



ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Iloprost inhalado, un vasodilatador pulmonar selectivo. Evidencia clínica de su uso en la hipertensión pulmonar del perioperatorio de cirugía cardiovascular



Luis Efren Santos-Martínez<sup>a,b,\*</sup>, Francisco Martín Baranda-Tovar<sup>b</sup>,  
Eslí Telona-Fermán<sup>c</sup>, Rodolfo Barragán-García<sup>d</sup> y Moisés Cutiel Calderón-Abbo<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Hipertensión Pulmonar y Función Ventricular Derecha, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México DF, México

<sup>b</sup> Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA), Departamento de Cuidados Intensivos Posquirúrgicos Cardiovasculares, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, SSA, México DF, México

<sup>c</sup> Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA), Departamento de Anestesiología Cardiovascular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, SSA, México DF, México

<sup>d</sup> Sub-Dirección de Especialidades Médico-Quirúrgicas, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, SSA, México DF, México

<sup>e</sup> Dirección General, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México DF, México

Recibido el 31 de octubre de 2013; aceptado el 29 de julio de 2014

## PALABRAS CLAVE

Hipertensión pulmonar;  
Vasodilatadores pulmonares;  
Prostanoides;  
Cirugía cardiaca;  
México

**Resumen** El iloprost inhalado es uno de los fármacos más recientes del grupo de prostanoides en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. No se ha definido su importancia en la hipertensión pulmonar en el perioperatorio de cirugía cardiovascular. En esta revisión se analizan los grupos con hipertensión pulmonar susceptibles de cirugía cardiaca, la importancia de la hipertensión pulmonar en cirugía cardiaca y, además, la evidencia clínica actual del uso del fármaco en este contexto.

© 2013 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Pulmonary hypertension;  
Pulmonary vasodilators;  
Prostanoids;

**Inhaled iloprost, a selective pulmonary vasodilator. Clinical evidence from its use in perioperative pulmonary hypertension cardiovascular surgery**

**Abstract** Inhaled iloprost is one of the most recent drugs from prostanoids group's in the treatment of pulmonary arterial hypertension. His place in pulmonary hypertension seen in the perioperative cardiovascular surgery has not been defined. In this review we analyze

\* Autor para correspondencia: Avenida Cuauhtémoc, n.º 330, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, CP 06720, Distrito Federal, México.

Correo electrónico: [luis.santosma@imss.gob.mx](mailto:luis.santosma@imss.gob.mx) (L.E. Santos-Martínez).

Cardiac surgery;  
Mexico

pulmonary hypertension group's susceptibles of cardiac surgery and its importance, besides the current clinical evidence from drug use in this context.

© 2013 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

## Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) incluye un grupo de enfermedades que se caracterizan por el incremento de la presión en la circulación pulmonar que da lugar a disfunción del ventrículo derecho (VD) y a la muerte.

El diagnóstico de certeza de la hipertensión pulmonar (HP) requiere el realizar cateterismo cardiaco derecho y su definición el incremento en la presión arterial pulmonar media (PAP-m)  $\geq 25$  mmHg en reposo<sup>1</sup>.

La HP se ha categorizado en 5 grupos de trastornos clínicos de acuerdo con la reciente clasificación de Niza, Francia, del año 2013<sup>2</sup>.

- Grupo 1: HAP;
- Grupo 2. HP debida a enfermedades de corazón izquierdo;
- Grupo 3: HP debida a enfermedades pulmonares e hipoxia;
- Grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC);
- Grupo 5. HP por mecanismos multifactoriales desconocidos.

Al primer grupo se le ha denominado como portadores de HAP, el resto (grupos 2 al 5) se consideran que cursan con HP<sup>1</sup>.

El tratamiento de la HP se basa en el conocimiento de las funciones endoteliales y sus alteraciones asociadas a la HP<sup>3</sup>. Las funciones endoteliales, como el mantenimiento del tono vascular, crecimiento celular vascular, equilibrio entre la actividad trombótica y fibrinolítica, entre otras, se encuentran reguladas por medio de mediadores. La prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) tiene un papel muy importante<sup>4</sup>. El iloprost es el análogo más estable de la prostaciclina<sup>4</sup>.

