



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad del iloprost en  
pacientes con hipertensión arterial pulmonar  
grupo 1**

**Enero de 2015**

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. Contratista, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd (c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

#### Expertos temáticos

Fernán Mendoza Beltrán. Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Cardiología, Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Especialista en Bioética, Especialista en Epidemiología clínica. Clínica Shaio. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

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

#### Representante de los pacientes

No hubo participación

## **Agradecimientos**

Los autores expresan sus agradecimientos a los miembros del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS Ángela Pérez-MD MSc en Epidemiología clínica, Lorena Cañón-MD Epidemióloga, Laura Prieto-MD Epidemióloga y Miguel Díaz Bacteriólogo MSc en Epidemiología por su apoyo en el desarrollo de la presente evaluación; así mismo a Guillermo Arturo Rico González profesional especializado del Ministerio de Salud y Protección Social por sus comentarios al documento.

## **Revisión por pares**

Miguel Hernando Díaz Ortega. Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, MSc. en Epidemiología Clínica. Experto Sénior Evaluación de Seguridad y Efectividad, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

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

Esta evaluación de tecnología se realizó por pedido del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral 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 de 2014.

## **Conflictos de interés**

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

## **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizó 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.

## Tabla de contenido

Resumen ejecutivo .....	7
Introducción.....	9
1. Condición de salud y tecnologías de interés .....	10
2. Pregunta de evaluación.....	14
3. Metodología.....	16
4. Resultados.....	22
5. Discusión.....	28
6. Conclusiones .....	29
Referencias bibliográficas.....	30
Anexos .....	32
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para la tecnología de interés.....	32
Fecha de la consulta: 15 de noviembre de 2014. ....	32
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	33
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas. ....	34
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia. ....	37
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación. ....	38
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión. ....	38
Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).....	39
Anexo 9. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia. ....	41
Anexo 11. Meta-análisis de iloprost comparado con placebo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.....	42

## **Lista de abreviaturas y siglas**

CVRS	Calidad de vida relacionada con salud
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ETES	Evaluación de tecnología en salud
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio.
HTP	Hipertensión arterial pulmonar
IC	Intervalo de Confianza.
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
NYHA/WHO	New York Health Association/World Health Organization
OR	Odds ratio
RSL	Revisión sistemática de la literatura

## Resumen ejecutivo

**Introducción:** la Hipertensión arterial pulmonar (HTP) es una enfermedad progresiva caracterizada por el aumento de la presión arterial pulmonar (por encima de 25 mm HG), 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, presentando una tasa de supervivencia media una vez diagnosticada la enfermedad de 3,6 años. Esta evaluación tecnológica se desarrolló en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

**Objetivo:** evaluar la efectividad y seguridad del iloprost para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática y asociada.

**Metodología:** la evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido *a priori*. Se realizó una búsqueda sistemática hasta noviembre de 2014 en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects y LILACS, sin restricciones de idioma ni fecha de publicación. La tamización de referencias se realizó por dos revisores de forma independiente. La selección de estudios fue realizada mediante la revisión en texto completo de las referencias preseleccionadas, verificando los criterios de elegibilidad. Se seleccionaron revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. La calidad de las RSL fue valorada con la herramienta AMSTAR. Las características de los estudios fueron extraídas a partir de las publicaciones originales. Las estimaciones del efecto se resumieron de acuerdo con lo reportado por las RSL.

**Resultados:** se identificaron dos RSL de calidad alta por AMSTAR con calidad global del cuerpo de la evidencia moderada (sistema GRADE). La primera incluye una ECA que compara iloprost contra placebo (203 pacientes) y la segunda RSL incluye dos ECA (n = 107 pacientes) que comparan iloprost más bosentan contra placebo más bosentan. En pacientes con HTP primaria el iloprost mejora la capacidad del ejercicio medido por el incremento del 10% en la prueba de caminata de 6 minutos comparado con placebo (OR = 2,31 IC 95%: 1,02-5,21) e incrementa la proporción de pacientes que mejoran el estado funcional a las 12 semanas de seguimiento comparado contra placebo (OR = 4,92 IC 95%: 1,30-18,69) y mejora la calidad de vida según EuroQol comparado contra placebo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la mortalidad al comparar iloprost contra el placebo (OR = 0,49 IC 95%: 0,04-5,58). La seguridad comparativa contra el placebo muestra que aumenta el riesgo de eventos sincopales serios sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas, otros eventos adversos incluyen aumento de la tos, dolor de mandíbula y de flushing comparado contra placebo.

En la evaluación del iloprost adicionado a bosentan comparado contra placebo más bosentan, permite la mejoría del estado funcional sin ser consistente el efecto entre los 2 ECA. No se encuentra diferencias en cuanto a mortalidad, prueba de caminata ni prueba de

disnea de Borg. Los efectos adversos reportados fueron cefalea, flushing y dolor mandibular, comparado con placebo, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

**Conclusiones:** el iloprost es una tecnología con efectos a favor, mejora la distancia recorrida en la prueba de 6 minutos, mejora el estado funcional y la calidad de vida. No existe diferencia para la mortalidad. No se encontró evidencia para el desenlace de atrioseptostomía y necesidad de trasplante pulmonar.

Los efectos adversos de la tecnología son frecuentes, sin embargo no existen diferencias estadísticamente significativas con el placebo.



## **Introducción**

El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar continúa siendo un reto para el personal de salud encargado de su manejo, porque es un tratamiento difícil y algunas veces con resultados desalentadores. El manejo actual de la enfermedad, si bien ha mejorado en la última década, ha estado limitado al manejo estándar con tasas de supervivencia bajas. El entendimiento en parte de la etiología de la enfermedad ha permitido el desarrollo de nuevos medicamentos que parecen ofrecer mayor efectividad en términos de mejoría del estado funcional y calidad de vida, con variabilidad en la evidencia que soporta su uso.

El manejo estándar de la enfermedad ha sido aceptado como efectivo sin mucha evidencia que soporte su uso, sin embargo para la nuevas intervenciones es necesario que se justifique su utilización con la evaluación a través de revisiones sistemática de la literatura de ensayos clínicos, este tipo de investigación ofrece la mayor evidencia disponible para probar la efectividad de una intervención.

El iloprost es un análogo sintético de la prostaciclina, que se ha investigado en los últimos años en el tratamiento de la HTP.

Esta evaluación de tecnología tuvo 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 integral para el año 2015.

## 1. Condición de salud y tecnologías de interés

### 1.1. Condición de salud

La hipertensión arterial pulmonar (HTP) es una enfermedad progresiva caracterizada por el aumento de la presión arterial pulmonar (por encima de 25 mm HG) 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, presentando una tasa de supervivencia media una vez diagnosticada la enfermedad de 3,6 años(1).

La enfermedad tiene una prevalencia de 15 a 52 pacientes por millón de habitantes, con una incidencia anual de 1 a 2 casos por millón de habitantes (2). En Colombia, no existen datos que permitan estimar estas medidas con precisión, sin embargo se espera que sea bastante similar a lo reportado en otros países del mundo. El reporte del Sistema Integral de Información de la Protección Social -SISPRO- (datos basados en RIPS - Registro Individual de Prestación de Servicios) (3) presenta los siguientes datos:

**Cuadro 1.** Personas atendidas en Colombia con diagnóstico de Hipertensión arterial pulmonar, 2009-2013.

Rangos de edad	2009	2010	2011	2012	2013
De 0 a 9 años	530	570	501	551	608
De 10 a 19 años	331	275	381	381	307
De 20 a 29 años	219	198	202	247	238
De 30 a 39 años	234	232	276	369	321
De 40 a 49 años	338	286	394	497	460
De 50 a 59 años	577	464	636	738	712
De 60 a 69 años	742	568	821	938	927
De 70 a 79 años	787	656	969	1.117	969
De 80 años o más	837	722	960	974	840
No Definido	2	1	-	-	-
No Reportado	4	1	3	-	1

Generalmente los síntomas aparecen en los pacientes cuando la enfermedad está bastante avanzada, los síntomas principales son la disnea de esfuerzo, el dolor torácico y síncope. La enfermedad es progresiva llevando al paciente a pasar de los síntomas ocasionales, a una

pérdida importante de la capacidad respiratoria, de la capacidad de ejercicio y de la calidad de vida (1).

