Hoepfer and Humbert 2019b). Se trata de una enfermedad con muy baja prevalencia; siendo esta de 100 casos por millón de personas (Levine 2021).

Entre el 3.2 % y el 20 % de los pacientes con HP pueden desarrollar falla aguda del ventrículo derecho² (FAVD), como complicación intraoperatoria o posoperatoria de una cirugía cardíaca (Borlaug 2022). La FAVD genera que el corazón pierda su capacidad de bombear sangre de manera eficiente al resto del cuerpo, y expone a alto riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes con HP que la padecen (Jabagi et al. 2022).

Estudios de cohorte que evaluaron a pacientes con HP y FAVD, que recibieron medicamentos específicos para la falla, reportan tasas de mortalidad hospitalaria que van desde el 27.8 % hasta el 41.3 % (Tremblay et al. 2019; Sztrymf et al. 2010). Además, estos mismos estudios reportaron tiempos de duración de estancia en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) que van desde 7 días hasta 14 días (Tremblay et al. 2019; Sztrymf et al. 2010). Es de destacar que, en otro estudio de cohorte, se reporta una tasa de mortalidad del 90 % para los pacientes con HP y con FAVD que no recibieron tratamientos específicos para la FAVD (Reichert et al. 1992).

Con respecto a la mortalidad de pacientes con HP; se conoce que el aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) está asociada a mayor mortalidad (riesgo relativo [RR] = 1.059), y el aumento del índice cardíaco está asociado a menor mortalidad en pacientes con HP (RR = 0.251) (Blyth et al. 2007). Esto es de particular importancia para los pacientes con HP que desarrollan FAVD como complicación en el acto peri o post operatorio de una cirugía cardíaca donde la liberación de citoquinas, daño del miocardio por lesión por reperfusión o reacción a la protamina, entre otros, exacerba de manera abrupta la RVP y el índice cardíaco en un paciente con HP (Mandoli et al. 2019).

¹ Este criterio fue implementado tras el 6º Simposio Mundial sobre la HP, que tuvo lugar en Niza, Francia.

² Se realiza un diagnóstico clínico de la FAVD cuando la presión venosa central (PVC) está elevada (> 10 mmHg) y hay evidencia de disfunción del ventrículo derecho o enfermedad pericárdica.

Parte del manejo médico de los pacientes con HP y FAVD, que incluye a los que desarrollaron FAVD en el perioperatorio o posoperatorio de una cirugía cardíaca, consiste en la reducción de la poscarga del ventrículo derecho (VD) (Konstam et al. 2018; Cassady and Ramani 2020). Específicamente, la forma habitual para evaluar la intervención en la poscarga del VD es a través de evaluación de reducción de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y/o el aumento del índice cardíaco, dado que ofrecen información sobre la mejora del tono arterial y del gasto cardíaco (Cassady and Ramani 2020). No obstante, no se han identificado valores de diferencia mínima clínicamente relevante para la RVP o el índice cardíaco se realizó una búsqueda en PubMed, tras la cual no se identificó ningún estudio primario o guía de práctica clínica que los sugiera.



La principal intervención para reducir la poscarga del VD consiste en la aplicación de vasodilatadores inhalados (Estrada et al. 2016). Uno de los vasodilatadores comúnmente usados para el tratamiento de los pacientes con HP y FAVD es el óxido nítrico inhalado (ONI) que, por su mecanismo de acción, reduce la RVP y por ende mejora el índice cardíaco, al estimular la liberación de monofosfato de guanosina cíclico en las células del músculo liso (Sim 2010).



En EsSalud, se ha aprobado el uso del ONI para el tratamiento de la HP en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 006-DETS-IETSI-2020 y N.º 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020); no obstante, los pacientes adultos con HP y que además hayan desarrollado FAVD en el periodo perioperatorio o posoperatorio no tienen una alternativa terapéutica dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2022). Si bien, el producto farmacéutico iloprost fue aprobado para esta población, mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 001-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2015, actualmente no cuenta con registro sanitario vigente en el Perú. Además, la Central de Abastecimiento de Bienes Estratégicos de EsSalud ha informado problemas para adquirir este producto en el extranjero. Por lo tanto, esta población se encontraría en un escenario de vacío terapéutico. En ese sentido, los especialistas de EsSalud sugieren el uso que el ONI podría ser una alternativa de tratamiento para disminuir la mortalidad, reducir la PAP y la RVP y disminuir el tiempo de ventilación mecánica en estos pacientes.



El ONI cuenta con registro sanitario vigente otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), descrito en la Tabla 2. Cabe indicar que, el ONI no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (Ministerio de Salud - Perú, 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2022).

