



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad del iloprost en  
pacientes con hipertensión pulmonar  
grupo 1 (HAP idiopática-HAPI y asociada-  
HAPA) de clase funcional III o IV de la  
NYHA/WHO que no responde  
adecuadamente a la terapia estándar  
(protocolo)**

**Noviembre de 2014**

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Grupo desarrollador**

#### Expertos metodólogos

Jorge Luis Acosta Reyes. Médico, Magíster en Ciencias Clínicas, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

#### Expertos temáticos

Fernan Martinez, Médico Cardiólogo adultos, Sociedad Clínica SHAIO, Sociedad Colombiana de Cardiología. 3005508677

Gabriel F Díaz, Sociedad Colombiana de Cardiología, Universidad Nacional 3158791259

### **Funciones de los participantes**

Jorge Luis Acosta: formulación de la pregunta de evaluación, elaboración del protocolo, descripción de la condición de salud; búsqueda, tamización, selección, apreciación crítica y síntesis de la evidencia, y elaboración del reporte final.

Egdda Vanegas: descripción de la tecnología y búsqueda de alertas sobre la seguridad de la tecnología.

Fernan Martinez: acompañamiento temático, formulación de la pregunta de evaluación y revisión crítica del reporte final.

Gabriel F Díaz: acompañamiento temático, formulación de la pregunta de evaluación y revisión crítica del reporte final.

### **Entidad que solicita la evaluación de tecnología**

Esta evaluación de tecnología será realizada a pedido del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización ordinaria del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

### **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, en el marco del Convenio 755.

### **Conflictos de interés**

Los miembros del grupo desarrollador declaran bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizarán de manera independiente, transparente e imparcial por parte del grupo desarrollador.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS  
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201  
Bogotá, D.C., Colombia.  
[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)  
[subdireccion.etes@iets.org.co](mailto:subdireccion.etes@iets.org.co)



© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

## Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad progresiva caracterizada por el aumento de la presión arterial pulmonar (por encima de 25 mmHG) debido al aumento de la resistencia vascular pulmonar. La enfermedad lleva a falla cardíaca ventricular derecha y muerte prematura. Actualmente es causante de alta morbilidad y mortalidad entre los pacientes que la sufren. Con una tasa de supervivencia media una vez diagnosticada la enfermedad alrededor de 3,6 años.

La HP se ha clasificado de acuerdo a las características clínicas en 5 grupos:

- (Grupo 1) Hipertensión arterial pulmonar (HAP), que a su vez se divide en HAP idiopática, HAP hereditaria, HAP inducida por drogas y toxinas, HAP asociada (HAPA) e HAP persistente del recién nacido,
- (Grupo 2) HP debida a enfermedad cardíaca izquierda,
- (Grupo 3) HP asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia,
- (Grupo 4) HP por enfermedad tromboembólica crónica y
- (Grupo 5) HP con mecanismos multifactoriales no claros.

Adicionalmente, teniendo en cuenta la capacidad funcional, la clasificación de la de la New York Health Association y la de la Organización Mundial de la Salud NYHA/WHO: (Clase I): Pacientes con HAP que no tienen limitaciones en reposo o con cualquier actividad física. Actividad física ordinaria no produce fatiga, molestias torácicas, disnea ni síncope. (Clase II): pacientes con HAP que tienen ligeras limitaciones al realizar actividad moderada como: fatiga, disnea, molestias torácicas o síncope, pero no tienen síntomas en reposo; (Clase III): pacientes con HAP que tienen síntomas significativos por actividad física, pero no presentan síntomas en reposo. Mínimas actividades producen: fatiga, molestias torácicas, disnea o síncope. (Clase IV): pacientes con HAP que presentan síntomas en las actividades de la vida diaria o en reposo, produciendo: fatiga, disnea, molestias torácicas o síncope. Signos de insuficiencia ventricular derecha pueden estar presentes.

No está bien esclarecido la fisiopatología de la HAP, los datos actuales permiten establecer que existe un desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras (prostaciclina, óxido nítrico) y las vasoconstrictoras (endotelina, serotonina), los inhibidores de factores de crecimiento y los factores trombóticos y antitrombóticos. De esta manera las opciones terapéuticas actuales están dirigidas a mejorar este desequilibrio.

En el tratamiento estándar de la HAP se incluye la terapia anticoagulante, diuréticos, oxígeno, digitálicos y bloqueadores de los canales de calcio.

Esta evaluación de tecnología tiene como objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso de iloprost para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar

idiopática y asociada, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización ordinaria para el año 2015.