La HTP se ha clasificado de acuerdo con las características clínicas en cinco grupos (1, 2, 4):

- (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) HTP debida a enfermedad cardíaca izquierda,
- (Grupo 3) HTP asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia,
- (Grupo 4) HTP por enfermedad tromboembólica crónica y
- (Grupo 5) HTP con mecanismos multifactoriales no claros.

Adicionalmente, teniendo en cuenta la capacidad funcional, se tiene la clasificación de la New York Health Association y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud NYHA/WHO:

- Clase I: Pacientes con HTP 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 HTP 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 HTP 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 HTP 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.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en los hallazgos de la ecocardiografía con la cual se puede estimar una presión de la arteria pulmonar  $> 40\text{mm Hg}$ , adicionalmente se debe utilizar la prueba de caminata al ejercicio a los 6 minutos para determinar la capacidad de ejercicio(1)

No está bien esclarecida la fisiopatología de la HTP, 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 HTP se incluye la terapia anticoagulante, diuréticos, oxígeno, digitálicos y bloqueadores de los canales de calcio. Entre los nuevos tratamientos de los pacientes con HTP se incluyen los antagonistas del receptor de endotelina (bosentan,

ambrisentan, sitaxsentan), la prostaciclina y los análogos de la prostaciclina (iloprost, treprostinil, beraprost), como opciones dirigidas a mejorar el estado de salud, el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes (4).

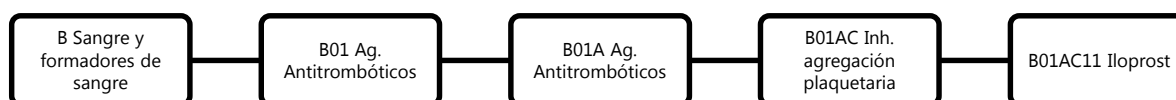
## 1.2. Descripción de la tecnología

Iloprost es un análogo sintético de la prostaciclina, empleado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (5).

Grupo farmacológico (clasificación ATC): iloprost pertenece al sistema de sangre y formadores de sangre, del grupo agentes antitrombóticos. En la Figura 1, se observa la estructura del grupo farmacológico al que concierne esta tecnología.

Código ATC: B01AC11

**Figura 1.** Clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) para la tecnología de interés.



Fuente: Centro Colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos, ATC/DDD Index.

Mecanismo de acción: iloprost es un análogo de la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), con efectos vasodilatadores de arterias sistémicas y pulmonares, lo cual a su vez reduce la presión arterial. Los estudios in vitro mostraron que Inhibe la agregación, adhesión y liberación plaquetarias, dilata arteriolas y vénulas, aumenta de la densidad capilar, disminuye la permeabilidad capilar aumentada en la microcirculación provocada por mediadores tales como serotonina o histamina y estimula el potencial fibrinolítico endógeno. Los principales efectos farmacológicos evidenciados se observó vasodilatación directa del lecho arterial pulmonar con una mejoría significativa consiguiente de la presión arterial pulmonar, de la resistencia vascular pulmonar, del gasto cardiaco y de la saturación venosa de oxígeno mixta (5, 6).

Dosificación y forma de administración: la primera dosis inhalada corresponde a 2,5 microgramos (administrado por la boquilla del nebulizador). Si se tolera bien, se debe aumentar a 5 microgramos y mantenerse dicha dosis. En caso de no tolerabilidad de la dosis de 5 microgramos, la dosis se debe reducir a 2,5 microgramos. La dosis por sesión de inhalación debe administrarse de 6 a 9 veces al día, en función de las necesidades y la tolerabilidad individuales. Se utiliza por vía inhalatoria mediante nebulización. Se emplean sistemas de inhalación para el uso de este medicamento (5, 6).

Precauciones: no se recomienda su uso en pacientes con hipertensión arterial pulmonar inestable, con insuficiencia cardíaca derecha avanzada; hipotensión; síncope; pacientes con enfermedades de vías respiratorias; enfermedad venoclusiva pulmonar; requiere ajuste de dosis en falla hepática y renal (5, 6).

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes; patologías en las que los efectos sobre las plaquetas pueden aumentar el riesgo de hemorragias (úlceras pépticas activas, traumatismo, hemorragia intracraneal, entre otras); cardiopatía coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio en los seis meses anteriores; insuficiencia cardíaca descompensada sin supervisión médica estricta; arritmias graves; episodios cerebrovasculares (accidente isquémico transitorio, ictus) en los 3 meses anteriores; hipertensión arterial pulmonar debida a enfermedad venoclusiva; valvulopatías congénitas o adquiridas con alteraciones clínicamente significativas de la función miocárdica no relacionadas con la hipertensión arterial pulmonar y embarazo (5, 6).

Reacciones adversas: las reacciones adversas más frecuentes fueron vasodilatación (incluyendo hipotensión), cefalea y tos.; las más graves: hipotensión, episodios de sangrado y broncoespasmo (5, 6).

Consideraciones de manejo y ámbito de uso: sólo será prescrito por médicos con sólo debe iniciarlo y controlarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar; se recomienda monitoreo y seguimiento. Puede ser usado de forma ambulatoria. Requiere de un sistema nebulizador para la inhalación (6).

Información del INVIMA: iloprost cuenta con la aprobación de comercialización para las indicaciones: "tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria o hipertensión arterial pulmonar secundaria debida a enfermedades del tejido conectivo, en estadios moderados o graves de la enfermedad, e hipertensión arterial pulmonar secundaria moderada o grave debida a tromboembolismo pulmonar crónico en el cual no sea posible el tratamiento quirúrgico" (7). En la base de datos SIVICOS (fecha de la consulta: 30 diciembre de 2014), se identificó un registro sanitario vigente (solución para inhalar) para la indicación de interés de la presente evaluación (7) (Anexo 1).

Cobertura en el Plan Obligatorio de Salud: en la actualidad el iloprost no está incluido en el POS.

## 2. Pregunta de evaluación

### 2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación

Para la formulación preliminar de la pregunta se abordaron los siguientes pasos:

- a) Se verificó que a la fecha, el iloprost para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar no estuviera cubierto por el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli (8).
- b) Se verificó que a la fecha, el iloprost para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar contara con registros sanitarios vigentes en la página web del INVIMA (9).
- c) Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones en guías de práctica clínica. Para esto se consultaron las siguientes fuentes:
  - National Guideline Clearinghouse (NGC)
  - Guidelines International Network (GIN)
  - New Zealand Guidelines Group (NZGG)
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
  - Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
  - GuíaSalud
  - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

La consulta se complementó con un análisis de revisiones de tema, capítulos de libros de medicina especializada, revisiones panorámicas (*Overviews of reviews*), revisiones sistemáticas y estudios primarios.

### 2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

La pregunta de evaluación preliminar se discutió y refinó mediante una consulta con actores clave incluyendo dos cardiólogos y un metodólogo. La pregunta final se presentó en el protocolo de la evaluación, publicado en la página web del IETS. En esta consulta no se recibieron comentarios.

