

Prueba de vasorreactividad con iloprost en hipertensión arterial pulmonar

Proof of vasoreactivity with iloprost in pulmonary arterial hypertension

JUAN MANUEL SÉNIOR, EDISON MUÑOZ, EDWIN ARÉVALO, NATALIA TAMAYO, ANDRÉS FERNÁNDEZ, ARTURO RODRÍGUEZ • MEDELLÍN (COLOMBIA)

Resumen

Introducción: la detección de vasorreactividad pulmonar en hipertensión pulmonar es importante para determinar el beneficio del tratamiento con calcioantagonistas a largo plazo. En los últimos años se ha utilizado el iloprost como alternativa para la realización de la prueba con buenos resultados, por lo que es importante evaluar su respuesta en pacientes con esta enfermedad.

Métodos: estudio cuasiexperimental no controlado con diseño de antes y después para evaluar la respuesta a un vasodilatador inhalado en pacientes remitidos al laboratorio de hemodinamia para pruebas de reactividad pulmonar. Se analizó una muestra no probabilística por conveniencia con la cohorte descrita.

Se les realizó cateterismo derecho con medición de parámetros hemodinámicos y se evaluó la respuesta a la administración de 10 mcg de iloprost inhalado. Se consideró positiva la prueba si la presión arterial pulmonar media disminuía ≥ 10 mmHg hasta ≤ 40 mmHg, con aumento del gasto cardiaco o sin cambios en éste.

Resultados: se incluyeron 30 pacientes; el promedio de edad fue de 55.5 ± 12 años, el 76.7% fueron mujeres y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de $52 \pm 10\%$. La prueba se consideró positiva en 16.7% de los casos, sin complicaciones relacionadas al uso del medicamento. Se observó aumento no significativo del gasto cardiaco, con descenso importante en la resistencia vascular sistémica (1279 ± 438 vs 1110 ± 379 , $p=0.000004$), resistencia vascular pulmonar (483 ± 210 vs 383 ± 185 , $p=0.000002$), presión arterial pulmonar (47 ± 6 vs 39 ± 7 , $p=0.000002$) y presión en cuña de la arteria pulmonar (16 ± 5 vs 15 ± 4 , $p<0.00009$).

Conclusión: el uso de iloprost inhalado en dosis de 10 mcg, en pacientes con hipertensión pulmonar llevados a cateterismo cardiaco derecho es una alternativa para identificar vasorreactividad, con baja tasa de eventos adversos. (*Acta Med Colomb* 2016; 40: 229-234).

Palabras clave: *iloprost, resistencia vascular, hipertensión pulmonar.*

Abstract

Introduction: the detection of pulmonary vasoreactivity in pulmonary hypertension is important to determine the benefit of treatment with long-term calcium antagonists. In recent years, iloprost has been used as an alternative to perform the test with good results, so it is important to evaluate its response in patients with this disease.

Methods: a quasi-experimental, uncontrolled study with before and after design to evaluate the response to an inhaled vasodilator in patients referred to the hemodynamic laboratory for pulmonary reactivity tests. A non-probabilistic sample was analyzed for convenience with the described cohort.

Right catheterization was performed with measurements of hemodynamic parameters and the response to administration of 10 mcg of inhaled iloprost was performed in these patients. The test was considered positive if mean pulmonary artery pressure decreased ≥ 10 mmHg to ≤ 40 mmHg, with or without cardiac output increase.

