

**Evaluación de efectividad clínica y seguridad  
del óxido nítrico inhalado (ONi) para el  
tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y  
postoperatoria en cirugía cardíaca en  
Colombia (protocolo)**

**Versión 1**

**Junio 2019**

### **Autores**

#### **Metodólogos**

Nathaly Garzón Orjuela. ND, MSc Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Laura van der Werf Cuadros. MD, MSc en Política en Salud, Innovación y Gerencia. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Laura Catalina Prieto Pinto. MD, MSc Epidemiología Clínica, especialista en Epidemiología,. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Pieralessandro Lasalvia. Médico. Estudiante de Doctorado de Epidemiología Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.

Camilo Castañeda-Cardona. MD. Neurólogo. Director de proyectos – NeuroEconomix

Diego Rosselli. MD. Neurólogo, MSc en Políticas en salud, EdM. Director general – NeuroEconomix

#### **Expertos temáticos**

Mario Andrés Mercado Díaz. MD, especialista en medicina crítica y cuidado intensivo. Fundación Clínica Shaio, Hospital Universitario Mayor Méderi

Otto Mauricio González Pardo. MD, especialista en pediatría y cuidado intensivo pediátrico. Fundación Clínica Shaio

#### **Entidad que solicita la evaluación**

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de Linde Colombia S.A., en el marco de la actualización integral del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (PBS-UPC) para el año 2019.

#### **Fuentes de financiación**

Linde Colombia S.A.

#### **Conflictos de interés**

Los autores declaran 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 presente reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizarán de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

## **Efectividad y seguridad del ONi para el tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca**

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son del grupo desarrollador integrado por los autores. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

### **Correspondencia**

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

**NeuroEconomix. Calle 45 # 9-42 oficina 403**

**<http://www.neuroeconomix.com/> - [ngarzono@neuroeconomix.com](mailto:ngarzono@neuroeconomix.com)**

## Efectividad y seguridad del ONi para el tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca

### 1. Objetivo y Alcance de la evaluación

#### 1.1. Objetivo

Determinar la efectividad clínica y seguridad del Óxido Nítrico inhalado (ONi) para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP) peri y postoperatoria en cirugía cardíaca.

#### 1.2. Alcance

En esta evaluación de tecnología se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de ONi en niños de 0 a 17 años y adultos con HTP peri o postoperatoria en cirugía cardíaca en Colombia, frente a su(s) comparador(es). Esta evaluación es relevante para informar la toma de decisiones en salud en el marco de la Actualización Integral del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC), que busca determinar las tecnologías en salud que harán parte del mecanismo de protección colectiva.

### 2. Pregunta de evaluación

La presente evaluación se desarrollará con base en el *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud* del IETS (1), y estará en el marco de las siguientes preguntas de investigación:

- En niños de 0 a 17 años con hipertensión pulmonar peri o postoperatoria en cirugía cardíaca ¿Cuál es la efectividad clínica y seguridad del óxido nítrico inhalado (ONi) comparado con manejo convencional o milrinona, en términos de mortalidad, estancia hospitalaria, reducción de la presión arterial pulmonar media, crisis de hipertensión pulmonar, función ventricular derecha, duración de ventilación mecánica y eventos adversos?
- En adultos con hipertensión pulmonar peri o postoperatoria en cirugía cardíaca ¿Cuál es la efectividad clínica y seguridad del óxido nítrico inhalado (ONi) comparado con análogos de la prostaciclina, otros agentes vasodilatadores o manejo convencional, en términos de mortalidad, estancia hospitalaria, reducción de la presión arterial pulmonar media, crisis de hipertensión pulmonar, función ventricular derecha, duración de ventilación mecánica y eventos adversos?

Para formular las preguntas de evaluación se siguieron los siguientes pasos:

La población, comparadores y desenlaces se delimitaron a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluación de tecnologías en salud, en las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (GIN)
- NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

## Efectividad y seguridad del ONi para el tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca

- 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)

Además, se complementó la consulta con una rápida búsqueda de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios, y se verificó la vigencia del registro sanitario, mediante consulta en la página web del instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA).