En la enfermedad se han establecido líneas de tratamiento de acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos anómalos implicados: análogos de la prostaciclina (epoprostenol, beraprost, treprostnil, iloprost y xellexipag), antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentan, ambrisentan y macitentan) e inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, tadalafil y vardenafil), un grupo más incluyen los estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (riociguat), y finalmente el uso de medicamentos bloqueadores de los canales del calcio (nifedipina, amlodipina y diltiacem) para aquellos pacientes que tienen vasorreactividad pulmonar a un reto farmacológico<sup>5-8</sup>.

Estos fármacos se han utilizado para las entidades del grupo 1 (HAP) de manera primordial en clase funcional II a IV de la Organización Mundial de la Salud, con diferentes dosis y vías de administración, intravenosa (iv), oral, subcutánea

e inhalada (inh)<sup>5-8</sup>. Con este conocimiento, la indicación de estos medicamentos se ha extrapolado a otras formas de HP. Pueden administrarse como monoterapia, tratamiento combinado secuencial o aun utilizando 3 fármacos; esta última práctica aún no está sustentada en guías de práctica clínica. Como puente al trasplante pulmonar se ha utilizado la atrioseptostomía<sup>5,9,10</sup>, y el trasplante pulmonar<sup>5-8,11</sup> o de corazón-pulmón cuando el deterioro es evidente a pesar de apoyo farmacológico.

La prostaciclina estimula a la enzima adenilato ciclasa para producir adenosín-monofosfato cíclico y a través de esta inducir vasodilatación pulmonar, que ha funcionado en la HAP grave<sup>4,12-14</sup>. Las características del iloprost-inh y su utilidad en la HAP pueden ser consultadas en revisiones recientes<sup>12-14</sup>.

Debido a su mecanismo de acción, la experiencia con el tratamiento de la HAP, su facilidad de administración y complicaciones mínimas, el iloprost se ha utilizado en unidades de cuidados intensivos sin estar aún contemplado su uso en guías de tratamiento («off label», fuera de lo aprobado). La importancia del iloprost-inh o nebulizado (iloprost-neb) no se ha referido aún en la literatura nacional e internacional en la HP que ocurre durante el periodo trans y postoperatorio de cirugía cardiovascular.

En esta revisión presentamos los grupos susceptibles de cirugía cardiaca e HP, la importancia de la HP y de la función del VD en la cirugía cardiaca, y finalmente se acota la información clínica actual escrita del iloprost-inh en sujetos con HP en el periodo trans y postoperatorio de cirugía cardiovascular.

## Grupos con hipertensión pulmonar susceptibles de cirugía cardiaca

Cualquier paciente con HP de los grupos 1 a 5 de la clasificación previa puede ser susceptible de cirugía cardiaca, sin embargo, los grupos 2 y 4 son los que con más frecuencia se ven beneficiados. Estos grupos son diferentes en el tipo de HP que presentan. De acuerdo a la clasificación hemodinámica<sup>1,2,5-8</sup> pueden ser:

HP precapilar: Su perfil hemodinámico es de PAP-m  $\geq 25$  mmHg, presión capilar pulmonar  $\leq 15$  mmHg y gasto cardiaco (GC) normal o reducido; este patrón es similar en los grupos 1, 3, 4 y 5.

HP poscapilar: Se define por PAP-m  $\geq 25$  mmHg, presión capilar pulmonar  $\geq 15$  mmHg y GC normal o reducido; típico del grupo 2.

Ambos tipos pueden ser agrupados en función de la gravedad. La HP vista en el grupo 2 habitualmente es moderada

(PAP-m: 30-39 mmHg), la RVP es casi normal y el gradiente vascular pulmonar (GVP) es normal ( $< 12$  mmHg)<sup>1,2,5-8</sup>; no así en la del grupo 4, la HPTEC, donde lo usual es que sea grave (PAP-m  $\geq 40$  mmHg)<sup>15-17</sup>, RVP elevada y el GVP  $> 12$  mmHg. Diferencias fisiopatológicas que podrían impactar en el pronóstico<sup>18</sup>.