Results: 30 patients were included; mean age was 55.5 ± 12 years, 76.7% were women and the left ventricular ejection fraction was $52 \pm 10\%$. The test was considered positive in 16.7% of cases, without complications related to the use of the drug. There was significant increase in

Dr. Juan Manuel Sénior Sánchez: MSc FACP. Especialista en Medicina Interna y Cardiología, Especialista en Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario San Vicente de Paúl Fundación. Coordinador Posgrado Cardiología Clínica e Intervencionista, Universidad de Antioquia; Dr. Edison Muñoz Ortiz: Especialista en Medicina Interna y Cardiología, Universidad de Antioquia. Cardiólogo Clínico, Hospital Universitario San Vicente de Paúl Fundación; Dr. Edwin Arévalo Guerrero: Especialista en Medicina Interna y Cardiología, Universidad de Antioquia. Cardiólogo Clínico, Hospital Universitario San Vicente de Paúl Fundación; Dr. Natalia Tamayo Artunduaga: Especialista en Medicina Interna y Cardiología, Universidad de Antioquia. Cardióloga Ecocardiografista, Hospital Universitario del Valle; Dr. Andrés Fernández Cadavid: Especialista en Medicina Interna y Cardiología, Especialista en Cardiología Intervencionista. Profesor Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl Fundación; Dr. Arturo Rodríguez Dimuro: Especialista en Medicina Interna y Cardiología, Especialista en Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario San Vicente de Paúl Fundación. Medellín (Colombia). Correspondencia. Dr. Juan Manuel Sénior Sánchez. Medellín (Colombia). E-mail: mmbt@une.net.co Recibido: 25/IX/2015 Aceptado: 27/X/2016

cardiac output with an important decrease in systemic vascular resistance (1279 ± 438 vs 1110 ± 379 , $p = 0.000004$), pulmonary vascular resistance (483 ± 210 vs 383 ± 185 , $p = 0.000002$), blood pressure (47 ± 6 vs 39 ± 7 , $p = 0.000002$), and wedge pressure of the pulmonary artery (16 ± 5 vs. 15 ± 4 , $p < 0.00009$).

Conclusion: The use of inhaled iloprost in doses of 10 mcg in patients with pulmonary hypertension taken to right cardiac catheterization is an alternative to identify vasoreactivity with low rate of adverse events. (*Acta Med Colomb* 2016; 40: 229-234).

Key words: *iloprost, vascular resistance, pulmonary hypertension.*

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar es una entidad caracterizada por la elevación persistente de la presión arterial pulmonar media (PAPm) secundaria a diversas etiologías (1). Teniendo en cuenta que las cifras de PAPm en la población general están alrededor de 14 mmHg a 20 mmHg, valores que se encuentran entre el rango de dos desviaciones estándar, diferentes consensos y ensayos clínicos con asignación aleatoria en estrategias de intervención definen el límite de 25 mmHg, sobre el cual se realiza el diagnóstico (2). A pesar de que cifras entre 21 y 24 mmHg no pueden considerarse normales, el consenso de Niza no recomienda catalogarlos como limítrofes, puesto que su evolución es desconocida y sólo tiene valor pronóstico en pacientes con escleroderma; se sugiere que estos pacientes deben tener seguimiento estrecho, especialmente si son de alto riesgo, como por ejemplo pacientes con enfermedades del tejido conectivo, miembros de familias con hipertensión pulmonar idiopática o hereditaria (2). La actualización del consenso también decidió excluir de la definición el valor de PAPm > 30 mmHg con el ejercicio. De igual forma se estableció que la resistencia vascular pulmonar (RVP) no hace parte de la definición y se utiliza para la caracterización hemodinámica de los pacientes como hipertensión pulmonar precapilar, cuando la presión en cuña de la arteria pulmonar (PCP) es $<$ de 15 mmHg y la RVP es > 3 U Wood (2). Valores mayores de 15 mmHg de PCP se consideran indicativos de enfermedad cardiaca izquierda, no obstante pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección preservada pueden tener PCP $<$ 15 mmHg, y pacientes con otras comorbilidades asociadas tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia renal, apnea del sueño y mayor deterioro hemodinámico, cifras mayores (3).