Tabla 2. Registro sanitario del óxido nítrico en el Perú

Nombre	Registro sanitario/ fecha de vencimiento	Titular del registro	Presentación	Costo unitario	Costo de tratamiento
GHIP 800 ppm V/V ®	GME0001 07/05/2023	LINDE PERU S.R.L.	Cilindro de aluminio de 4.05 m ³	S/ 3,200.00 (a)	S/ 9,600.00 (b)

(a)Fuente: Sistema Informático SAP - EsSalud, 2022 (Sistema SAP - EsSalud 2022). Fecha de acceso: 06 de julio de 2022. (b)Considerando el tratamiento propuesto por los especialistas de EsSalud en la Nota N° 485-DIR-INCOR-2021, que es de la aplicación del óxido nítrico inhalado a 20 ppm continuo por 72 horas.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad del ONI en pacientes adultos con HP y con FAVD en el período perioperatorio y posoperatorio de cirugía cardiovascular.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del ONI, en comparación con el placebo o la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con HP y FAVD en el período perioperatorio y posoperatorio de cirugía cardiovascular. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos bibliográfica de PubMed, The Cochrane Library, Web of Science, y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), la New Zealand Guidelines Group (NZGG), National Health and Medical Research Council (NHMRC), la European Society of Cardiology (ESC), la European Respiratory Society (ERS), la American College of Cardiology Foundation (ACCF), la American Heart Association (AHA), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Finalmente, se realizó una búsqueda adicional en la página web de registro de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov, para identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados aún no hayan sido publicados en revistas científicas.

Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se centró en GPC y ETS dirigidos a pacientes adultos con HP y FAVD en el período perioperatorio o posoperatorio de cirugía cardiovascular, así como en revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos y ensayos



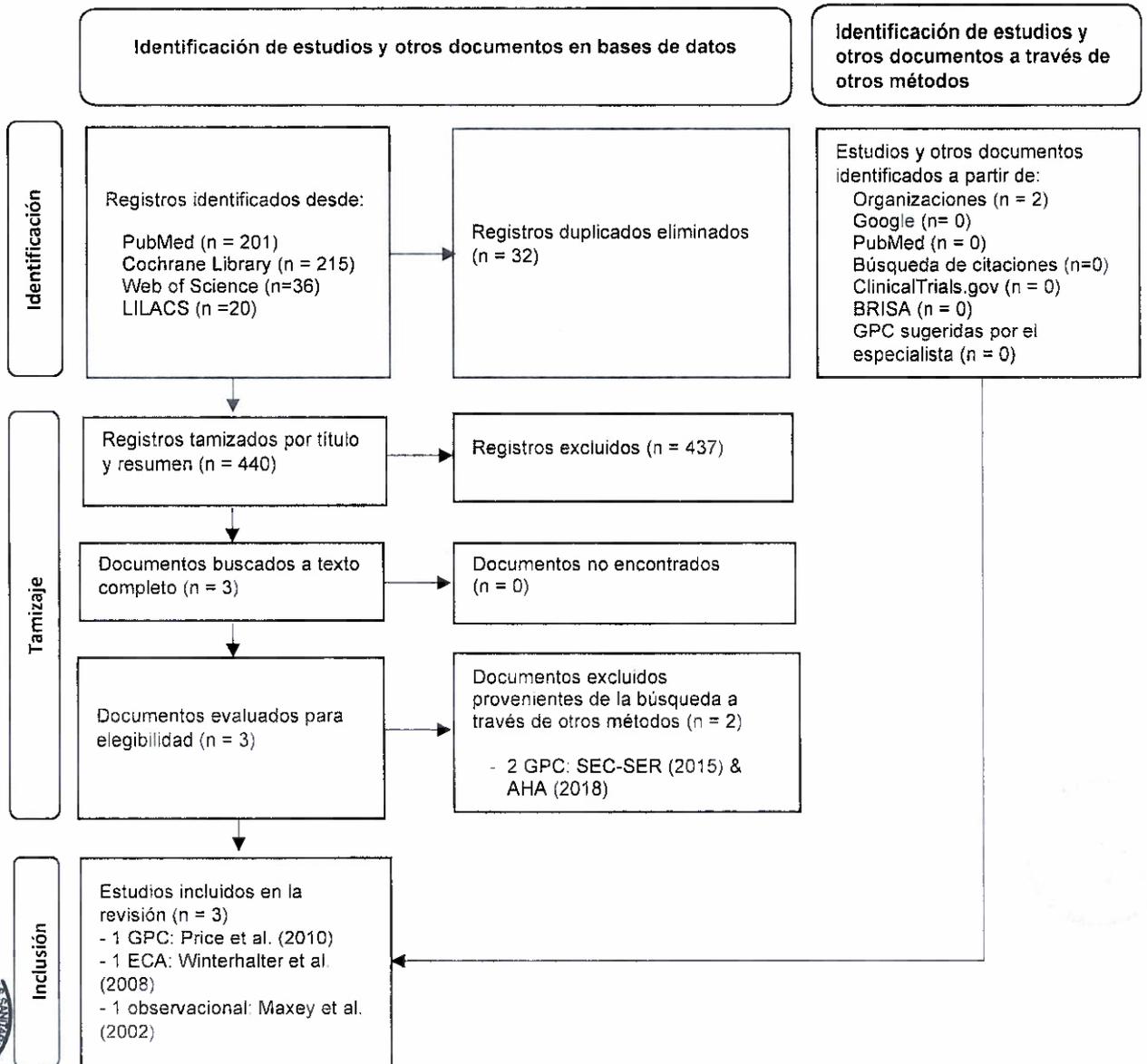
clínicos aleatorizados (ECA) de fase III donde se haya comparado el uso del ONI vs. el uso del placebo o terapias de soporte en esta misma población. Ante la ausencia de GPC, los criterios de selección se ampliaron para incluir documentos de recomendación para pacientes adultos con HP y FAVD en el período perioperatorio y/o posoperatorio de una cirugía cardiovascular. Asimismo, al no encontrar ECA fase III, los criterios de inclusión se ampliaron para incluir estudios con otros diseños (ie. otros ECA o estudios observacionales con o sin grupo de comparación) que hayan reportado resultados de pacientes adultos con HP y FAVD en el período perioperatorio o en el periodo posoperatorio de una cirugía cardiovascular tras el uso del ONI.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron exportados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, se revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los términos utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material suplementario y en la Figura 1.