Estas preguntas fueron validadas por dos especialistas en medicina crítica y cuidado intensivo para niños y adultos, y tres metodólogos expertos en evaluación y síntesis de evidencia. Fue necesario plantear dos preguntas de evaluación dado que los comparadores priorizados en la población pediátrica difieren de los de la población adulta.

En la tabla 1 se presenta la pregunta de investigación en población pediátrica desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación”.

Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT - población pediátrica

<b>Población</b> Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio	Niños de 0 a 17 años con hipertensión pulmonar peri o postoperatoria en cirugía cardíaca
<b>Intervención</b> La tecnología en salud de interés	Óxido nítrico inhalado (ONi)
<b>Comparación</b> Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Manejo convencional (sin ONi) *</li> <li>▪ Milrinona</li> </ul>
<b>Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>)</b> Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)	<u>Efectividad clínica</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalidad intrahospitalaria o a largo plazo</li> <li>▪ Días en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o estancia hospitalaria.</li> <li>▪ Reducción de la presión arterial pulmonar media (PAPm)</li> <li>▪ Crisis de hipertensión pulmonar</li> <li>▪ Función del ventrículo derecho**</li> <li>▪ Duración de la ventilación mecánica</li> </ul> <u>Seguridad</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eventos adversos</li> <li>▪ Metahemoglobinemia</li> </ul>

## Efectividad y seguridad del ONi para el tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca

<b>Subgrupos de interés</b>	Ninguno
<b>Tipo de estudio</b> Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación	Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (overviews, umbrella o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. En caso de no identificar revisiones sistemáticas, se realizará la búsqueda de estudios primarios.
<p>* <b>Manejo convencional:</b> incluye hiperventilación para inducir alcalosis respiratoria, uso de bicarbonato de sodio para inducir alcalosis metabólica, uso de agentes inotrópicos y vasodilatadores intravenosos, y uso de sedantes intravenosos y bloqueo neuromuscular en un intento por mejorar el flujo sanguíneo pulmonar (2).  ** Medida según lo reportado por los estudios; los parámetros pueden incluir el cambio de área fraccional (CAF) por ecocardiograma, la excursión sistólica del anillo tricúspideo (TAPSE), el índice o gasto cardíaco).</p>	
<b>Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>En la población pediátrica es difícil definir un comparador dado que el ONi se utiliza como primera opción terapéutica, e incluso podría considerarse dentro de las intervenciones del cuidado estándar en esta indicación; los expertos clínicos sugieren que ante un escenario en el que el ONi no se encuentre disponible el manejo del paciente incluiría la milrinona o el treprostinil; sin embargo para este último no se consideró como comparador debido a su limitada disponibilidad en la población pediátrica y uso reducido en la práctica clínica local.</li> <li>No se incluyó a sildenafil como comparador debido a que su temporalidad y mecanismo de acción es diferente; este se encuentra indicado más como una medida adyuvante para disminuir la dosificación y retiro del ONi (destete del ONi).</li> </ul>	

En la tabla 2 se presenta la pregunta de investigación en población adulta desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación”.

Tabla 2. Pregunta de evaluación en estructura PICOT – población adulta

<b>Población</b> Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio	Adultos con hipertensión pulmonar peri o postoperatoria en cirugía cardíaca
<b>Intervención</b> La tecnología en salud de interés	Óxido nítrico inhalado (ONi)
<b>Comparación</b> Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manejo convencional (sin ONi)*</li> <li>Análogos de la prostaciclina (iloprost, epoprostenol o treprostinil)</li> <li>Nitroglicerina</li> <li>Nitroprusiato de sodio</li> </ul>