El grupo 2 de la clasificación de HP de Niza se refiere a la enfermedad del ventrículo izquierdo (VI). Es el grupo con HP visto con mayor frecuencia y consta de las siguientes subcategorías: disfunción diastólica, disfunción sistólica y enfermedad valvular, a la que se le ha añadido en este consenso la obstrucción del tracto de entrada y salida (congénita o adquirida) del corazón izquierdo y cardiomiopatías congénitas<sup>2</sup>.

La cirugía de cambio o reemplazo valvular (mitral y/o aórtica), la cardiopatía congénita y los dispositivos de asistencia ventricular son las entidades quirúrgicas cardiovascularmente comúnmente asociadas a HP postoperatoria<sup>2,18</sup>; en población adulta los grupos 2 y 4 son afectados con mayor frecuencia; en niños y adolescentes es más frecuente la enfermedad cardíaca congénita, la cual no será analizada en esta revisión, pero puede ser consultada en 2 trabajos recientes<sup>19,20</sup>.

En general el tratamiento de la disfunción sistólica y/o diastólica del VI incluye la mejoría de la función ventricular con tratamiento médico específico; la obstrucción valvular o de la aurícula izquierda es resuelta por medio quirúrgico<sup>15-17</sup>; un grupo más que se beneficia del tratamiento quirúrgico (tromboendarterectomía) es el relacionado con el grupo 4, la HPTEC<sup>18,21-23</sup>.

## Importancia de la hipertensión pulmonar y de la función del ventrículo derecho en la cirugía cardíaca

Las alteraciones valvulares o del VI aumentan las presiones en la aurícula izquierda con transmisión pasiva de la presión hacia el lecho vascular pulmonar con lo que la PAP-m se incrementa; en estas condiciones se sabe que la HP poscapilar es pasiva<sup>15-17</sup>. Esta es la HP del grupo 2 y se asocia a RVP casi normal y un GVP normal ( $< 12$  mmHg)<sup>5-8</sup>. La HP pasiva puede acompañarse de un componente de vasoconstricción reactiva del lecho vascular pulmonar que aumentará la PAP-m más allá de lo esperado para el incremento de presión de la aurícula izquierda, en reposo, ejercicio o ambos<sup>24,25</sup>, conocida como HP poscapilar reactiva<sup>15-17</sup>. Ante el incremento paulatino de la PAP-m se desarrollará hipertrofia del VD con volumen sistólico preservado. El remodelado vascular pulmonar en la HP del grupo 2 es parecido al observado en la HAP (grupo 1), con anomalías en las fibras elásticas, fibrosis de la íntima e hipertrofia de la media, aunque las lesiones plexogénicas no han sido descritas en esta forma de HP<sup>17</sup>. Estos cambios están implicados en la respuesta disminuida a medicamentos vasodilatadores<sup>26</sup>. En el lecho venoso pulmonar se ha descrito la venopatía oclusiva que consiste en engrosamiento fibroso de la íntima, dilatación linfática, capilares alveolares congestivos y engrosamiento focal de los septos alveolares; esta venopatía podría exacerbar el remodelado arterial<sup>27</sup>. Estos cambios patológicos son variables dependiendo del tiempo de la enfermedad o factores biológicos, así como de comorbilidades como la hipoxemia

por congestión pulmonar debida a la apnea del sueño u otras entidades pulmonares que podrían agravar la HP.

En cuanto a la génesis de la HPTEC, se desconoce, pero se menciona que el 3.8% de los pacientes que sufren un episodio agudo de tromboembolia pulmonar sufrirán HPTEC a 2 años del evento<sup>28</sup>. La HPTEC es el único subtipo de HP potencialmente curable por medio quirúrgico, la tromboendarterectomía pulmonar. El procedimiento ha demostrado una mayor supervivencia que el tratamiento médico o el trasplante bipulmonar o cardiopulmonar<sup>21-23,29</sup>. La selección del tratamiento dependerá de la localización de la obstrucción vascular (arterias proximales vs. distales)<sup>6,8,21-23</sup>. La obstrucción vascular proximal es susceptible a cirugía, la obstrucción distal no, ya que anatómicamente el o los trombos no son accesibles; en este escenario el tratamiento será médico, similar al ofrecido en la HAP-idiopática<sup>22</sup>.