El cateterismo del corazón derecho es importante no sólo para confirmar el diagnóstico, sino para establecer la severidad de la enfermedad, excluir otras etiologías como cortocircuitos y enfermedad cardiaca izquierda, y definir la severidad de la disfunción del ventrículo derecho (4). Las pruebas de vasodilatación pulmonar son importantes porque establecen la contribución relativa del componente reversible secundario a vasoconstricción, en contraposición a cambios histopatológicos permanentes por estenosis fijas; en pacientes con enfermedad cardiaca izquierda candidato a trasplante de corazón define la necesidad de trasplante

pulmonar concomitante (5); en pacientes con enfermedad cardiaca congénita es útil en el manejo y en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, hereditaria, relacionada con anorexígenos o asociada define un subgrupo que se beneficia de manejo con calcioantagonistas, aunque en este último grupo no hay evidencia que lo respalde (6). Hasta hace algún tiempo existían múltiples definiciones de positividad en la prueba de reactividad vascular las cuales incluían disminución mayor de 20% de la RVP, sin cambios en el gasto cardiaco o disminución tanto de la PAPm como de la RVP mayor de 20%, entre otras (5, 7); hace algunos años se estandarizó que la reducción de la PAPm al menos de 10 mmHg hasta un valor absoluto por debajo de 40 mmHg con aumento o preservación del gasto cardiaco hace considerar la prueba como positiva (8).

Clásicamente las drogas escogidas para evaluar la reactividad pulmonar tienen efecto relativamente selectivo en el lecho pulmonar como el óxido nítrico inhalado, el epoprostenol y la adenosina en infusión (9, 10), aunque en otros escenarios como en pacientes con falla cardiaca se han utilizado vasodilatadores del tipo del nitroprusiato y la nitroglicerina (11, 12), e inclusive inodilatadores (13). Estos medicamentos tienen efecto sistémico y por lo tanto mayores eventos adversos, lo que plantea dificultades en la realización de la prueba; además, se deben utilizar en infusión continua con titulación de la dosis, lo que prolonga el procedimiento y algunos de ellos son costosos, sin que se haya analizado hasta ahora su costo-efectividad. En los últimos años se han explorado otras alternativas como el iloprost, el cual es un análogo de prostaglandina con vida media corta de 20-30 minutos, que puede usarse por vía intravenosa o inhalada. La vía inhalada permite que su efecto sea selectivo pulmonar, específicamente sobre el lado de la adventicia de la pared arterial pulmonar, y en teoría con menos efectos secundarios (14). Produce disminución de la RVP, la PAPm y aumenta el gasto cardiaco y la saturación de oxígeno arterial y venoso mixto (15). Se han realizado estudios evaluando su utilidad en las pruebas de vasoreactividad con resultados alentadores (16-21), por lo que ha sido sugerido como opción en algunos consensos de hipertensión arterial pulmonar (22).

El objetivo del estudio es evaluar el efecto hemodinámico agudo del iloprost inhalado, dentro de un esquema protocolizado, en pacientes con hipertensión arterial pulmonar remitidos para cateterismo derecho y pruebas de reactividad.

Material y métodos

Diseño y tamaño de muestra

Estudio cuasiexperimental no controlado con diseño de antes y después para evaluar la respuesta a un vasodilatador inhalado en pacientes remitidos al laboratorio de hemodinamia para pruebas de reactividad pulmonar. Se analizó una muestra no probabilística por conveniencia con la cohorte descrita.

Población

Pacientes mayores de 18 años con hipertensión arterial pulmonar, remitidos al laboratorio de hemodinámica por médico tratante para cateterismo derecho con pruebas de vasorreactividad. En caso de estar anticoagulado se suspendió hasta obtener INR menor de dos antes de la prueba. Se le explicó al paciente el procedimiento y se hizo firmar consentimiento informado.

El protocolo de estudio de hipertensión arterial pulmonar de la institución incluye historia clínica, electrocardiograma de 12 derivaciones, radiografía de tórax y ecocardiograma transtorácico en todos los pacientes. De acuerdo con la evaluación inicial se utilizaron otras pruebas específicas como ecocardiografía transesofágica para enfermedad cardíaca congénita, gammagrafía de ventilación perfusión y/o angiotomografía helicoidal para enfermedad tromboembólica pulmonar, tomografía de alta resolución (TACAR) para estudio de enfermedad pulmonar, pruebas serológicas para virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) y colagenopatías, pruebas de función pulmonar con volúmenes y de función hepática. Otras pruebas fueron utilizadas de acuerdo con la sospecha clínica.