Finalmente la pregunta de evaluación a resolver quedó así: 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 la

seguridad del iloprost comparada con placebo para los desenlaces: mortalidad, cambio del estado funcional, prueba de caminata de 6 minutos, calidad de vida relacionada con salud, prueba de disnea de Borg, necesidad de trasplante pulmonar, hospitalización por HTP, atrioseptostomía y eventos adversos?

A continuación se presenta la pregunta final de evaluación desagregada en cada uno de sus componentes, empleando la estructura PICOT (10):

**Cuadro 2** Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

<b>P</b>	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 (anticoagulantes, diuréticos, digitálicos, calcio antagonistas y oxígeno suplementario)
<b>I</b>	Iloprost
<b>C</b>	Placebo
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Cambio del estado funcional</li> <li>• Prueba de caminata de 6 minutos</li> <li>• Calidad de vida relacionada con salud</li> <li>• Prueba de disnea de Borg</li> <li>• Necesidad de trasplante pulmonar</li> <li>• Hospitalización por HTP</li> <li>• Atrioseptostomía</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>
<b>T</b>	No aplicó

### 2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

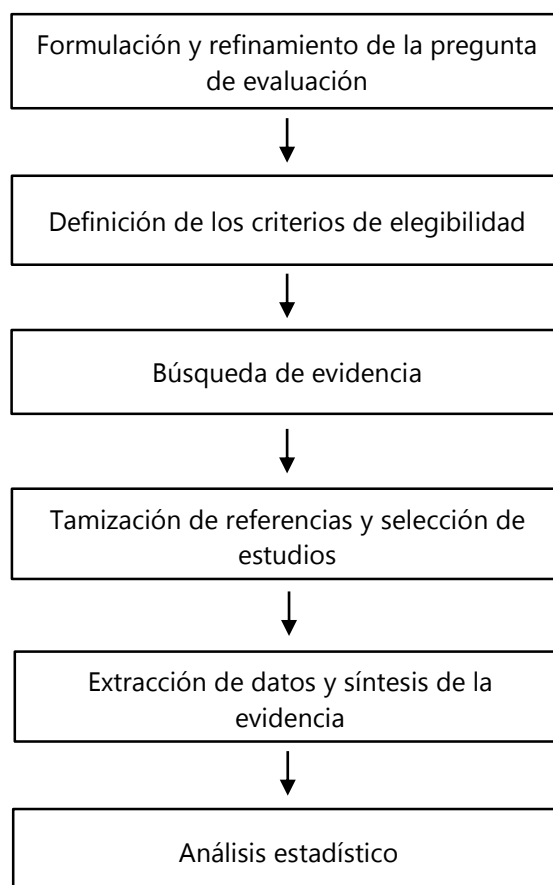
Para la clasificación de la importancia de los desenlaces se utilizó la metodología GRADE (11). Los expertos temáticos valoraron de manera independiente la importancia de cada desenlace con una escala tipo Likert. Los desenlaces con valoración de 1-3 se consideraron no importantes, aquellos con valoración entre 4-6 se clasificaron como importantes pero no críticos para la toma de decisiones y aquellos con valoración de 7-9 se definieron como críticos para la toma de decisiones. Los desenlaces quedaron valorados de la siguiente manera ( Anexo 2):

- Desenlaces críticos: mortalidad, cambio del estado funcional, prueba de caminata de 6 minutos, calidad de vida relacionada con salud, necesidad de trasplante pulmonar y eventos adversos, hospitalización por HTP y prueba de disnea de Borg.
- Desenlaces importantes pero no críticos: atrioseptostomía.
- Desenlaces no importantes: ninguno.

### 3. Metodología

Esta evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador, el cual se encuentra publicado en la página web del IETS. La metodología empleada para la preparación de este reporte se basa en el "Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud" del IETS (12).

A continuación se resumen los pasos de la evaluación:





### 3.1. Criterios de elegibilidad

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

#### 3.1.1. 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 (anticoagulantes, diuréticos, digitálicos, calcio antagonistas y oxígeno suplementario).

##### Subgrupos

Ninguno

##### Tecnología de interés

Iloprost

##### Comparador

Placebo. Se consideró incluir otros comparadores diferente al iloprost, y una de las posibles opciones sería comparar con medicamentos de la misma clase, sin embargo, de acuerdo con Farber (13), los costos, el tiempo y el número necesario de pacientes para incluir en el ECA, hacen que no sea posible realizarlo por ahora. Finalmente en una búsqueda inicial de RSL y ECA del iloprost, todas las investigaciones utilizan la comparación con placebo, aclarando que los pacientes recibieron el tratamiento estándar de base para su enfermedad.

##### Desenlaces

- Mortalidad
- Cambio del estado funcional
- Prueba de caminata de 6 minutos
- Calidad de vida relacionada con salud
- Prueba de disnea de Borg
- Necesidad de trasplante pulmonar
- Hospitalización por HTP

- Atrioseptostomía
- Eventos adversos

### Tiempo

No aplicó.

### Estudios

- Diseño: se priorizó la selección de revisiones panorámicas (*Overviews of reviews*) y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (14) para determinar que el estudio se tratara de una revisión sistemática.
- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados.
- Idioma de publicación: español e inglés.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: últimos cinco años. Se seleccionó este rango de fecha de publicación considerando que la sobrevida media de una revisión sistemática libre de signos para requerir una actualización es 5.5 años (10).
- Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

#### 3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno.

#### 3.2. Búsqueda de evidencia:

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (15). El último día de la búsqueda fue el 15 de noviembre de 2014.

##### 3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas:

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, (plataforma Pubmed)
- EMBASE (plataforma Elsevier)
- 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 iAH)

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICO. Con base en los términos clave “iloprost” e “hipertensión pulmonar”, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas.

### 3.2.2.Otros métodos de búsqueda

A partir de los estudios seleccionados se realizó una búsqueda en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas y una búsqueda de artículos similares empleando la herramienta “Related citations in PubMed”.

Adicionalmente a través de la página web del IETS se recepcionó evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

Se llevó 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

### 3.2.3.Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en formato electrónico.

El listado de referencias bibliográficas identificado fue descargado en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de esta fase de la revisión fueron resumidos mediante el diagrama de flujo PRISMA (16).

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

La tamización de las referencias se realizó por dos revisores (JA y JL). Se realizó una tamización por título y resumen inicialmente. Luego se evaluaron los textos completos de las referencias preseleccionadas. Se incluyeron revisiones sistemáticas de ensayos clínicos.

Los resultados de esta fase de la revisión fueron resumidos mediante el diagrama de flujo PRISMA (16).

### 3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas seleccionadas fue valorada por un revisor (JA), empleando la herramienta AMSTAR (17). Para los ECA se utilizó la evaluación de calidad/riesgo de sesgo reportada en las RSL.

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

Los datos se extrajeron de acuerdo con lo reportado por las RSL y en casos necesarios se utilizaron los resultados reportados por cada ECA.

Las características clave de las revisiones sistemáticas de mejor calidad con AMSTAR fueron descritas por un revisor (JA) a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estándar de extracción de datos en Excel® 2010.

Un revisor (JA) realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de lo reportado en las revisiones sistemáticas de mejor calidad con AMSTAR. Se construyeron perfiles de evidencia con los estimadores puntuales (individuales o combinados), sus respectivas medidas de incertidumbre e inconsistencia, valores de probabilidad (significancia estadística) y tamaños de muestra.

Se analizaron los resultados por los grupos poblacionales específicos de interés, según la clasificación NYHA/WHO.

Un revisor externo (JL) realizó un control de calidad confrontando el 100% de los datos incluidos en las tablas resumen de evidencia con los resultados presentados en las publicaciones originales.