En el procedimiento quirúrgico de la tromboendarterectomía se requiere remover el endotelio y al trombo crónico, lo que originará la liberación de mediadores con capacidad de vasoconstricción pulmonar y expone a la pared vascular a procesos de retrombosis en condición aguda.

En ambas circunstancias quirúrgicas (grupos 2 y 4) la anestesia y la cirugía tienen acción sobre la vasculatura pulmonar y pueden tener efectos deletéreos directos o indirectos por la liberación de citocinas y otros mediadores inflamatorios que deprimen la función cardíaca y dañan el endotelio pulmonar con lo que el equilibrio de sustancias vasodilatadoras pulmonares como el óxido nítrico (NO, por sus siglas en inglés) y la prostaciclina, y las sustancias vasoconstrictoras como la endotelina-1 y el tromboxano se deterioran, permitiendo que el tono vascular pulmonar y la RVP incrementen<sup>5-8,30,31</sup>. Si el daño endotelial es severo puede alterar la barrera endotelial y ocurrir daño pulmonar agudo y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (reperusión).

En ambos grupos el periodo trans y postoperatorio puede caracterizarse por HP grave o crisis de HP grave, que le imponen un incremento de la poscarga al VD, con la posibilidad de disfunción o falla del VD y la muerte<sup>31</sup>. En consecuencia, la poscarga al VD definida por la PAP-m y la RVP debe de optimizarse, así como aquellos factores que podrían incrementarla, como la hipoxemia por vasoconstricción pulmonar hipóxica<sup>32</sup>. La anemia o la poliglobulia porque afectan el transporte de oxígeno y la resistencia al flujo sanguíneo respectivamente, aunque se desconocen los valores ideales de hemoglobina en estas condiciones podrían fluctuar entre 9 g/dL y 18 g/dL<sup>18,31</sup>. La ventilación mecánica deberá ser de protección pulmonar como en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda con volumen corriente de 4-6 mL/kg y presión en meseta (plateau)  $< 30$  cmH<sub>2</sub>O<sup>18,33</sup>. Esta forma de ventilación mecánica que tiene menos efecto sobre la RVP se ha asociado con menor incidencia de cor pulmonale agudo<sup>18,34-37</sup>. El apoyo con medicamentos con efecto vasodilatador pulmonar específico y mínimo o nulo efecto sistémico como el del NO y el iloprost-inh podría ser utilizado en la actualidad para disminuir la PAP-m y la RVP y con esto la poscarga del VD.

En condiciones de poscarga normal, el VD puede tolerar grandes cantidades de volumen, pero no de presión. La PAP-m máxima que puede tolerar es de alrededor de 40 mmHg<sup>36,37</sup>. Con el tiempo y la carga el ventrículo se hipertrofia, lo cual le permitirá manejar mayor presión.

Sin embargo, los límites de presión máxima que puede tolerar en hipertrofia todavía no están definidos. En esta condición de poscarga y presión intraventricular derecha elevada, el VD se torna frágil al acto trans y posquirúrgico cardiovascular, un evento de elevación aguda de la poscarga como el observado en las crisis de HP puede afectar la relación VD/VI de la resistencia vascular con lo que la precarga del VI se deteriora, disminuye la presión arterial sistémica (PAS) y la presión de perfusión al VD, hay mayor consumo de oxígeno por pérdida de la relación grosor/dimensión y ocurre isquemia del VD. A estos eventos se les han denominado crisis de HP, síndrome de corazón derecho, síndrome de bajo GC derecho, «crisis de hipoxemia» o falla cardíaca derecha. Mediante ecocardiografía se le ha caracterizado por dilatación del VD e hipocontractilidad, por hemodinamia, elevación de la presión auricular derecha e hipotensión sistémica que en el perioperatorio puede ser la causa de la falla para el retiro de la bomba de circulación extracorpórea (BCE)<sup>18,31</sup>.