Medidas hemodinámicas

El procedimiento se llevó a cabo en el laboratorio de hemodinámica, bajo anestesia local con lidocaína. Se dispuso de un acceso venoso periférico en el antebrazo con cánula venosa de 20 G, por el cual se infunde solución salina normal y en bolo de 250-500 cc en caso de realizarse reto con volumen; monitoreo no invasivo de presión arterial, saturación de oxígeno y cardioscopio. Se obtiene acceso arterial con introductor 6F femoral y venoso 8F femoral o yugular interno derecho, en forma opcional se administran heparina 50 U/Kg por vía intravenosa. Se cateteriza la arteria pulmonar con catéter de Swan Ganz, Bergman o multipropósito y se determina su posición por fluoroscopia. Los transductores son calibrados, posicionados a la altura de la aurícula y determinado el 0 en esta forma.

Si estuvieron indicados se obtuvieron muestras para oximetrías en vena cava inferior, superior, aurícula derecha, ventrículo derecho y arteria pulmonar, para determinar si hay salto oximétrico, que determine la presencia de un cortocircuito que haya pasado inadvertido en la ecocardiografía. También se obtuvieron muestras para oximetrías de la aurícula izquierda y/o venas pulmonares en presencia de un foramen oval permeable y del ventrículo izquierdo para cálculo de Q_p/Q_s .

Se tomaron presiones intracavitarias: aurícula derecha, ventrículo derecho, arteria pulmonar y de cuña o enclavamiento de la arteria pulmonar. Se tomaron en forma directa la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo y en forma simultánea con la presión en cuña de arteria pulmonar para establecer si hay gradiente > 3 mmHg, en casos de estenosis mitral, anillo suparavalvular, cor triatriatum o enfermedad venular pulmonar. Se calculó el gasto cardíaco por termolución. En pacientes con cortocircuitos o con regurgitación tricuspídea severa se prefirió el método de Fick.

Protocolo de administración de iloprost

Se utilizó iloprost en ampollas de 1 cc de solución acuosa con 10 mcg del medicamento, como solución para inhalación. Se utilizaron nebulizadores que permitieran obtener tamaño de difusión del aerosol fuese de 2.5-5 μ m y se obtenga una dosis de 10 μ g en la boquilla luego de máximo 10 minutos de nebulización. La dosis utilizada para realizar las pruebas fue de 10 μ g. El protocolo establecido inicia con la toma de medidas basales, prueba de hiperoxia con oxígeno al 100% con máscara de no reinhalación por 10 minutos y nueva toma de parámetros, inhalación de 10 microgramos de iloprost + hiperoxia y toma de los parámetros 15 minutos después, en caso de duda se toma una última medición a los 30 minutos.

Respuesta vasodilatadora

Se consideró respuesta positiva, de acuerdo con el consenso del *American College of Chest Physicians* y la *European Society of Cardiology* (8), si la presión arterial pulmonar media disminuye ≥ 10 mmHg hasta ≤ 40 mmHg, con aumento del gasto cardíaco o sin cambios en éste.

Análisis estadístico

Se utilizaron métodos estadísticos acorde con la naturaleza de las variables; para las variables categóricas se obtuvieron distribuciones de frecuencias y porcentajes y para las cuantitativas se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la forma de la distribución, para lo cual se utilizó prueba de bondad de ajuste para normalidad de Shapiro Wilks. Los datos hemodinámicos son registrados y comparados en forma basal y posterior a hiperoxia mas iloprost con la prueba de t de student para muestras relacionadas y determinación de la positividad de la prueba de acuerdo con el parámetro establecido, considerando valor de p significativo < 0.05 . Se utilizó el software SPSS 12 para el análisis.