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de la bibliografía encontrada



LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. SEC-SER: Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Respiratoria Europea. AHA: American Heart Association. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71 (Page et al. 2021)

Luego de la búsqueda bibliográfica, se incluyó un documento de recomendación (Price et al. 2010) que tuvo como objetivo proporcionar recomendaciones para el manejo de la HP y la falla del VD en cuidados críticos para adultos. Además, se incluyó un ECA (Winterhalter et al. 2008) que reportó resultados clínicos tras el uso perioperatorio del ONI en pacientes con HP y FAVD que se sometieron a una cirugía cardíaca. Finalmente, se incluyó un estudio observacional (Maxey et al. 2002) que reportó resultados clínicos tras el uso del ONI en pacientes con HP en el periodo posoperatorio de una cirugía cardíaca.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA



El documento de recomendación incluido (Price et al. 2010) señala que los vasodilatadores pulmonares inhalados pueden ser útiles cuando se presenta HP y falla del VD, notablemente después de una cirugía cardíaca. En este documento no se establece preferencia por algún vasodilatador pulmonar inhalado para el manejo terapéutico de estos pacientes. La recomendación fue calificada como de grado fuerte y la calidad de evidencia como moderada; sin embargo, los autores no mencionan qué criterios se consideraron para la graduación de la recomendación o calidad de evidencia. La recomendación se basó en 109 estudios; de los cuales 12 evaluaron el uso del ONI. La mayoría de estos estudios son de limitada calidad metodológica (ie. reportes de caso, series de caso o estudios descriptivos). Es importante remarcar que, la recomendación fuerte (la más alta dentro de las categorías usadas) sobre la utilidad de los vasodilatadores, no tendría coherencia con la limitada calidad metodológica de los diseños usados por los estudios que dan soporte a esta recomendación.



De todos los estudios que forman parte del cuerpo de evidencia del documento de recomendación, se resalta un estudio de cohorte (Beck et al. 1999). Este estudio reporta resultados tras el uso perioperatorio del ONI en 34 pacientes con HP y FAVD sometidos a una cirugía cardíaca. Los resultados mostraron que, la tasa de mortalidad fue del 18 % (6 de 34 pacientes; intervalo de confianza [IC] del 95 % = 6.76 % al 34.53 %) y los pacientes redujeron su PAP y aumentaron su índice cardíaco tras 15 minutos del uso del ONI. Cabe resaltar que, este estudio tuvo un diseño descriptivo; es decir, no tiene grupo de comparación. En ese sentido no se puede asegurar que los resultados reportados en la mortalidad y los estados hemodinámicos hayan sido producto del uso del ONI. Por lo tanto, los resultados de este estudio deben tomarse con precaución.