### 3.6. Análisis estadístico

La RSL de Paramothayan y cols. (18) incluyó en el meta-análisis pacientes con HTP primaria e HTP secundaria a escleroderma, por lo tanto se realizó una modificación del análisis original presentando los datos de manera separada.

La RSL de He y cols. (19) incluyó en el meta-análisis pacientes que recibieron iloprost y pacientes que recibieron iloprost más bosentan. Se modificó el análisis original dejando solamente los ECA que compararon iloprost más bosentan *versus* placebo más bosentan. Esta modificación se hizo en atención a que no es comparable el pronóstico de los pacientes que reciben iloprost con aquellos que reciben iloprost más bosentan, del mismo modo, difiere el pronóstico de los pacientes que reciben placebo con el de los pacientes que reciben placebo más bosentan.

Las nuevas medidas combinadas del efecto se estimaron con el método de Mantel-Haenszel (ponderando por el tamaño muestral). La significancia estadística del efecto se evaluó mediante la prueba Z.

dado que para las estimaciones solamente se incluyó un ECA que tenía la población de interés, no fue necesario evaluar heterogeneidad.

Se utilizó el programa Revman 5.3 (20) para el análisis estadístico.

### 3.7. Diferencias entre el protocolo y la revisión

Únicamente se consideró evidencia proveniente de RSL de ECA identificados en dichas RSL. Ante la no disponibilidad de evidencia para alguna comparación/desenlace de interés, no se consideró realizar una nueva búsqueda de ensayos clínicos, en atención a que la revisión sistemática seleccionada como fuente de evidencia para esta evaluación tecnológica, se encuentra actualizada a la fecha y se considera poco probable que existan ensayos clínicos adicionales.

Adicional a lo especificado en el protocolo de la evaluación, se analizó evidencia para la comparación iloprost más bosentan *versus* placebo más bosentan. Dado que bosentan está presente en los dos grupos de tratamiento, los resultados analizados bajo esta comparación dan cuenta de la efectividad del iloprost comparado con placebo. En ambos casos los pacientes recibieron el manejo estándar de la HTP.

## 4. Resultados

### 4.1. Búsqueda de evidencia

Se identificaron en total 152 referencias (Anexo 3), excluyendo los duplicados quedaron 91 referencias (Anexo 4).

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

Se tamizaron 91 referencias, de las cuales se evaluaron cinco en texto completo, para la selección final de dos estudios. Los resultados de esta etapa de la revisión se presentan en el Anexo 4. El listado de los estudios incluidos y de los excluidos (junto con las razones de exclusión) se muestra en los Anexos 5 y 6, respectivamente.

### 4.3. Calidad de los estudios

La calidad de la RSL de Paramothayan y cols. (18) fue alta (cumple 9/11 criterios con AMSTAR). Los detalles sobre la calidad de esta revisión sistemática se presentan en el Anexo 7. El ensayo clínico incluido en la revisión sistemática de Paramothayan y cols. (18) que fue de interés para la presente evaluación, se consideró de calidad alta.

La RSL de He y cols. (19) tuvo una calidad alta (cumple 9/11 criterios con AMSTAR) (Anexo 7). Los ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática de He y cols. (19) que fueron de interés para la presente evaluación, se valoraron con bajo riesgo en todos los dominios de sesgo excepto para el enmascaramiento (riesgo de sesgo no claro por falta de información) (Anexo 8).

La calidad global de la evidencia por GRADE se consideró moderada esto por la probabilidad de sesgos en los ECA incluidos en la RSL de Paramothayan y cols. (18) (cuadro 4).

### 4.4. Características de los estudios

La RSL de Paramothayan y cols. (18) publicada en el año 2005 tuvo como objetivo principal determinar la efectividad de la prostaciclina o sus análogos en la Hipertensión arterial pulmonar Primaria Idiopática. Esta revisión identificó en total nueve ECA (Anexo 9). Específicamente para la pregunta de interés de esta ETES, la RSL de Paramothayan y cols. (18) analizó un ECA que comparó el uso de iloprost inhalado contra placebo en 203

participantes con HTP primaria o secundaria, (101 al iloprost y 102 al placebo). El seguimiento de los participantes y la medición de los desenlaces se realizó a las 12 semanas de inicio del ensayo. (Anexo 10).

La RSL de He y cols. (19) publicada en el año 2010 tuvo como objetivo principal analizar la eficacia y seguridad del tratamiento de la HTP de 3 tipos de medicamentos diferentes, incluyendo el iloprost comparado contra placebo (Anexo 9). Para la evaluación del iloprost, la RSL de He y cols. (19) incluyó tres ECA, un ECA que evaluó el uso del iloprost *versus* placebo (el mismo ECA incluido en la RSL de Paramothayan y cols. (18)) y dos ECA que compararon el uso del iloprost adicionado al tratamiento con bosentan *versus* placebo más bosentan, en el primero ECA la población de participantes incluía 67 pacientes, de los cuales el 55% de pacientes tenían HTP idiopática y el 45% de pacientes HTP asociada, y el segundo ECA incluía 40 pacientes todos con HTP idiopática( Anexo 10).

#### 4.5. Síntesis de la evidencia sobre los efectos de la tecnología de interés

##### Efectividad

##### Iloprost *versus* placebo

Para el desenlace de mortalidad se incluyó 1 ECA (101 pacientes), se presentó una muerte en el grupo de iloprost contra dos muertes en el grupo de placebo, con un OR de 0,48 (IC 95% 0,04-5,58), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (18)( Anexo 11). En el total de la población del mismo ECA (203 pacientes), se presentó 1 muerte en el grupo de iloprost contra cuatro muertes en el grupo de placebo, con un OR de 0,33 (IC 95% 0,05-2,12), sin diferencias estadísticamente significativas (18)( Anexo 11).

Para el desenlace de mejoría de la clase funcional de la NYHA se incluyó 1 ECA (101 pacientes), doce pacientes del grupo de iloprost mejoraron contra 3 pacientes del grupo de placebo, con un OR de 4,92 (IC 95% 1,3-18,69), siendo estadísticamente significativo a favor del iloprost(18) ( Anexo 10). Similarmente en el total de la población del ECA (203 pacientes), hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor del iloprost con un OR de 2,14 (IC 95% 1,02-4,51)(18) ( Anexo 11).

Para el desenlace de mejoría en la prueba de caminata de 6 minutos (incremento del 10% con respecto a la medición basal) se incluyó 1 ECA (101 pacientes), se encontró un OR de 2,31 (IC 95% 1,02-5,21) a favor del iloprost comparado contra placebo. Sin embargo, en

toda la población (1 ECA con 203 pacientes) el resultado no fue estadísticamente significativo, con un OR de 1,78 (IC 95% 0,97-3,26)(18)(Anexo 11).

Para el desenlace de calidad de vida relacionada con salud (CVRS) (escala EuroQol), se encontraron diferencias en el estado de salud. En el grupo de iloprost el resultado promedio fue de 52,8 (DE=19,1) contra 47,4 (DE=21,1) en el grupo de placebo ( $p=0,026$ ). Para la medición de mejoría del estado de salud el cambio fue de 0,49 (DE=0,28) a 0,58 (DE=0,27) dentro del grupo del iloprost; en dentro del grupo de placebo no hubo cambios: 0,56 (DE=0,29) a 0,59 (DE=0,31). No se reportaron otros cambios significativos para la CVRS (18).

Para los desenlaces de prueba de disnea de Borg, necesidad de trasplante pulmonar, hospitalización por HTP y atrioseptostomía, no se reportaron resultados en la RSL (18).