Resultados

Se evaluaron 30 pacientes en el laboratorio de hemodinámica, a los cuales se les realizó cateterismo derecho para determinar reactividad vascular con iloprost en hipertensión arterial pulmonar. El promedio de edad fue de 55.5 ± 12 años, el 76.7% (n=23) fueron mujeres, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue $52 \pm 10\%$; el 70% (n=21) estaba

en estado funcional NYHA II y el 20% (n=6) en NYHA III, aunque sólo 23.3% (n=7) tenían falla cardíaca derecha clínicamente manifiesta, 50% (n=15) tenían dilatación del VD, sólo 13.3% (n=4) tenían TAPSE < de 20 mm, 10% (n=3) tenían hipertensión pulmonar leve, 56.7% (n=17) moderada y 33.3% (10) severa. De acuerdo con la clasificación de Niza el 40% (n=6) eran tipo I, 33.4% (n=10) tipo II, 20% (n=12) tipo III, 3.3% (n=1) tipo IV y 3.3% (n=1) tipo V. Se presentó síncope en 6.7% (n=2) de los casos como manifestación de la enfermedad, al igual que derrame pericárdico (6.7%). La mayoría (53.3%) (n=16) de los pacientes no venía recibiendo vasodilatadores pulmonares, 30% (n=9) recibía un inhibidor de fosfodiesterasa y sólo 16.7% (n=5) otro tipo previo a la prueba (Tabla 1).

La prueba se consideró positiva en 16.7% de los casos, sin complicaciones relacionadas con el uso del medicamento tales como hipotensión, arritmias, cefalea, síncope o muerte; se realizaron cambios en el tratamiento en 80% de los pacientes luego de la prueba. Se observó aumento no significativo del gasto cardíaco, con descenso importante en la resistencia vascular sistémica (1279 ± 438 vs 1110 ± 379 , $p=0.000004$), resistencia vascular pulmonar (483 ± 210 vs 383 ± 185 , $p=0.000002$), presión arterial pulmonar (47 ± 6 vs 39 ± 7 , $p=0.000002$) y presión en cuña de la arteria pulmonar (16 ± 5 vs 15 ± 4 , $p<0.00009$) (Tabla 2). El perfil de los pacientes que respondieron fue similar a los no respondedores (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y hemodinámicas de los pacientes de acuerdo con la respuesta.

	Respondedores	No respondedores
Edad	58.2 ± 8.4	54.96 ± 13.5
SC	1.71 ± 0.11	1.73 ± 0.1
Sexo femenino	80%	76%
NYHA II	80%	68%
Clínica falla cardíaca derecha	0%	28%
Dilatación del VD	20%	56%
TAPSE disminuido	80%	88%
FEVI	54 ± 10	52 ± 10
Niza 1	20%	8%
Niza 2	20%	60%
Niza 3	40%	32%
FC basal	76 ± 7	79 ± 10
PVC basal	12 ± 3	16 ± 4
RVS basal	1284 ± 433	1278 ± 448
RVP basal	351 ± 108	509 ± 217
PAPM basal	45 ± 5	47 ± 6
PCCP basal	19 ± 7	16 ± 4
GC basal	5.8 ± 1.8	5.5 ± 1.7
IC basal	3.3 ± 1	3.2 ± 1

Tabla 2. Parámetros hemodinámicos basal y posterior a hiperoxia más iloprost.

	Basal	Hiperoxia + iloprost	Diferencia de Medias	DE	IC 95% inferior	IC 95% superior	p
FC lpm	79 ± 10	79 ± 8	-0.7	5.4	-2.7	1.3	0.46
PAM mmHg	95 ± 11	88 ± 10	7.3	5	5.43	9.23	0.0000
PVC mmHg	15.4 ± 4.7	15 ± 4	-0.4	1.5	-0.95	0.22	0.21
PAPS mmHg	66 ± 12	57 ± 12	8.9	4.9	7	10.7	0.0000
PAPD mmHg	37 ± 5	31 ± 5	6.3	3.5	4.96	7.6	0.0000
PAPM mmHg	47 ± 6	39 ± 7	7.14	3	6	8.3	0.0000
PCCP mmHg	16 ± 5	15 ± 4	1.7	2.4	2.7	4	0.0000
GC L/min	5.5 ± 1.7	5.6 ± 1.8	-0.15	0.7	-0.4	0.12	0.25
IC L/min/m ²	3.2 ± 1	3.3 ± 1	-0.12	0.33	-0.25	0	0.048
RVS dinas.seg/cm ⁵	1279 ± 438	1110 ± 379	168	123	122	214	0.0000
RVP dinas.seg/cm ⁵	483 ± 210	383 ± 185	99.62	76.8	71	128	0.0000
ITVD g.M	17 ± 6.6	13.7 ± 4.9	4	3.2	2.83	5.2	0.0000