Las alteraciones en el volumen circulante pueden ser deletéreas, el exceso de volumen ventricular favorecerá el principio de interdependencia ventricular y su disminución afectará la PAS y el GC. El tratamiento con líquidos deberá ser cuidadoso, preferentemente en bolos de 250 a 500 ml con monitorización estrecha de la presión venosa central (PVC), presión capilar pulmonar, PAS y del GC<sup>18,31</sup>. En el sujeto con HP crónica se recomienda evitar estos bolos de líquidos si la PVC se encuentra entre 10-15 mmHg dado el efecto deletéreo que podría tener la interdependencia ventricular en el GC<sup>38</sup>.

Si a pesar de estas medidas terapéuticas la PAS permanece baja, la presión de perfusión coronaria al VD puede comprometerse, y asociarse a colapso cardiovascular<sup>38</sup>. El uso de fármacos con efecto vasopresor (norepinefrina, epinefrina o dopamina a dosis  $\geq 5 \mu\text{g}/\text{min}$ ) podría estar indicado, con o sin un fármaco inotrópico (dobutamina, milrinona o levosimendan)<sup>18,30,31</sup>. Optimizar la precarga, la poscarga y evitar que la PAS disminuya, se convierten en los puntos clave del tratamiento trans y postoperatorio del paciente con HP.

A la HP se la ha definido como el factor de riesgo para mortalidad más importante en pacientes postoperados de cirugía cardíaca<sup>39,40</sup>. Sin embargo, el riesgo en estos pacientes no pareció depender del nivel de la PAP-m y sí se relacionó con el estado de la función del VD<sup>41</sup>. En la cirugía valvular mitral, la disfunción del VD se ha reconocido como predictor de falla circulatoria postoperatoria<sup>42</sup>; a la HP residual o persistente postoperatoria de la tromboendarterectomía pulmonar en la que la falla del VD conlleva mortalidad perioperatoria, ahora se la reconoce como el principal predictor de muerte<sup>21,22,43</sup>.

Por las razones expuestas en condiciones trans y postoperatorias de cirugía cardiovascular en pacientes con HP previa se requiere de un fármaco de administración fácil y segura que no comprometa la PAS. El fármaco que cumple estas 2 características es el iloprost-inh, que a diferencia del NO inhalado no requiere equipo especial, su uso es fácil y el costo más accesible<sup>44-46</sup>. El sildenafil (inhibidor de la fosfodiesterasa-5) disminuye la PAP-m en estas condiciones, sin embargo su vía de administración oral y el efecto sobre la PAS han restringido su uso en condiciones críticas<sup>47</sup>.

Estos medicamentos se encuentran limitados para su administración en pacientes con HP que se presenta en forma aguda, como ocurre en el periodo trans y postoperatorio de cirugía cardiovascular de estos 2 grupos de pacientes (2 y 4). Una guía de práctica clínica reciente<sup>48</sup> hizo referencia a la limitada información en este contexto de fármacos con actividad específica vasodilatadora pulmonar, dado que estos pacientes requieren preservar su función ventricular derecha con el mantenimiento de la PAS, y a la aún muy limitada cantidad de fármacos con efecto específico en el lecho vascular pulmonar.

Los fármacos vasodilatadores pulmonares que se utilizan para la HAP crónica no parecen tener una respuesta rápida y controlada como los previamente enunciados; además aún no hay trabajos formales de estos fármacos en esta población de pacientes.

## Iloprost inhalado en el trans y postoperatorio de cirugía cardiovascular

El NO inhalado fue el primer agente que demostró efecto vasodilatador pulmonar selectivo con mejoría en la oxigenación de pacientes con daño pulmonar agudo y síndrome de dificultad respiratoria aguda<sup>49</sup>. Los costos del NO fueron elevados y se asoció a toxicidad<sup>50</sup>. La prostaciclina (PGI<sub>2</sub>, epoprostenol) fue el primer fármaco vasodilatador pulmonar específico para el tratamiento de la HAP<sup>51</sup>. Por su corto tiempo de acción (1-2 min) requirió su administración en infusión continua por catéter central. No obstante demostró disminuir la presión pulmonar y la RVP, se relacionó con complicaciones debidas a la permanencia del catéter, como la sepsis, trombosis y rebote de la presión pulmonar con la suspensión del medicamento. El efecto de las complicaciones fueron minimizadas con la administración inhalada, con lo que la respuesta de vasodilatación de la circulación pulmonar después de cirugía cardíaca y trasplante cardíaco<sup>52</sup> fue efectiva, de fácil administración y accesible.