## Efectividad y seguridad del ONi para el tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca

<p><b>Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>)</b> Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)</p>	<p><u>Efectividad clínica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalidad intrahospitalaria o a largo plazo</li> <li>▪ Días en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o estancia hospitalaria</li> <li>▪ Reducción de la presión arterial pulmonar media (PAPm)</li> <li>▪ Crisis de hipertensión pulmonar</li> <li>▪ Función del ventrículo derecho**</li> <li>▪ Duración de la ventilación mecánica</li> </ul> <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Metahemoglobinemia</li> <li>• Hipotensión</li> </ul>
<p><b>Subgrupos de interés</b></p>	<p>Ninguno</p>
<p><b>Tipo de estudio</b> Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación</p>	<p>Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (overviews, umbrella o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. En caso de no identificar revisiones sistemáticas, se realizará la búsqueda de estudios primarios.</p>
<p>* <b>Manejo convencional:</b> incluye hiperventilación para inducir alcalosis respiratoria, uso de bicarbonato de sodio para inducir alcalosis metabólica, uso de agentes inotrópicos y vasodilatadores intravenosos, y uso de sedantes intravenosos y bloqueo neuromuscular en un intento por mejorar el flujo sanguíneo pulmonar (2). ** Medida según lo reportado por los estudios; los parámetros pueden incluir el cambio de área fraccional (CAF) por ecocardiograma, la excursión sistólica del anillo tricúspideo (TAPSE), el índice o gasto cardíaco).</p>	
<p><b>Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No se incluyó a sildenafil como comparador debido a que su temporalidad y mecanismo de acción es diferente al de la intervención de interés.</li> <li>▪ En adultos, la milrinona es empleada principalmente como agente inotrópico; por lo tanto, se considera como una intervención dentro del manejo convencional.</li> </ul>	

### 3. Selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

El listado preliminar de desenlaces fue construido considerando las preferencias de expertos clínicos respecto a los resultados en salud de interés para la toma de decisiones.

La importancia relativa de los desenlaces fue valorada de manera independiente por expertos clínicos. Para la calificación se empleó la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group (3).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

## Efectividad y seguridad del ONi para el tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca

De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia).	Importantes, más no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)	Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)
--	---	---

Los votos de cada desenlace fueron promediados y se clasificó en una de las tres categorías descritas. Seis de los desenlaces definidos en la pregunta 1, y cinco de la pregunta 2, fueron clasificados como desenlaces críticos. La calificación de cada desenlace se presenta en la tabla 3.

Tabla 3. Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Mortalidad intrahospitalaria o a largo plazo	CRITICO
Días en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o estancia hospitalaria	IMPORTANTE
Reducción de la presión arterial pulmonar media (PAPm)	CRITICO
Crisis de hipertensión pulmonar	CRITICO
Función del ventrículo derecho	CRITICO
Duración de la ventilación mecánica	IMPORTANTE
Eventos adversos	CRITICO
Metahemoglobinemia	IMPORTANTE
Hipotensión (solo para la pregunta 2 – población adulta)	CRITICO

La revisión considerará los desenlaces identificados como críticos para la toma de decisiones y los desenlaces importantes, pero no críticos para la toma de decisiones.

## 4. Criterios de elegibilidad

### 4.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, comparación, desenlaces y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.
- Formato, idioma y fecha de publicación de los estudios

Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no serán considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación:



## Efectividad y seguridad del ONi para el tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
- Estudios primarios: sin restricción.
- En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización, la búsqueda de estudios primarios será actualizada y la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión.
  - Diseño, calidad metodológica y de reporte

**Diseño:** se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (*overviews*, *umbrella* o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistemáticas (4).

Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

### 4.2. Criterios de exclusión

Ninguno

### 4.3. Búsqueda de estudios

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

#### 4.3.1. 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 (*Elsevier*)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma *Wiley*)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - *DARE* (plataforma *Wiley*)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz *iAHx*)
- Health Technology Assessment Database (*Wiley*)
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

## Efectividad y seguridad del ONi para el tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos controlados aleatorizados, se consultará además de las anteriores, en *Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL* (plataforma *Ovid*).

Se realizará 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), European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil (ANVISA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – Reino Unido (MHRA) y Food and Drug Administration - Estados Unidos (FDA).

En caso de ser necesario, también se incluirá la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda *Google*.

### 4.3.2. Métodos de búsqueda complementarios

Además de la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se emplearán métodos de búsqueda complementarios como:

- Herramienta “Similar articles” de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)
- Se enviará un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, 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.
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos temáticos.

## 5. Preguntas de consulta pública

¿Existen revisiones sistemáticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideración especial acerca del uso de las tecnologías que sea relevante para esta evaluación?

**Nota:** la información suministrada será analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluación.

## Referencias

1. Díaz M, Cañón L, Pinzón C. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías

en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2018.

2. Bizzarro M, Gross I, Barbosa FT. Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension in infants and children with congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 3;(4):CD005055.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395–400.
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.