Discusión

El cateterismo cardiaco tiene un papel fundamental en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes con hipertensión pulmonar; además permite la evaluación funcional del corazón. Se describe que sólo 12.6% de los pacientes tienen respuesta positiva en las pruebas de vasorreactividad y de éstos 50% la pierde en el seguimiento (9). Estos hallazgos son similares en nuestro estudio, donde 16,7% de los casos presentó una prueba con vasorreactividad positiva, lo cual demuestra que efectivamente el iloprost tuvo un rendimiento similar a otros medicamentos vasodilatadores pulmonares utilizados en estas pruebas; por lo tanto, se podría considerar como una alternativa para detectar a este grupo de pacientes; hecho especialmente importante en aquellos casos con hipertensión pulmonar idiopática, hereditaria y en la asociada a anorexígenos, ya que predice la respuesta al tratamiento con calcioantagonistas. En otros grupos de pacientes con hipertensión pulmonar, no se ha establecido la utilidad de las pruebas de vasorreactividad para definir la terapéutica, sin embargo, según algunos autores conserva información pronóstica y se recomienda su realización (23-25).

Los fármacos más utilizados para estas pruebas, son el óxido nítrico, el epoprostenol y la adenosina. Se ha considerado el fármaco de elección al óxido nítrico por su efecto, el corto tiempo de administración y la excelente tolerancia, sin embargo su utilización es compleja y la disponibilidad escasa. La utilización de adenosina en infusión es bastante compleja, lo que obliga a su administración en bolos logrando respuestas erráticas y resulta ser la más costosa, puesto que en nuestro medio no se dispone de presentaciones con concentraciones altas. En los últimos años se ha utilizado el epoprostenol con buenos resultados, pero también con efectos adversos importantes (23-25).

Si bien los medicamentos mencionados han sido frecuentemente usados y recomendados, se han propuesto otros para la realización de las pruebas de vasorreactividad, con el fin de evitar posibles reacciones adversas; así aparece como una opción el iloprost inhalado, que es una carbaciclina análoga de la prostaciclina, el cual es estable, de corta acción y con vasodilatación más selectiva, con lo que podría generar menos efectos adversos, especialmente hipotensión sistémica (26). Además, el iloprost en aerosol ha demostrado mayor potencia vasodilatadora pulmonar que el óxido nítrico inhalado, por lo que se ha posicionado como alternativa en las pruebas de vasorreactividad pulmonar en varios centros (16, 26, 27).

Jing y colaboradores (16), en un estudio de 74 pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, compararon adenosina intravenosa contra iloprost en aerosol (5 mcg), los cuales se administraron en todos los pacientes (primero la infusión de adenosina y a los 30 minutos se inició el protocolo con iloprost); se encontró que tanto el iloprost como la adenosina producían disminución significativa en la PAPm y de la resistencia vascular pulmonar, con incremento significativo

del índice cardiaco. Efectos similares encontramos en el grupo de pacientes que evaluamos en nuestro estudio, donde la resistencia vascular sistémica, la resistencia vascular pulmonar, la presión arterial pulmonar y la presión en cuña pulmonar disminuyeron significativamente con el iloprost inhalado, sin cambios significativos en el gasto cardiaco. En el mismo estudio de Jing y cols. encontraron efectos adversos en 35 de 74 pacientes con la adenosina y en sólo dos pacientes con el iloprost, lo que muestra su selectividad pulmonar y la baja tasa de eventos adversos; tal como se demostró en nuestro estudio, donde ninguno de los 30 pacientes evaluados, presentaron hipotensión, arritmias, cefalea, síncope o muerte.