#### Iloprost más bosentan *versus* placebo más bosentan

No se presentaron muertes en ninguno de los dos grupos bajo comparación (2 ECA,  $n=107$  pacientes). El desenlace cambio de estado funcional no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación. En uno de los ECA incluidos en la RSL ( $n=67$  pacientes), el 34,4% del grupo con iloprost mejoró el estado funcional contra el 6% del grupo control ( $p=0,002$ )(19).

Para el desenlace de la prueba de caminata de 6 minutos la diferencia en un ECA fue de 26 metros (1 ECA,  $n=67$  pacientes  $p=0,051$ ); en el otro ECA fue de -10 metros (1 ECA  $n=40$  pacientes  $p=0,49$ )(19).

Para el desenlace prueba de disnea de Borg, (1 ECA  $n=67$  pacientes) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos: 0,5 (DE=1,2) con iloprost y 0,0 (DE=1,5) con el grupo control ( $p=0,16$ ).

Para el desenlace calidad de vida (escala EuroQoL), (1 ECA  $n=40$  pacientes) no se encontró diferencia entre los 2 grupos: 7 (DE=19) en el grupo de iloprost contra -3 (DE=11) en el grupo de control (19).

No se identificó evidencia para los desenlaces necesidad de trasplante pulmonar, hospitalización por HTP y atrioseptostomía.

#### Seguridad

#### Iloprost *versus* placebo

La RSL de Paramothayan y cols. (18) reportó los siguientes desenlaces para la seguridad comparativa entre el iloprost y placebo. El total de eventos adversos serios entre el grupo de iloprost y el grupo de placebo fue 28 vs. 25, con un OR de 1,18 (IC 95% 0,63-2,21), sin



encontrarse diferencias estadísticamente significativas, en el ECA de 203 pacientes incluido en la RSL de Paramothayan y cols. Los eventos sincopales serios fueron más frecuentes en el grupo de iloprost (cinco pacientes) contra ningún caso en el grupo de placebo, con un OR de 11,68 (IC 95% 0,64-214,13), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas(18).

Los siguientes eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo de iloprost comparado con placebo: aumento de la tos (39 pacientes vs. 26 pacientes), flushing (30 pacientes vs. 20 pacientes) y dolor mandibular (12 pacientes vs. 3 pacientes). Para los otros eventos adversos no se reportaron diferencias entre los dos grupos, según el ECA de 203 pacientes incluido en la RSL de Paramothayan y cols(18).

### Iloprost más bosentan versus placebo más bosentan

La RSL de He y cols.(19) describe la presencia de efectos adversos serios en 1 ECA (n=67 pacientes) con un OR=2,00 (IC95% 0,17-23,18) sin existir diferencias estadísticamente significativas.

En el 14% de los pacientes del grupo con iloprost se presentó un evento adverso serio contra el 22% en el grupo con placebo, incluyendo un paciente con sangrado rectal (1 ECA, n=67 pacientes). Otros eventos adversos en el grupo de iloprost incluyeron cefalea (54,3%), flushing (25,7%) y dolor de mandíbula (28,6%). En un ECA (n=40 pacientes) se reportó un caso de neumonía, además diarrea, cefalea, flushing y hemoptisis(19).

### Vigilancia poscomercialización

A continuación se presentan los reportes de la vigilancia poscomercialización para el iloprost:

### **Cuadro 3.** Reportes de la vigilancia poscomercialización para iloprost.

Agencia sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Abril 2012	Se han reportado eventos de sangrado como epistaxis y hemoptisis. Igualmente, casos de trombocitopenia, mareo, diarrea, irritación de nariz y boca, hipersensibilidad y rash. Se evidenció presencia de iloprost en la leche de ratas durante los estudios, no obstante no se observaron efectos en los animales expuestos a la lactancia.	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm</a>
	Abril 2010	Se pueden presentar casos de síncope, no iniciar el medicamentos si la presión sistólica es inferior a 85mmHg.	
	Septiembre 2008	Puede producir broncoespasmo, especialmente en pacientes con vías aéreas hiperreactivas. Debe ser monitorizado de forma cuidadosa los casos de EPOC, ya que no ha sido estudiado ampliamente.	

Agencia sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
INVIMA		No se evidenció información al respecto	<a href="https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf">https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf</a>
EMA		No se evidenció información al respecto	
MHRA		No se evidenció información al respecto	<a href="http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm">http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm</a>

**Cuadro 4.** Perfil de evidencia GRADE.

Comparación: [iloprost] versus [placebo]												
No. de estudios/n	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos				Calidad de la evidencia	Importancia del desenlace
							No. de eventos / No. de pacientes (%)		Efecto			
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	[Iloprost]	[Placebo]	Relativo (%) [IC 95%]	Absoluto [IC 95%]		
Desenlace: mortalidad (12 semanas de seguimiento)												
Paramothayan y cols. 2005 (20) (1/203)	ECA	Serio	No	No	No	No detectado	1 (1,96%)	2 (3,92%)	0,49 [0,04-5,58]		⊕⊕⊕	Crítico
Desenlace: cambio del estado funcional (mejoría de por lo menos 1 estado de la clase funcional de la NYHA, 12 semanas de seguimiento)												
Paramothayan y cols. 2005 (20) (1/203)	ECA	Serio	No	No	No	No detectado	12 (23,5%)	3 (5,8%)	4,92 [1,3-18,69]		⊕⊕⊕	Crítico
Desenlace: mejoría en la prueba de caminata de 6 minutos (incremento del 10% con respecto a la medición basal, 12 semanas de seguimiento)												
Paramothayan y cols. 2005 (20) (1/203)	ECA	Serio	No	No	No	No detectado	12 (49,1%)	3 (30,9%)	2,31 [1,02-5,21]		⊕⊕⊕	Crítico
Desenlace: calidad de vida relacionada con salud, (EuroQoL-estado de salud 0 a 100, 12 semanas de seguimiento)												
Paramothayan y cols. 2005 (20) (1/203)	ECA	Serio	No	No	No	No detectado	47,4 (DE 21,1)	52,8 (DE 19,1)			⊕⊕⊕	Crítico
Calidad global	Moderada											

\* El ECA incluido no reportó el método de aleatorización utilizado, ni especificó el ocultamiento de la asignación aleatoria.

Tomado de The GRADE working group. GRADE working group 2005-2013 .

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

## 5. Discusión

Se presenta una evaluación tecnológica desarrollada con una metodología sistemática, sobre la efectividad y seguridad comparativa del iloprost en pacientes con HTP, con base en la mejor evidencia disponible a la fecha.

La alta calidad de las RSL de Paramothayan y de He(18, 19), permite tener alta confianza en los resultados presentados en esta ETES. Es importante tener en cuenta que para la efectividad y seguridad del iloprost adicionado al tratamiento estándar solo se incluyó un ECA (21) en la RSL de Paramothayan y cols.(18), que es el único identificado hasta la fecha. Los resultados de esta ETES reportan mayor efectividad del iloprost inhalado adicionado al tratamiento estándar de los pacientes con HTP primaria, en comparación contra el placebo para los desenlaces de mejoría del estado funcional y aumento de por lo menos el 10% en la prueba de la caminata a los 6 minutos. No se encontró diferencias entre el iloprost y el placebo para el desenlace de mortalidad .

Por otra parte, la adición del iloprost a los pacientes que reciben bosentan comparado contra el placebo más bosentan, no presenta ventajas sobre la efectividad en términos de mortalidad. El desenlace mejoría del estado funcional favorece al iloprost en uno de los dos ECA analizados (22), sin embargo, estos resultados no son comparables entre los ECA dado que el desenlace se midió de diferente manera (19).

Llama la atención la frecuencia de eventos adversos serios y no serios relacionados con el iloprost inhalado comparado contra el placebo. Aunque estos resultados no representaron diferencias estadísticamente significativas, deben ser considerados de manera importante al momento de tomar las decisiones sobre el uso de esta tecnología.