El ECA de Winterhalter (2008) tuvo como objetivo general comparar el efecto del ONI (n = 23) y de la prostaciclina (n= 23) en el estado hemodinámico de pacientes con HP y FAVD durante los procedimientos de cirugía cardíaca. Dentro de los objetivos secundarios, se planteó la comparación de resultados en los estados hemodinámicos antes y 90 minutos después del uso del ONI. En este estudio, participaron 26 pacientes adultos (promedio de edad 68 años) que tenían HP antes de una cirugía cardíaca (definido como PAP \geq 25 mmHg) y FAVD. Los resultados del objetivo general muestran que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el uso del ONI y la prostaciclina en el promedio de la PAP (prostaciclina = 25 mmHg vs. ONI = 25 mmHg; p > 0.2) y el promedio de la RVP (prostaciclina = 172 dinas.sec.cm⁵ vs. ONI = 214 dinas.sec.cm⁵; p > 0.2). Asimismo, en los resultados del objetivo secundario mencionado se muestra que, tras el uso del ONI se redujo la PAP (promedio inicial = 29 mmHg y DE = 4 vs. promedio final = 25 mmHg y DE = 8; p = 0.0007) y la RVP (promedio inicial = 450 dinas.sec.cm⁵ y DE = 254 vs. promedio final = 214 dinas.sec.cm⁵ y DE = 141; p < 0.0001). Sobre la seguridad, en el estudio no se reportó ningún fallecido en el perioperatorio, ni eventos adversos (EA) tras el uso del ONI. Cabe resaltar que, el

seguimiento de este estudio solo contempló la estancia en sala de operaciones, desconociendo así las complicaciones a mediano plazo que pudieron tenerlos pacientes después del traslado a UCI tras el uso del ONI.



El ECA de Winterhalter (2008) utilizó el criterio diagnóstico de la HP ($PAP \geq 25$ mmHg) anterior al establecido en el 2018 y usado en la actualidad ($PAP > 20$ mmHg), propuesto en el 6º Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar. Por lo que no hay información sobre los resultados terapéuticos tras el uso del ONI en pacientes con PAP entre 20 mmHg y 25 mmHg. Sobre el cambio del criterio diagnóstico, éste se dio tomando en cuenta que en la literatura publicada (basada principalmente en revisiones sistemáticas) hasta el momento el simposio (2018), se identificó que los síntomas y pronóstico de los pacientes con PAP entre 20 mmHg y 25 mmHg son equiparables al de los pacientes con PAP por encima de los 25 mmHg. Este nuevo criterio diagnóstico es usado actualmente en la práctica clínica e investigaciones relacionadas a la HP, además de ser mencionada en la GPC más reciente (2022) publicada por la European Society of Cardiology y la European Respiratory Society que da recomendaciones de tratamiento para estos pacientes (Humbert et al. 2022). Si bien el ECA de Winterhalter (2008) no aplicó los criterios diagnósticos actuales para la detección de la HP, los resultados de este estudio serían clínicamente aceptados dentro de la práctica clínica actual para los pacientes con PAP entre 20 a 25.

Aunque no se tenga evidencia que evalúe la eficacia y seguridad del ONI frente a placebo en pacientes adultos con HP y FAVD en el perioperatorio de una cirugía cardíaca, es posible que el ONI produzca más beneficios clínicos que el placebo en la función del VD. Para considerar esto, se tomó en cuenta un ECA (Ocal et al. 2005) que comparó los resultados terapéuticos tras el uso de la prostaciclina ($n = 38$) y el placebo ($n = 30$) en pacientes con HP y la FAVD sometidos a una cirugía cardíaca. En los resultados se muestra que, 6 horas después del uso de la prostaciclina inhalada, los pacientes tuvieron menor promedio de tiempo de estancia en UCI (2.4 días vs. 4.2 días; $p < 0.05$), menor promedio de tiempo de ventilación mecánica (8 horas vs. 14 horas; $p < 0.05$), y tuvieron mejores indicadores en los estados hemodinámicos dado que mostraron menor promedio de RVP (660 dinas.seg.cm⁻⁵ vs. 684 dinas.seg.cm⁻⁵; $p < 0.05$) y menor presión venosa central (10 mmHg vs. 26 mmHg²; $p < 0.05$), comparado con el uso de placebo. Asimismo, se tomó en cuenta que el ECA de Winterhalter (2008), que fue incluido al cuerpo de evidencia del presente dictamen, mostró que el uso perioperatorio del ONI tiene similar eficacia que la prostaciclina en la mejora en el estado hemodinámico en pacientes con HP y FAVD. En ese sentido, aunque los tiempos que utilizaron el estudio de Ocal (2005) y el de Winterhalter (2008) para comparar los desenlaces son diferentes entre sí (6 horas vs. 1.5 horas), es esperable que el uso del ONI obtenga los mismos beneficios adicionales en la mejoría en los estados hemodinámicos que mostró la prostaciclina con respecto al uso del placebo.