En otro estudio, Zhang y colaboradores (26) encontraron también hallazgos similares a los de Jing y a los nuestros. En su estudio, evaluaron las variables hemodinámicas, oxigenación y tolerancia a iloprost en dosis de 20 mcg en aerosol en un tiempo de 10-15 minutos con 212 pacientes con hipertensión pulmonar de diferentes causas (se excluyeron pacientes con hipertensión pulmonar secundarios a enfermedad cardiaca, es decir del grupo 2 de Dana Point para la época de su estudio, ahora Niza); reportaron mejoría estadísticamente significativa, en cuanto al logro de disminución de la resistencia vascular pulmonar, incremento del volumen latido y del gasto cardiaco, sin cambios en la frecuencia cardiaca y las resistencias vasculares sistémicas, aunque presentaron una leve caída de la saturación arterial de oxígeno (estadísticamente significativa), pero sin significado clínico (91.68% vs 90.36,7%, $p=0.002$). Las presiones arteriales pulmonares y sistémicas cayeron en 1-3 minutos después del inicio de la inhalación, con el nivel más bajo en 10 a 15 minutos; se evidenció mejor respuesta en los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática ($P<0.001$) y en aquellos con hipertensión pulmonar menos severa. Al igual que en nuestro estudio, no se presentaron eventos adversos que necesitaran cuidado médico o la terminación del aerosol.

Nuestros resultados son muy similares a los de los otros estudios reportados en la literatura en cuanto a cambios hemodinámicos y baja tasa de eventos adversos, con un protocolo definido y de fácil aplicación. Por lo anterior, se considera que es una alternativa para identificar aquellos pacientes con pruebas de vasorreactividad positiva del grupo 1 de la clasificación de Niza de hipertensión pulmonar para modificar la terapia, y de hecho en nuestro estudio 80% de los pacientes tuvieron cambios en el tratamiento con el resultado del cateterismo derecho, aunque la conducta era potestad del médico tratante y no modulada por el estudio; o como ya se mencionó, para evaluar pronóstico en los demás grupos.

Entre las limitaciones está el pequeño tamaño de la muestra y el hecho de no realizar comparación con otros vasodilatadores, lo cual nos habría dado unos datos más precisos, especialmente en poder determinar si había alguna diferencia en la detección de pacientes con pruebas

positivas, tal como lo reportó Jing y colaboradores en su estudio (16), donde encontraron una mejor identificación de pacientes respondedores con iloprost que con adenosina. A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio muestra datos consistentes con lo publicado hasta el momento y ayuda a reforzar la recomendación del uso del iloprost como vasodilatador pulmonar en las pruebas de vasorreactividad, con identificación adecuada de los respondedores y disminución significativa de los efectos adversos (28).

Conclusión

El uso de iloprost inhalado en dosis de 10 mcg, en pacientes con hipertensión pulmonar de los diferentes grupos de la clasificación de Niza, llevados a cateterismo cardiaco derecho con pruebas de vasorreactividad, es una alternativa para identificar pacientes con pruebas de vasorreactividad pulmonar positiva, pues tiene un rendimiento similar a los medicamentos recomendados con baja tasa de eventos adversos.

Declaración de fuentes de financiación y posibles conflictos de interés

El presente estudio fue financiado con recursos del Grupo para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares de la Sección de Cardiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

No hay conflictos de interés.