Una de las fortalezas de esta evaluación tecnológica, es el uso de desenlaces críticos para los pacientes entre ellos, el estado funcional y la prueba de caminata de 6 minutos como predictor de mortalidad.

Entre las limitaciones de esta evaluación, se encuentra que la evidencia se soporta en un solo ECA y hay ausencia de datos para otros desenlaces considerados críticos para la toma de decisiones como la hospitalización por HTP y necesidad de trasplante pulmonar. Adicionalmente para la comparación de iloprost más bosentan versus placebo más bosentan, la inconsistencia entre los dos ECA incluidos en la RSL de He y cols. (19) para el desenlace de la prueba de caminata de 6 minutos que se consideró el desenlace principal

en los ECA dificulta la toma de decisiones. En esta RSL de He y cols. (19) se halló alguna evidencia de sesgo de publicación según el funnel plot realizado por los autores.

## 6. Conclusiones

Las siguientes conclusiones se basan en los hallazgos de dos RSL (Paramothayan y cols. más He y cols.) de alta calidad, que incluyeron 1 ECA para la comparación de iloprost vs placebo con un riesgo de sesgo no claro y 2 ECA para la comparación de iloprost más bosentan vs placebo más bosentan de alto riesgo de sesgo. La calidad global de la evidencia (GRADE) fue moderada para los desenlaces de la RSL de Paramothayan y cols.

### Efectividad

En pacientes con HTP primaria, el iloprost adicionado al tratamiento estándar comparado con placebo, mejora la capacidad del ejercicio medido por la prueba de caminata de 6 minutos, incrementa la proporción de pacientes que mejoran el estado funcional a las 12 semanas de seguimiento y mejora la calidad de vida según EuroQol. No existe diferencia con relación a la mortalidad. No se encontró evidencia para los desenlaces necesidad de trasplante pulmonar, hospitalización por HTP, atrioseptostomía y prueba de disnea de Borg.

La adición de iloprost al tratamiento con bosentan comparado con placebo más bosentan, permite la mejoría del estado funcional según NYHA. No se encontró diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces de mortalidad, la prueba de caminata de los 6 minutos y calidad de vida.

### Seguridad

El perfil de seguridad comparado con placebo es a favor del iloprost, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, hubo mayor número de eventos sincopales serios, de tos, dolor de mandíbula y de flushing.

El iloprost adicionado a bosentan presenta efectos adversos más frecuentes que el bosentan más placebo, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas, principalmente se asocia con cefalea, flushing y dolor mandibular.

## Referencias bibliográficas

1. Bevacqua R, Bortman G, Perrone S. Antagonistas de los receptores de la endotelina para la hipertensión arterial pulmonar Insuficiencia cardiaca. 2013;8(2):17.
2. Waxman AB, Zamanian RT. Pulmonary arterial hypertension: new insights into the optimal role of current and emerging prostacyclin therapies. Am J Cardiol. 2013;111(5 Suppl):1A-16A; quiz 7A-9A.
3. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO Bogotá D.C.2014. Available from: <http://www.sispro.gov.co/>.
4. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2007;131(6):1917-28.
5. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
6. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) wmg, info@mhra.gsi.gov.uk. Safety warnings, alerts and recalls: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail info@mhra.gsi.gov.uk, Website <http://www.mhra.gov.uk>; 2014 [updated 2011-07-22; cited 2014 14 de abril de 2014]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/index.htm>.
7. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp).
8. Ministerio de Salud y Protección Social. POS Pópuli Bogotá D.C.2013 [Octubre de 2014]. Available from: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/multimedia.aspx>.
9. INVIMA. Búsqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: [https://http://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323](https://http://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323).
10. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Garritty C, Rader T, et al. Updating Systematic Reviews. Technical Review No. 16. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0017.) AHRQ Publication No. 07-0087. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
11. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924 - 6.
12. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.

13. Farber HW. The status of pulmonary arterial hypertension in 2008. *Circulation*. 117. United States 2008. p. 2966-8.
14. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 [updated March 2011] 2011.
15. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. *Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE*. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
16. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):e1-34.
17. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1013-20.
18. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells A, Walters EH. Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2005; (2). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002994.pub2/abstract>.
19. He B, Zhang F, Li X, Tang C, Lin G, Du J, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2010;74(7):1458-64.
20. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Versión 5.3. ed. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
21. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-9.
22. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(11):1257-63.

## Anexos

### Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para la tecnología de interés.

Fecha de la consulta: 15 de noviembre de 2014.

#	Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
1	INVIMA 2004 M- 0003979	VENTAVIS 5 MG	<p>Forma farmacéutica: SN - soluciones para nebulizadores o inhaladores</p> <p>Concentración: Iloprost trometamina (equivalente a 0.020mg de iloprost)</p> <p>Vía de administración: inhalación</p> <p>Presentación: Caja por 30 y 90 ampollas de vidrio tipo I incoloras, cada una con 2 ml de solución.</p>	"tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria o hipertensión arterial pulmonar secundaria debida a enfermedades del tejido conectivo, en estadios moderados o graves de la enfermedad. Está indicado también en la hipertensión arterial pulmonar secundaria moderada o grave debida a tromboembolismo pulmonar crónico en el cual no sea posible el tratamiento quirúrgico.	BAYER PHARMA A.G.



**Anexo 2.** Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Mortalidad	9
Cambio del estado funcional	7,5
Prueba de caminata de 6 minutos	7,5
Calidad de vida relacionada con salud	7
Prueba de disnea de Borg	7
Necesidad de trasplante pulmonar	7,5
Hospitalización por HTP	7
Atrioseptostomía	6
Eventos adversos	7

**Anexo 3.** Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

<b>Reporte de búsqueda electrónica # 1</b>	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	MEDLINE
<b>Plataforma</b>	Pubmed
<b>Fecha de búsqueda</b>	15/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Revisiones sistemáticas
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<p>1 "Iloprost"[Mesh]/ 1820</p> <p>2 Iloprost / 2513</p> <p>3 #1 OR #2 / 2513</p> <p>4 pulmonary hypertension /46063</p> <p>5 "Hypertension, Pulmonary" [Mesh] /25991</p> <p>6 #4 OR #5 /46063</p> <p>7 #3 AND #6 AND (((((((((meta analysis)) OR (metaanalys*)) OR (meta analys*)) OR (systematic[Title/Abstract])) OR (review[Title/Abstract])) OR (((((((Cancerlit[Title/Abstract])) OR (Cochrane[Title/Abstract])) OR (Embase[Title/Abstract])) OR (psychlit OR psyclit)) OR (psychinfo OR psycinfo[Title/Abstract])) OR (cinahl OR cinhal[Title/Abstract])) OR ("science citation index"[Title/Abstract])) OR (((((((reference[Title/Abstract])) OR (bibliograph*[Title/Abstract])) OR (hand[Title/Abstract])) OR (manual[Title/Abstract])) OR (relevant[Title/Abstract])) OR (((((((("data extraction"[Title/Abstract])) OR ("selection criteria"[Title/Abstract])) NOT (Editorial[ptyp])) NOT (Lectures[ptyp])) NOT (Animals[Mesh:noexp])))) / 72</p>
<b>Referencias identificadas</b>	72