El último estudio incluido en el dictamen (Maxey et al. 2002) es un estudio de cohorte retrospectivo que evaluó el uso del ONI para el tratamiento posoperatorio de pacientes con HP (definida como PAP \geq 25 mmHg) y FAVD, que se sometieron a una cirugía cardíaca. En esta cohorte participaron 17 pacientes y la duración promedio del tratamiento fue de 30.2 horas (rango de 6 a 92 horas). Dentro de los resultados se reportó que, tras el uso del ONI se observó una reducción estadísticamente significativa de la PAP (promedio inicial = 35.3 mmHg [sin reporte de DE] vs. promedio final = 22.7 mmHg [sin reporte de DE]; $p < 0.001$) y un aumento del índice cardíaco (promedio inicial = 2.3 l/min/m² [sin reporte de DE] vs. promedio final = 3.1 l/min/m² [sin reporte de DE], $p < 0.012$). Con respecto a la supervivencia, 16 de 17 pacientes (94.1 %; IC del 95 % = 71.3 % al 99.9 %³) sobrevivieron hasta el alta hospitalaria. La única muerte ocurrió en un paciente de baipás coronario que se sometió a una revascularización emergente por una lesión coronaria principal izquierda de alto grado. Los autores del estudio mencionaron que la muerte sucedió 10 horas después de la operación; por lo tanto, la muerte reportada no estaría relacionada a problemas de seguridad tras el uso del ONI. Es importante mencionar que el diseño descriptivo del estudio no permite determinar la existencia de una relación causal entre el uso del ONI y los cambios observados en los estados hemodinámicos. Además, en este mismo estudio, no se tuvo grupo de comparación, por lo que tampoco fue posible conocer los beneficios clínicos adicionales asociados al uso del ONI, en comparación a uso de otros esquemas de intervención (incluido el uso del placebo o terapias de soporte que es de interés para el dictamen).



Es importante tomar en cuenta que, cuando un paciente con HP y que además desarrolla FAVD en un contexto de cirugía cardíaca no recibe tratamiento con algún vasodilatador para mejorar la función del VD, la tasa de mortalidad llega hasta el 90 % (Reichert et al. 1992). Parte del tratamiento de los pacientes con HP y FAVD consiste en el manejo de la poscarga del VD (Cassady and Ramani 2020). Las revisiones de literatura y documentos de recomendación coinciden que, para mejorar la poscarga, es necesario contrarrestar el aumento de la PVR para permitir un mejor flujo del VD, y así generar el aumento en el índice cardíaco (Cassady and Ramani 2020; Konstam et al. 2018). Cabe resaltar que estos documentos no especifican puntos de corte que permitan determinar cuál es la diferencia mínima clínicamente importante de estos cambios hemodinámicos. A pesar de ello, es importante resaltar que el estudio de Winterhalter (2008) no solo mostró que tras el uso del ONI se redujo el RVP en un 52.44 % (450 dinas.seg.cm⁵ vs 214 dinas.seg.cm⁵) con respecto a su estado inicial; además, ningún paciente falleció y no se reportaron EA que atentaran contra la vida del paciente.



De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) los pacientes adultos con HP y FAVD en el periodo perioperatorio de una cirugía cardíaca no tienen una alternativa terapéutica, ii) en los pacientes adultos con HP y FAVD, en el contexto de una cirugía cardíaca, la mortalidad puede llegar hasta el 90 % si no reciben tratamiento, iii) no se cuenta con estudios que permitan identificar la eficacia y seguridad del uso del

³ Calculado por el equipo técnico del IETSI.

ONI comparado el placebo o terapias de soporte para el tratamiento peri o posoperatorio de la HP y FAVD, iv) el ECA de Winterhalter (2008), que evaluó el uso perioperatorio del ONI en pacientes con HP y FAVD (frente a otros comparadores diferentes a los de la pregunta PICO), reportó que los pacientes que recibieron ONI mejoraron su RVP, la tasa de mortalidad fue del 0 %, y no se reportó algún EA serio, v) es posible que el uso del ONI en el perioperatorio de una cirugía cardíaca sea más eficaz que el placebo para mejorar el estado hemodinámico de pacientes con HP y FAVD; dado que el ECA de Ocal (2005) mostró que la prostaciclina inhalada tiene mejor resultado en la reducción de la RVP comparado con el placebo, y que en el ECA incluido en el dictamen (Winterhalter 2008) mostró que el ONI tuvo similares resultados que prostaciclina inhalada en la reducción de este mismo estado hemodinámico, vi) el estudio de cohorte sin grupo de comparación (Maxey, 2002), mostró que la tasa supervivencia hospitalaria fue del 94.1 % y los pacientes también lograron el objetivo de mejorar el estado hemodinámico relacionado a la mejora de la poscarga del VD (ie. el índice cardíaco), vii) el documento de recomendación incluido señala que los vasodilatadores pulmonares inhalados, como el ONI, pueden ser útiles cuando se presenta una HP y falla del VD después de una cirugía cardíaca, viii) los pacientes adultos con estas características clínicas también requieren que se le puedan brindar un tratamiento por el alto riesgo de mortalidad, y con el ONI es posible que se cubra este requerimiento.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso del ONI en pacientes adultos con HP y con FAVD en el período perioperatorio y posoperatorio de cirugía cardiovascular, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 1 año a partir de la fecha de publicación. La continuación de dicha aprobación está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. REREFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Blyth, Kevin G., Raheel Syeed, James Chalmers, John E. Foster, Tarek Saba, Robert Naeije, Christian Melot, and Andrew J. Peacock. 2007. "Pulmonary Arterial Pulse Pressure and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension." *Respiratory Medicine* 101 (12): 2495–2501. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2007.07.004>.