Referencias

1. **McLaughlin, Humbert M.** Pulmonary Hypertension. En: **Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E**, eds. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 10th ed. *Elsevier Saunders Phil* 2015 p:1682-1700.
2. **Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M et al.** Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; **62** (25 Suppl): D42-50.
3. **Frost A, Farber H, Barst R, Miller D, Elliot G, McGoon M.** Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mmHg. *Chest* 2013; **143** (1): 185-195.
4. **McGoon M, Guterman D, Steen V, Barst R, McCrory D, Fortin T, Loyd J.** Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; **126**: 14S-34S.
5. **Tonelli A, Alnuaimat H, Mubarak K.** Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension. *Resp Med* 2010; **104**: 481-496.
6. **McLaughlin V, Shah S, Souza R, Humbert M.** Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2015; **65**: 1976-97.
7. **Halliday S, Hemnes A, Robbins I, Pugh M, Zhao D, Piana R et al.** Prognostic value of acute vasodilator response in pulmonary arterial hypertension: beyond the "classic" responders. *J Heart Lung Transp* 2015; **34**: 312-318.
8. **Galié N, Torbicki A, Barst R et al.** Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of The European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; **25**: 2243-2278.
9. **Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioss V, Hamid A, Provencher S et al.** Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; **111**: 3105-3111.
10. **Schrader BJ, Inbar S, Kaufmann L, Vestal RE, Rich S.** Comparison of the

effects of adenosine and nifedipine in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992; **19**: 106-1064.

11. **Murali S, Uretsky BF, Reddy PS, et al.** Reversibility of pulmonary hypertension in congestive heart failure patients evaluated for cardiac transplantation: comparative effects of various pharmacologic agents. *Am Heart J*. 1991; **122**: 1375-81.
12. **Costard-Jackle A, Fowler MB.** Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: Testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol*. 1992; **19**: 48-54.
13. **Givertz M, Hare J, Loh E, Gauthier D, Colucci W.** Effect of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction: a rapid test for reversibility of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1775-80.
14. **Gombarg-Maitland M, Olschewski H.** Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; **31**: 891-901.
15. **Olschewski H1, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W.** Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; **160** (2): 600-7.
16. **Jing ZC, Jiang X, Han ZY, Xu XQ, Wang Y, Wu Y et al.** Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009; **33** (6): 1354-60.
17. **Opitz C, Wensel R, Bettman M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, Ewert R.** Comparing of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2003; **24**: 356-365.
18. **Caojin Z, Yigao H, Tao H, Wenhui H, Chunli X, Xinsheng H.** Comparison of acute hemodynamic effects of aerosolized iloprost and inhaled nitric oxide in adult congenital heart disease with severe pulmonary arterial hypertension. *Intern Med* 2012; **51**: 2857-2862.
19. **Rimensberger P, Spahr-Schopfer I, Berner M, Jaeggi E, Kalangos A, Friedli B, Beghetti M.** Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Circulation* 2001; **103**: 544-548.
20. **Hoepfer M, Olschewski H, Ghofrani H, Wilkens H, Winkler J, Borst M et al.** A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 176-82.
21. **Zhang D, Zhu X, Meng J, Xue H, Sheng X, Han X et al.** Acute hemodynamic responses to adenosine and iloprost in patients with congenital heart defects and severe pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2011; **147**: 433-437.
22. **Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, Borst MM, Bruch L, Leuchte HH et al.** Pulmonary hypertension: Hemodynamic evaluation. Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*. 2011; **154** Suppl 1: S13-9.
23. **Moscucci M, Grossman W.** Blood flow measurement: cardiac output and vascular resistance. In: **Moscucci M** ed. *Grossman & Baim's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*, 8th edition. *Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins*, Philadelphia 2014, p: 245-260.
24. **Hoepfer MM, Barbera JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A et al.** Diagnosis, assessment, and treatment of nonpulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: S85-96.
25. **McLaughlin VV, McGoon MD.** Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; **114**: 1417-1431.
26. **Zhang H, Liu Z, Wang Y, Xiong CM, Ni XH, He JG et al.** Acute responses to inhalation of Iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Chin Med J* 2012; **125**: 2826-2831.
27. **Hoepfer MM, Lee SH, Voswinkel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A et al.** Complications of right catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 2546-52.
28. **Galié N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al.** 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. pii: ehv317. [Epub ahead of print]