Debido al efecto de las prostaciclinas que dilatan el músculo liso vascular y bronquial al incrementar el monofosfato de adenosina cíclico a nivel intracelular, de Wet et al.<sup>46</sup> y Fattouch et al.<sup>53</sup> demostraron la posibilidad de usar prostaciclinas nebulizadas con seguridad en la cirugía cardíaca. La aparición de prostaciclinas sintéticas más estables, como el iloprost, con mayor tiempo de acción, de fácil administración y el haber demostrado su utilidad en el tratamiento de la HAP<sup>5-8,54,55</sup> ha permitido que este se utilice en el perioperatorio de cirugía cardíaca como un equivalente al NO inhalado al tener propiedades clínicas semejantes.

En esta revisión incluimos 2 trabajos<sup>46,53</sup> con epoprostenol inhalado (PGI<sub>2</sub>) que a diferencia del iloprost-neb, en nuestro país, está en función de costos y disponibilidad a favor del iloprost con la finalidad de poner en contexto la eficacia de las prostaciclinas inhaladas en el perioperatorio de cirugía cardíaca.

La evidencia clínica informada en aún pocos trabajos de pacientes llevados a cirugía cardiovascular con HP previa fue hacia el control de la HP postoperatoria con medicamentos vasodilatadores del lecho vascular pulmonar como el nitroprusiato de sodio (NPS), la nitroglicerina iv, la PGI<sub>2</sub> (epoprostenol), el NO y el iloprost-neb<sup>46,53,56-62</sup>.



El iloprost-neb, independientemente del diseño del estudio y el tamaño de la muestra utilizada, ha demostrado disminución de diversas variables relacionadas con la hemodinámica pulmonar (PAP-m y RVP), con mejoría del GC y del índice cardíaco (IC) o volumen sistólico, sin efecto sobre la PAS o la resistencia vascular sistémica (RVS). No se ha comunicado deterioro del intercambio gaseoso. Dado que el iloprost inhibe la función plaquetaria, la posibilidad de sangrado mayor a la habitual es lo esperado; en las publicaciones sobre este tópico no se notificó esta complicación<sup>53,56-62</sup>. En la mayoría, los efectos secundarios fueron nulos, salvo el rubor facial y en un paciente de las series presentadas no hubo respuesta al fármaco, por lo que fue catalogado como no respondedor<sup>61,62</sup>.

En guías nacionales<sup>48</sup> se ha situado el uso y utilidad del iloprost inhalado como vasodilatador pulmonar en el postoperatorio de cirugía cardíaca, con nivel de recomendación IIIa (La importancia de la evidencia y la opinión están a favor de la utilidad y la eficacia) y nivel de evidencia B (Datos derivados de un solo ensayo aleatorizado o ensayos no aleatorizados).

De Wet et al.<sup>46</sup> analizaron, en una población de pacientes que fueron a cirugía cardíaca por causas diversas, de manera prospectiva a 126 pacientes con HP, disfunción del VD e hipoxemia refractaria, en quienes se utilizó PGI<sub>2</sub> (epoprostenol). Observaron disminución de la PAP-m ( $32 \pm 9$  vs.  $28 \pm 9$  mmHg) a los 30 min, la presión pulmonar se mantuvo baja a las 6 h ( $25 \pm 8$  mmHg,  $p < 0.001$ ), sin cambios en la PAS y en la RVS. El IC aumentó hasta las 6 h  $2.6 \pm 0.8$  vs.  $2.9 \pm 0.8$  L/min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup>,  $p < 0.042$  y la PVC disminuyó de  $19 \pm 7$  vs.  $13 \pm 6$  mmHg,  $p < 0.001$ . La relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (oxigenación) mejoró a los 30 min ( $85 \pm 33$  vs.  $158 \pm 114$ ,  $p < 0.001$ ). No hubo sangrado postoperatorio, hipotensión sistémica, o enjorcamiento facial en el postoperatorio inmediato.