Borlaug, Barry. 2022. "Right Heart Failure: Clinical Manifestations and Diagnosis."

Cassady, Steven, and Gautam v. Ramani. 2020. "Right Heart Failure in Pulmonary Hypertension." *Cardiology Clinics* 38 (2): 243–55. <https://doi.org/10.1016/J.CCL.2020.02.001>.

Estrada, Victor H. Nieto, Daniel L. Molano Franco, Albert A. Valencia Moreno, Jose A. Rojas Gambasica, and Cristian C. Cortes Nunez. 2016. "Postoperative Right Ventricular Failure in Cardiac Surgery." *Cardiology Research* 7 (6): 185–95. <https://doi.org/10.14740/CR500E>.

Hoepfer, Marius M., and Marc Humbert. 2019a. "The New Haemodynamic Definition of Pulmonary Hypertension: Evidence Prevails, Finally!" *European Respiratory Journal* 53 (3). <https://doi.org/10.1183/13993003.00038-2019>.

Hoepfer, Marius M., and Marc Humbert. 2019b. "The New Haemodynamic Definition of Pulmonary Hypertension: Evidence Prevails, Finally!" *European Respiratory Journal* 53 (3). <https://doi.org/10.1183/13993003.00038-2019>.

Hoepfer, Marius M., and Marc Humbert. 2019c. "The New Haemodynamic Definition of Pulmonary Hypertension: Evidence Prevails, Finally!" *European Respiratory Journal* 53 (3). <https://doi.org/10.1183/13993003.00038-2019>.

Humbert, Marc, Gabor Kovacs, Marius M Hoepfer, Roberto Badagliacca, Rolf M F Berger, Margarita Brida, Jørn Carlsen, et al. 2022. "2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on Rare Respiratory Diseases (ERN-LUNG)." *European Heart Journal*, August. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAC237>.

Jabagi, Habib, Alex Nantsios, Marc Ruel, Lisa M. Mielniczuk, André Y. Denault, and Louise Y. Sun. 2022. "A Standardized Definition for Right Ventricular Failure in Cardiac Surgery Patients." *ESC Heart Failure* 9 (3): 1542–52. <https://doi.org/10.1002/EHF2.13870>.

Konstam, Marvin A., Michael S. Kiernan, Daniel Bernstein, Biykem Bozkurt, Miriam Jacob, Navin K. Kapur, Robb D. Kociol, et al. 2018. "Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association." *Circulation* 137 (20): e578–622. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000560>.

Levine, Deborah Jo. 2021. "Pulmonary Arterial Hypertension: Updates in Epidemiology and Evaluation of Patients." *American Journal of Managed Care* 27 (3): S35–41. <https://doi.org/10.37765/AJMC.2021.88609>.



Mandoli, Giulia Elena, Matteo Cameli, Giuseppina Novo, Eustachio Agricola, Francesca Maria Righini, Ciro Santoro, Flavio D'Ascenzi, et al. 2019. "Right Ventricular Function after Cardiac Surgery: The Diagnostic and Prognostic Role of Echocardiography." *Heart Failure Reviews* 24 (5): 625–35. <https://doi.org/10.1007/S10741-019-09785-2/FIGURES/7>.

Maxey, Thomas S., Christopher D. Smith, John A. Kern, Curtis G. Tribble, David R. Jones, Irving L. Kron, and Ivan K. Crosby. 2002. "Beneficial Effects of Inhaled Nitric Oxide in Adult Cardiac Surgical Patients." *Annals of Thoracic Surgery* 73 (2): 529–33. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)03398-7](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03398-7).

Ocal, Ahmet, Ilker Kiris, Kiris, Melih Erdinç, Oktay Peker, Turhan Yavuz, and Erdoğan İbris, İm İbris, İm. 2005. "Efficiency of Prostacyclin in the Treatment of Protamine-Mediated Right Ventricular Failure and Acute Pulmonary Hypertension." *Tohoku J. Exp. Med* 207: 51–58.