## 1. Pregunta de evaluación

Los aspectos a tratar por la presente evaluación y la orientación de todos los pasos de su desarrollo estarán en el marco de la siguiente pregunta, la cual fue validada mediante consulta con actores clave incluyendo médicos cardiólogos:

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar grupo 1 (HAP idiopática-HAPI y HAP asociada-HAPA) estadio funcional III y IV de la NYHA/OMS que no responden a la terapia estándar, ¿cuál es la efectividad y seguridad del iloprost comparado con placebo?

<b>P</b>	Población: la población elegible para el uso de la tecnología.	Pacientes con hipertensión arterial pulmonar grupo 1 (HAP idiopática-HAPI y HAP asociada-HAPA) estadio funcional III y IV de la NYHA/OMS que no responden a la terapia estándar
<b>I</b>	Intervención: la tecnología en salud de interés.	Iloprost
<b>C</b>	Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición en salud de interés.	Placebo
<b>O</b>	Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i> ): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que se desean examinar del uso de las tecnologías.	Muerte Cambio del estado funcional Prueba de caminata de 6 minutos Calidad de vida relacionada con salud Prueba de disnea de Borg Trasplante pulmonar Hospitalización por HPP Atrioseptostomía Eventos adversos

La importancia relativa de los desenlaces descritos se calificará por parte de cada miembro del grupo desarrollador empleando la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Desenlace <b>no importante</b> para la toma de decisiones			Desenlace <b>importante pero no crítico</b> para la			Desenlace <b>crítico</b> para la toma de decisiones (se		

(no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).	toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).	incluirá en el perfil de evidencia GRADE).
---	--	--

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificará en una de las tres categorías descritas.

## 1. Metodología

### 1.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los siguientes criterios de elegibilidad de la evidencia:

#### 1.1.1. Criterios de inclusión

##### Población

Pacientes con hipertensión arterial pulmonar grupo 1 (HAP idiopática-HAPI y HAP asociada-HAPA) estadio funcional III y IV de la NYHA/OMS que no responden a la terapia estándar

##### Subgrupos

Edad: < 18 años.

##### Tecnología de interés

Iloprost

##### Comparadores

- Placebo

##### Desenlaces

- Muerte
- Cambio del estado funcional
- Prueba de caminata de 6 minutos
- Calidad de vida relacionada con salud
- Prueba de disnea de Borg
- Trasplante pulmonar

- Hospitalización por HPP
- Atrioseptostomía
- Eventos adversos

### Tiempo

No aplica.

### Estudios

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no serán considerados.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación:
  - Revisiones panorámicas (*overview of reviews*) y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
  - Estudios primarios: sin restricción. En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización (ver sección "Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos"), la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.
- Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.
- Diseño: se priorizará la selección de revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomarán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se trate de una revisión sistemática. En caso de no identificar evidencia proveniente de las dos fuentes señaladas, se acudirá de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de estudios observacionales y estudios de cohortes analíticas.

Si aplica la actualización de una revisión sistemática (ver sección "Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos"), la elegibilidad de los nuevos estudios primarios se determinará con base en el listado de estudios incluidos/excluidos y los criterios de inclusión y exclusión de la revisión que sea objeto de la actualización.

#### 1.1.2. Criterios de exclusión



Ninguno.

## 1.2. Búsqueda de evidencia

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

### 1.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos clínicos, se consultarán además de las anteriores, las siguientes bases de datos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal

Se diseñará una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “hipertensión arterial pulmonar” e “iloprost”. La estrategia de búsqueda estará compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementará con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitará empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta estrategia se validará mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptará para las diferentes fuentes de información.

La búsqueda de revisiones se limitará a literatura publicada en los últimos 5 años. Para la búsqueda de estudios primarios no aplicará ninguna restricción en la fecha de publicación, excepto cuando se trate de la actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos, la búsqueda se restringirá a la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.

Las búsquedas se realizarán solo español e inglés.

### 1.2.2. Métodos de búsqueda complementarios

Se enviará un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, a los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.

Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

### 1.2.3. Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos

Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos serán objeto de una actualización en la búsqueda de nuevos estudios, de la siguiente forma:

- a) Revisiones sistemáticas con fecha de la última búsqueda de literatura mayor a 5 años:
  - Se buscarán nuevos ensayos clínicos mediante la herramienta “Related citations in PubMed”, tomando de referencia los tres estudios de más reciente publicación incluidos en la revisión.
  - Se realizará una búsqueda en CENTRAL y WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal, limitada entre la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.
  - Se realizará una consulta con los expertos temáticos indagando sobre la existencia de estudios adicionales a los incluidos en la revisión y evaluando la vigencia de las conclusiones de la revisión.
- b) Revisiones sistemáticas con sesgos en los métodos de búsqueda (esto es, cuando la revisión no incluye las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CENTRAL y al menos otro método de búsqueda complementario) o revisiones con evidencia de sesgo de publicación: se realizará una búsqueda sin restricción en la fecha de publicación, incluyendo las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y al menos un método de búsqueda complementario.
- c) Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red (múltiples comparaciones): se realizará una búsqueda en CENTRAL y WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal, limitada entre la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual, enfocada en identificar ensayos clínicos con comparaciones directas (cabeza a cabeza) entre las tecnologías de interés.