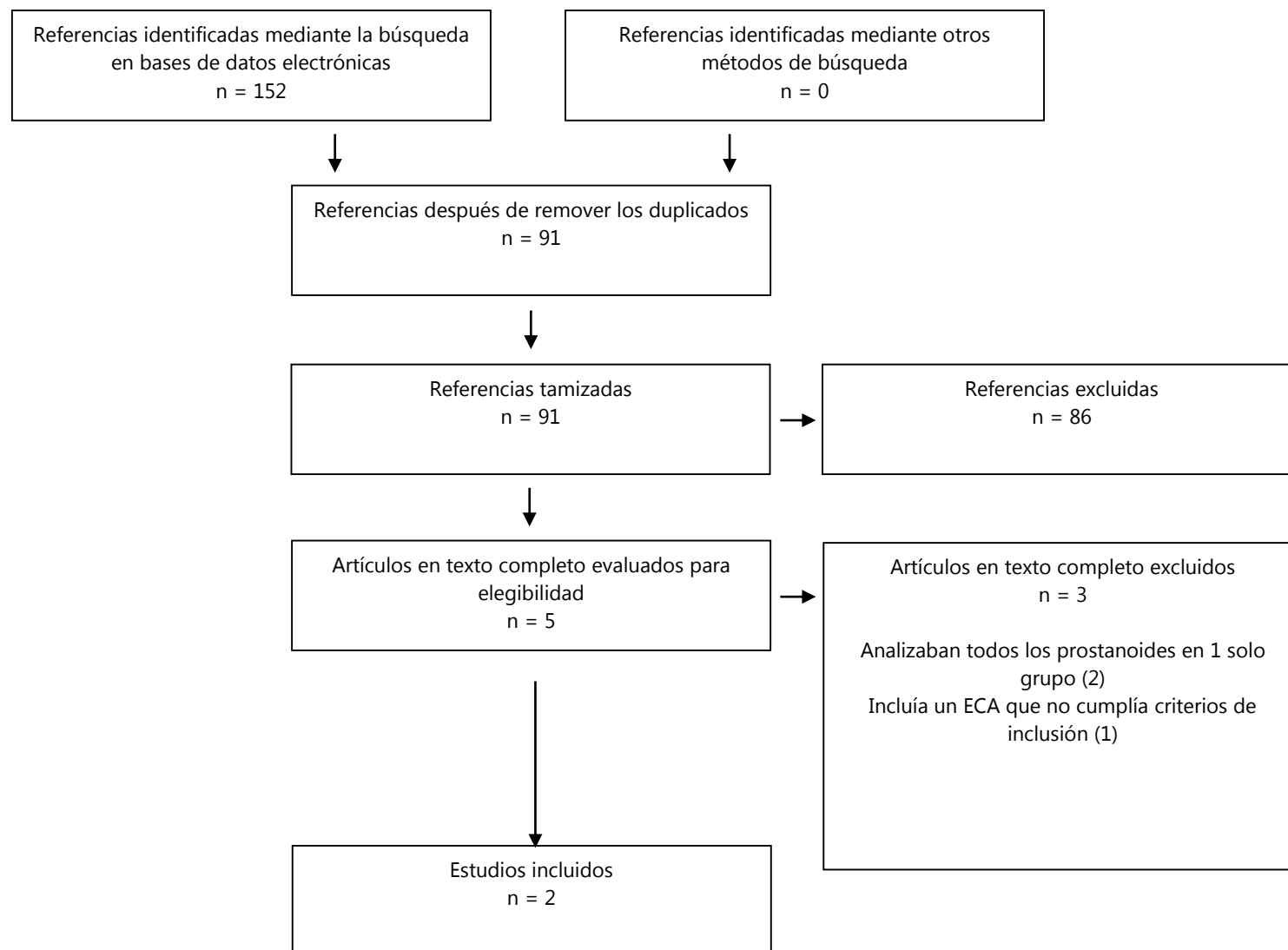
Reporte de búsqueda electrónica # 2	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Embase
<b>Plataforma</b>	Elsevier
<b>Fecha de búsqueda</b>	15/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Revisión sistemática
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	1-pulmonary AND ('hypertension'/exp OR hypertension) /76032 2-hypertension, AND pulmonary /76032 3-1 OR 2 /76032 4-iloprost /6046 5-#3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) /36
<b>Referencias identificadas</b>	36

Reporte de búsqueda electrónica # 3	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR
<b>Plataforma</b>	Wiley
<b>Fecha de búsqueda</b>	15/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	01/01/2009 to 15/11/2014
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	1-MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all tree /8 2- MeSH descriptor: [Iloprost] explode all tree /3 3- "prostacyclin":ti,ab,kw 4-#1 AND #2 AND #3 / 2
<b>Referencias identificadas</b>	2

Reporte de búsqueda electrónica # 4	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
<b>Plataforma</b>	Wiley
<b>Fecha de búsqueda</b>	15/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	01/01/2009 to 15/11/2014
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ninguno
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	1-pulmonary hypertension /75 2-Iloprost /16 3- prostacyclin /13 4- #2 OR #3 /26 5- #1 AND #4 /7
<b>Referencias identificadas</b>	7

Reporte de búsqueda electrónica # 5	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	LILACS
<b>Plataforma</b>	iAH
<b>Fecha de búsqueda</b>	15/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Revisión sistemática
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	(tw:(iloprost)) OR (tw:(prostacyclin)) AND (tw:(pulmonary hypertension)) AND (type_of_study:(systematic_reviews))
<b>Referencias identificadas</b>	8

**Anexo 4.** Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

**Anexo 5.** Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells AU, Walters EH. Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults. Cochrane Database Syst Rev 2005;Cd002994.

He B, Zhang F, Li X, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension. Circulation Journal 2010;74:1458-64.

**Anexo 6.** Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. Respiratory Research 2010;11.

Razón: igual fecha que otra RSL seleccionada, igual calidad de evidencia, incluía otros grupos de medicamentos.

Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD, et al. Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension. Chest 2014;145:1055-63.

Razón: analizaba todos los prostanoides en un solo grupo.

Li T, Chen Y, Zang W, Geng N, Ma S, Li X. Prostacyclin and its analogues in pulmonary artery hypertension: A meta-analysis. Current Medical Research and Opinion 2013;29:889-99.

Razón: incluía el análisis de un ECA que no cumplía los criterios de inclusión de la actual ETES.

**Anexo 7.** Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	He y cols. 2010 (19)	Paramothayan y cols. 2005 (18)
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> <li>La pregunta de investigación.</li> <li>Los criterios de inclusión.</li> </ul>	Si	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> <li>Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos.</li> <li>Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.</li> </ul>	Si	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> <li>La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas.</li> <li>El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE).</li> <li>Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados.</li> <li>Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.</li> </ul>	Si	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: <ul style="list-style-type: none"> <li>Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación.</li> <li>Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.</li> </ul>	Si	Si
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No	Si
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: <ul style="list-style-type: none"> <li>Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces.</li> <li>Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.</li> </ul>	Si	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: <ul style="list-style-type: none"> <li>Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión).</li> <li>Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.</li> </ul>	Si	Si
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?:	Si	

<ul style="list-style-type: none"> <li>Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.</li> </ul>		Si
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> <li>Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, <math>I^2</math>).</li> <li>Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).</li> </ul>	Si	Si
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> <li>La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).</li> </ul>	Si	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> <li>Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.</li> </ul>	No	No
Calidad global †	9/11 Alta	9/11 Alta

Herramienta tomada de Shea y cols.(17). Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