Price, Laura C., Stephen J. Wort, Simon J. Finney, Philip S. Marino, and Stephen J. Brett. 2010. "Pulmonary Vascular and Right Ventricular Dysfunction in Adult Critical Care: Current and Emerging Options for Management: A Systematic Literature Review." *Critical Care* 14 (5): R169. <https://doi.org/10.1186/CC9264>.

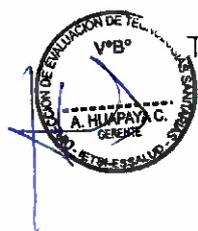
Reichert, Constant L.A., Cees A. Visser, Renee B.A. van den Brink, Jacques J. Koolen, Harry B. van Wezel, Adriaan C. Moulijn, and Arend J. Dunning. 1992. "Prognostic Value of Biventricular Function in Hypotensive Patients after Cardiac Surgery as Assessed by Transesophageal Echocardiography." *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 6 (4): 429–32. [https://doi.org/10.1016/1053-0770\(92\)90008-U](https://doi.org/10.1016/1053-0770(92)90008-U).

Sim, Ji Yeon. 2010. "Nitric Oxide and Pulmonary Hypertension." *Korean Journal of Anesthesiology* 58 (1): 4. <https://doi.org/10.4097/KJAE.2010.58.1.4>.

Sztrymf, B., R. Souza, L. Bertoletti, X. Jaïs, O. Sitbon, L. C. Price, G. Simonneau, and M. Humbert. 2010. "Prognostic Factors of Acute Heart Failure in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension." *European Respiratory Journal* 35 (6): 1286–93. <https://doi.org/10.1183/09031936.00070209>.

Tremblay, Jan Alexis, Étienne J. Couture, Martin Albert, William Beaubien-Souligny, Mahsa Elmi-Sarabi, Yoan Lamarche, and André Y. Denault. 2019. "Noninvasive Administration of Inhaled Nitric Oxide and Its Hemodynamic Effects in Patients With Acute Right Ventricular Dysfunction." *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 33 (3): 642–47. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.08.004>.

Winterhalter, Michael, Andre Simon, Stefan Fischer, Niels Rahe-Meyer, Nicoletta Chamtzidou, Hartmut Hecker, Janusz Zuk, Siegfried Piepenbrock, and Martin Strüber. 2008. "Comparison of Inhaled Iloprost and Nitric Oxide in Patients With Pulmonary Hypertension During Weaning From Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Trial." *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 22 (3): 406–13. <https://doi.org/10.1053/J.JVCA.2007.10.015>.



VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el óxido nítrico, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico tratante⁽ⁱ⁾ al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente adulto con hipertensión pulmonar con falla aguda del ventrículo derecho en el período perioperatorio y posoperatorio de una cirugía cardiovascular
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	1 mes
Grupo etario	Paciente de 14 años a más
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento⁽ⁱⁱ⁾	El médico tratante ⁽ⁱ⁾ debe acreditar: <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia que el paciente tenga presión arterial pulmonar media > 20 mmHg y resistencia vascular pulmonar > 2 unidades Wood. • Evidencia que el paciente tenga presión venosa central >= 10 mmHg. • Evidencia de falla aguda del ventrículo derecho.
Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento⁽ⁱⁱⁱ⁾ y al seguimiento con el Anexo N° 07	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas. • Tiempo de hospitalización total • Tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos • Tiempo de ventilación mecánica • Requerimiento de oxigenación por membrana extracorpórea • Resolución de la falla del ventrículo derecho. • Notificación de sospecha efecto secundario o sospecha de reacción adversa registrado en el ESSI (pestaña de notificación de RAM*) y/o resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia⁽ⁱⁱⁱ⁾ del centro asistencial, de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • Mal respondedor: si al iniciar con dosis de 20 ppm no se produce una mejoría rápida en los primeros 30 - 60 min y esta persiste luego de las 2 horas, se puede hacer un ensayo de aumento de dosis hasta 40ppm. Ante la falta de respuesta, disminuir óxido nítrico en forma progresiva y lenta (10, 5, 3, 1 ppm cada 10 a 15 minutos) hasta retirarlo. • Ante mejoría del paciente disminuir el óxido nítrico en forma progresiva y lenta (10, 5, 3, 1 ppm cada 10 a 15 minutos) hasta retirarlo. • Sospecha de reacción adversa o toxicidad inaceptable. • Otros según información de etiqueta del producto.