### 1.2.4. Búsqueda de alertas sobre seguridad

Se llevará a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) - Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) - Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos

#### 1.2.5. Gestión documental

Para cada búsqueda se generará un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados serán almacenados en formato electrónico. Los resultados de las búsquedas se descargarán en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminarán las publicaciones duplicadas.

Los resultados de este paso se resumirán mediante el diagrama de flujo PRISMA.

#### 1.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias serán tamizadas por dos revisores de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisará el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores serán resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizará la selección de estudios; para esto, un revisor verificará que el estudio cumpla los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identifiquen múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomará en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Los resultados de este paso se resumirán mediante el diagrama de flujo PRISMA.

#### 1.4. Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad de los estudios seleccionados será evaluada por un experto metodólogo, empleando las siguientes herramientas:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: AMSTAR.
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red: herramienta ISPOR.

- Ensayos clínicos: herramienta riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.
- Estudios de cohortes: herramienta SIGN.

#### 1.5. Evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia

Se incluirá en el reporte un perfil de evidencia GRADE cuando se disponga de estudios comparativos, en cualquiera de los siguientes escenarios:

- La revisión sistemática seleccionada incluya un perfil de evidencia GRADE para las comparaciones y desenlaces de interés.
- Se realice un meta-análisis *de novo* (clásico, indirecto o en red).

Los perfiles de evidencia GRADE estarán compuestos únicamente por aquellos desenlaces considerados como críticos para la toma de decisiones.

La calidad de la evidencia para cada desenlace y la calidad global (del cuerpo de la evidencia) se determinará aplicando la metodología propuesta por el GRADE Working Group.

#### 1.6. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Los estimadores del efecto serán extraídos y resumidos a partir de las revisiones sistemáticas que obtengan el mejor puntaje en su evaluación con AMSTAR. En caso de haber más de una revisión sistemática con igual puntaje con AMSTAR, se tomará como fuente de evidencia la revisión que tenga la más reciente fecha de búsqueda de literatura o mayor precisión en la estimación del efecto.

Se considerará pertinente incluir más de una revisión si la evidencia provista por cada publicación es complementaria en términos de comparaciones y desenlaces.

En caso de contar únicamente con una revisión sistemática de baja calidad, se reportarán los efectos de los estudios primarios con mayor ponderación en el meta-análisis.

No se considerarán válidas las probabilidades de *rankings* de tratamientos, si el efecto ajustado de la tecnología de interés contra placebo no es significativo. En el caso de revisiones sistemáticas de estudios observacionales, idealmente se incluirán las medidas del efecto ajustadas por factores de confusión.

Las características de los estudios seleccionados serán resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando formatos estandarizados. Los hallazgos para cada comparación y desenlace de interés, se presentarán en formato narrativo o en tablas de resumen de evidencia.

Todo el proceso estará a cargo de un revisor y se complementará con un control de calidad por un segundo revisor, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en las publicaciones originales.

### 1.7. Análisis estadístico

En caso de identificar nuevos ensayos clínicos para una revisión sistemática seleccionada como fuente de evidencia, se evaluará la pertinencia de actualizar el meta-análisis para las comparaciones y desenlaces de interés, verificando en primera instancia que no exista heterogeneidad importante entre los estudios a combinar en términos clínicos (población, intervenciones, comparadores y desenlaces) y metodológicos (de diseño de los estudios).

Si al agrupar los nuevos estudios con los ya incluidos en la revisión se obtiene un índice de inconsistencia ( $I^2$ ) menor que 50% se procederá a la estimación de una nueva medida combinada del efecto. En caso de encontrar alta inconsistencia ( $I^2 \geq 50\%$ ) no se actualizará el meta-análisis. En su lugar, se presentará el rango de efectos por desenlace, de acuerdo con el estimador reportado por los estudios primarios.

Si no se cuenta con una estimación combinada del efecto y se identifica más de un ensayo clínico para una comparación y desenlace de interés, se considerará realizar un meta-análisis *de novo* bajo las mismas consideraciones descritas.