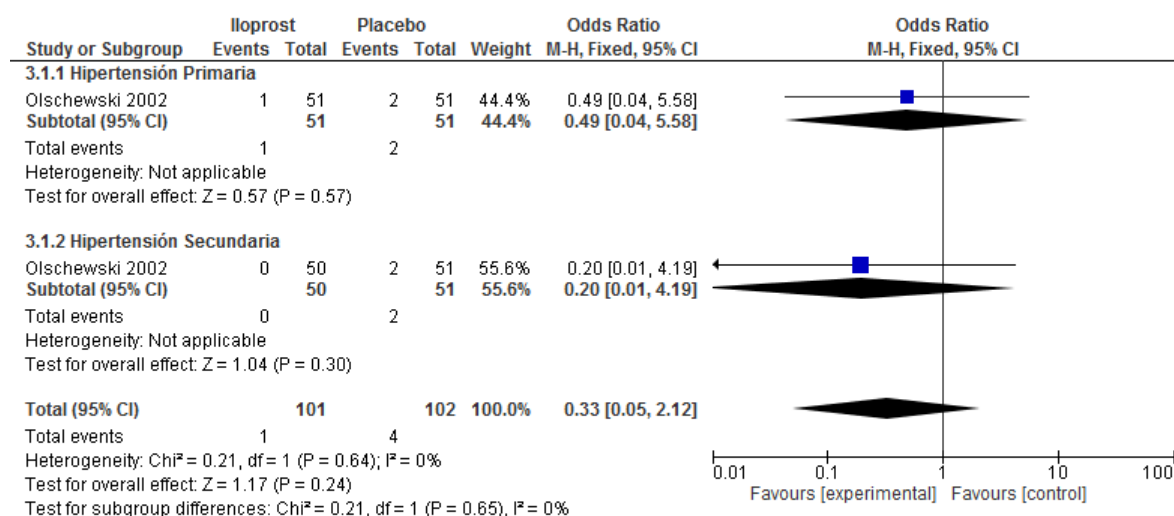


## Anexo 9. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

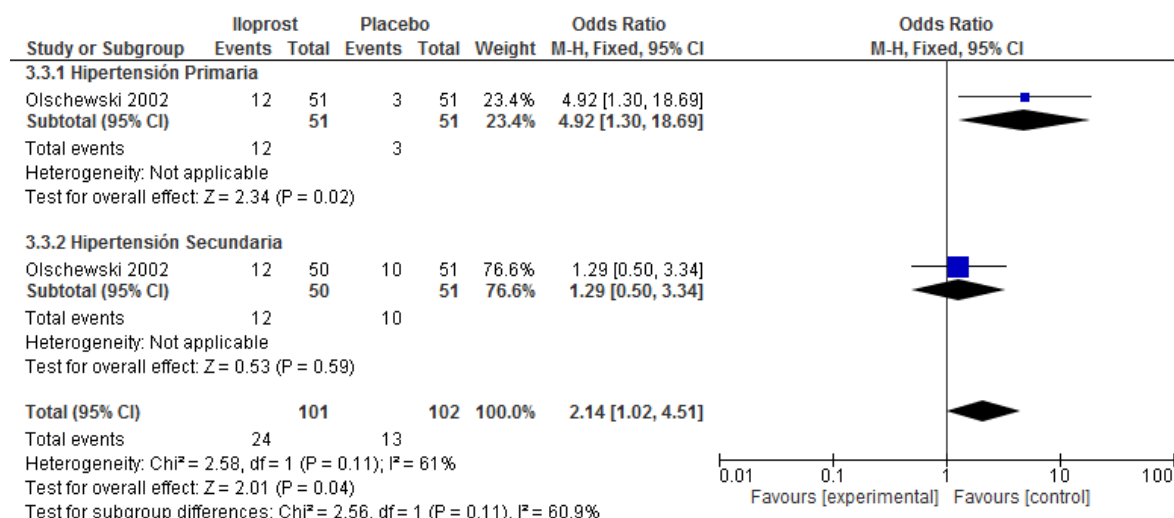
	He y cols. 2010 (19)	Paramothayan y cols. 2005 (18)
Tipo de revisión	De novo	De novo
Población	Hipertensión arterial pulmonar idiopática y asociada	Hipertensión arterial pulmonar idiopática o secundaria a enfermedad del tejido conectivo
Comparaciones	Iloprost vs. placebo	Prostaciclina vs. placebo Iloprost IV vs. placebo Iloprost inhalado vs. placebo Teprostanil vs. placebo
Desenlaces	Empeoramiento clínico, clase funcional, eventos adversos, parámetros hemodinámicos, prueba de la caminata de 6 minutos	Capacidad de ejercicio, estado funcional, disnea, mortalidad, calidad de vida, deterioro clínico, efectos adversos
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	11 (1392 pacientes) - ( Tres ECA con 310 pacientes para iloprost)	9 ECA (1745 pacientes)
Bases de datos consultadas	MEDLINE, EMBASE, BIOSIS Previews and CNKI	CENTRAL, MEDLINE and EMBASE
Fecha de búsqueda	Agosto 2009	Julio 2006
Rango de fecha de búsqueda	Hasta agosto de 2009	Hasta julio de 2006
Restricciones de lenguaje	No mencionado	Ninguna
Otros límites empleados	Ninguno	Ninguno
Calidad de los estudios primarios	Adecuada en general, no especifican para cada estudio	Adecuada en general. Con la escala de Jadad: Badesch 2000=3 ;Barst 1996=3;Galiè 2002=4;Olschewski 2002=3; Rubin 1990=3; Simonneau 2002=4; Thurm 1991=3; Barst 2003=4; McLaughlin 2003=3
Fuentes de financiación	No mencionado	NHS, UK GarfieldWeston Foundation, UK
Conclusiones	Iloprost inhalado es seguro y efectivo en el tratamiento de la HP	La prostaciclina IV y sus análogos son efectivos en el tratamiento de la HP

## Anexo 11. Meta-análisis de iloprost comparado con placebo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

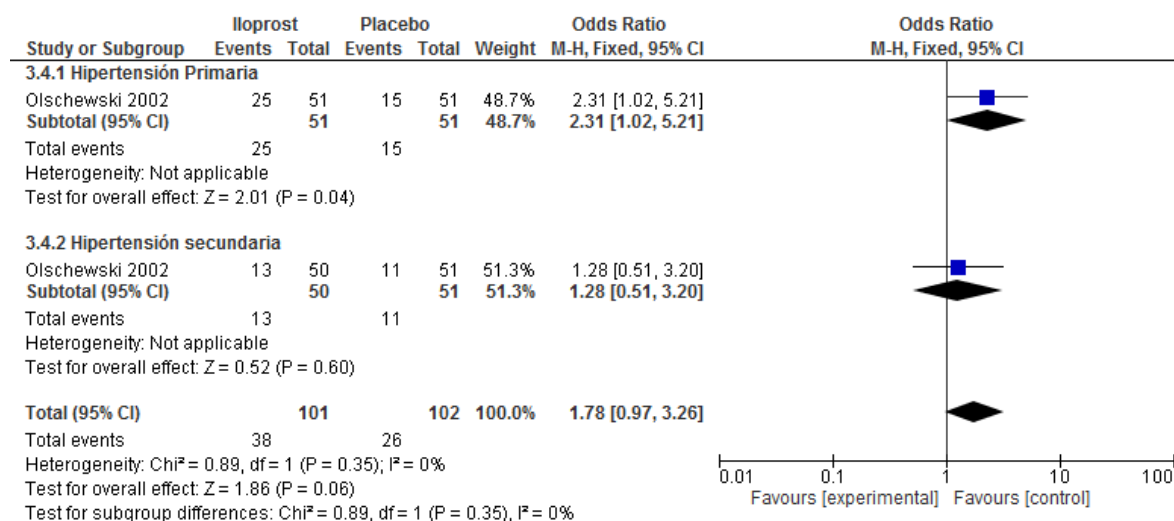
### Desenlace: mortalidad



### Desenlace: mejoría de la clase funcional



Desenlace: mejoría de la prueba de la caminata de 6 minutos (incremento del 10% con relación al valor basal)





Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201  
Bogotá D.C.



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



[ietscolombia](#)



[ietscolombia.blogspot.com](http://ietscolombia.blogspot.com)



[@ietscolombia](#)