i. El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de cardiología y/o cirugía cardiovascular y de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

ii. El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

iii. Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud". *RAM: Reacción adversa a medicamentos.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 14 de junio de 2022	Resultado
Estrategia #1	(Perioperative Period[Mesh] OR Perioperative[tiab] OR Intraoperative[tiab] OR Postoperative[tiab] OR Preoperative[tiab]) AND ((Nitric Oxide[Mesh] OR Nitric Oxid*[tiab] OR iNO[tiab] OR Nitrogen Monoxid*[tiab] OR Mononitrogen Monoxid*[tiab] OR Nitrate Vasodilator[tiab]) AND Inhaled[tiab]) AND (Cardiac Surgical Procedures[Mesh] OR Thoracic Surgery[Mesh] OR ((Cardiac[tiab] OR Coronar*[tiab] OR Heart[tiab] OR Myocardi*[tiab] OR Pericar*[tiab] OR Cardio*[tiab]) AND (Surger*[tiab] OR Operat*[tiab] OR Procedure*[tiab]))) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	36

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 14 de junio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Perioperative Period] explode all trees	9247
	#2 Perioperative:ti,ab,kw	21266
	#3 Intraoperative:ti,ab,kw	28178
	#4 Postoperative:ti,ab,kw	130170
	#5 Preoperative:ti,ab,kw	39747
	#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	161157
	#7 MeSH descriptor: [Nitric Oxide] explode all trees	2233
	#8 (Nitric NEAR/1 Oxid*):ti,ab,kw	8278
	#9 iNO:ti,ab,kw	433
	#10 (Nitrogen NEAR/1 Monoxid*):ti,ab,kw	47
	#11 Mononitrogen*:ti,ab,kw	0
	#12 (Nitrate NEAR/1 Vasodilator):ti,ab,kw	5
	#13 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	8469
	#14 Inhaled:ti,ab,kw	17643
	#15 #13 AND #14	1414
	#16 MeSH descriptor: [Cardiac Surgical Procedures] explode all trees	13470
	#17 MeSH descriptor: [Thoracic Surgery] explode all trees	177
	#18 Cardiac:ti,ab,kw	68851
	#19 Coronar*:ti,ab,kw	61386
	#20 Heart:ti,ab,kw	157060
	#21 Myocardi*:ti,ab,kw	47798
	#22 Pericar*:ti,ab,kw	1918
	#23 Cardio*:ti,ab,kw	120439

#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	263897
#25	Surger*:ti,ab,kw	237712
#26	Operat*:ti,ab,kw	110192
#27	Procedure*:ti,ab,kw	265231
#28	#25 OR #26 OR #27	467248
#29	#24 AND #28	86807
#30	#16 OR #17 OR #29	90415
#31	#6 AND #13 AND #30	215



Tabla 3. Búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 14 de junio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Perioperative Period OR TI=Perioperative OR AB=Perioperative OR TI=Intraoperative OR AB=Intraoperative OR TI=Postoperative OR AB=Postoperative OR TI=Preoperative OR AB=Preoperative) AND ((TS=Nitric Oxide OR TI=(Nitric NEAR/1 Oxid*) OR AB=(Nitric NEAR/1 Oxid*) OR TI=iNO OR AB= iNO OR TI=(Nitrogen NEAR/1 Monoxid*) OR AB=(Nitrogen NEAR/1 Monoxid*) OR TI=Mononitrogen OR AB= Mononitrogen OR TI=(Nitrate NEAR/1 Vasodilator) OR AB=(Nitrate NEAR/1 Vasodilator)) AND ((TI=Inhaled OR AB=inhaled) AND (TS=Cardiac Surgical Procedures OR TS=Thoracic Surgery OR TI=Cardiac OR AB=Cardiac OR TI=Coronar* OR AB=Coronar* OR TI=Heart OR AB=Heart OR TI=Myocardi* OR AB=Myocardi* OR TI=Pericar* OR AB=Pericar* OR TI=Cardio* OR AB=Cardio*) AND (TI=Surger* OR AB=Surg* OR TI=Operat* OR AB=Operat* OR TI=Procedure* OR AB= Procedure*)) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	36



Tabla 4. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 14 de junio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (MH Perioperative Period OR Perioperativ\$ OR Intraopera\$ OR Postopera\$ OR Preopera\$) AND ((MH Nitric Oxide OR (Nitric\$ OR Nitrogen\$ OR Mononitrogen\$ OR iNO) AND (Oxid\$ OR Monoxid\$ OR Vasodilat\$) AND (Inhaled OR Inhalad\$ OR Inalad\$))) AND (MH Cardiac Surgical Procedures OR MH Thoracic Surgery OR ((Cardiac\$ OR Coronar\$ OR Heart OR Corazón OR Coracao OR Myocardi\$ OR Miocard\$ OR Pericar\$ OR Cardio\$) AND (Surger\$ OR Cirugia\$ OR Cirurgia\$ OR Operat\$ OR Operación\$ OR Operacao OR Procedure\$ OR Procedimiento\$ OR Procedimento\$))) [Words]	20