Fattouch et al.<sup>53</sup> compararon la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>, epoprostenol) nebulizada ( $n = 18$ ) vs. NO ( $n = 22$ ) vs. NPS iv ( $n = 18$ ). Todos ellos fueron administrados en la terapia intensiva en el postoperatorio temprano de cirugía de cambio valvular mitral durante 30 min. Los resultados hemodinámicos en los 3 grupos fueron similares. Disminución de la RVP (PGI<sub>2</sub>  $680 \pm 84$  vs.  $297 \pm 49$ ; NO  $722 \pm 115$  vs.  $427 \pm 69$ ; NPS  $760 \pm 70$  vs.  $458 \pm 61$ , dyn.s.cm<sup>5</sup>), PAP-m (PGI<sub>2</sub>  $42 \pm 6$  vs.  $36 \pm 4$ ; NO  $41 \pm 5$  vs.  $35 \pm 3$ ; NPS  $43 \pm 5$  vs.  $33 \pm 4$ , mmHg) y del GVP (PGI<sub>2</sub>  $6 \pm 6$  vs.  $6 \pm 2$ ; NO  $16 \pm 4$  vs.  $7 \pm 2$ ; NPS  $15 \pm 5$  vs.  $9 \pm 3$ , mmHg) en proporciones parecidas. El GC y el volumen sistólico no se modificaron en los 3 grupos. A pesar del efecto parecido en los grupos, la diferencia estuvo en el grupo con NPS iv, ya que hubo disminución de la RVS, de tal manera que en 7/18 (38.9%) fue necesario interrumpir el fármaco. Además en 2 sujetos se comunicaron reoperaciones por sangrado mayor al habitual (grupos PGI<sub>2</sub> y NO) y un fallecimiento en el grupo con NO por falla del VD, complicaciones referidas no relacionadas al fármaco.

Langer et al.<sup>56</sup> estudiaron a 10 sujetos operados de cirugía valvular mitral a quienes se les administró 16 µg de iloprost nebulizado durante 10-15 min tras retirada de la BCE. Se observó reducción de la PAP-m del 17% y de la RVP del 26.2%, sin efecto en la presión o resistencia sistémica, con un modesto incremento del IC del 7.4% que no fue estadísticamente significativo. No se reportaron complicaciones.

Yurtseven et al.<sup>57</sup> estudiaron a 100 sujetos postoperados de cirugía valvular mitral que fueron aleatorizados

a 2 grupos: 1) 50 pacientes tratados con nitroglicerina iv 20 µg/kg<sup>-1</sup>; y 2) 50 tratados con iloprost nebulizado 2.5 µg/kg<sup>-1</sup>. Informaron reducción de la PAP-m y la RVP en ambos, aunque la disminución fue mayor en el grupo que recibió iloprost. Sin cambios en la PAS-m y RVS, adicionalmente en el grupo con iloprost hubo mejoría del GC, del volumen sistólico con reducción de la PVC.

Rex et al.<sup>58</sup>, en un grupo de 20 pacientes en el perioratorio de cambio valvular mitral y posterior al retiro de la BCE, aleatorizaron a 10 sujetos a iloprost nebulizado (25 µg) y a 10 a nitroglicerina iv (0.5 µg/kg/min). Demostraron que con el uso de iloprost administrado después de retirar la BCE disminuyó la RVP indexada ( $422 \pm 62$  vs.  $208 \pm 108$  dyn.s/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ), la fracción de expulsión del VD ( $29 \pm 3\%$  vs.  $22 \pm 5\%$ ,  $p < 0.05$ ), hubo mejoría del índice de volumen sistólico ( $18 \pm 6$  vs.  $27 \pm 7$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ) y reducción del GVP ( $16 \pm 3$  vs.  $10 \pm 4$ ,  $p < 0.05$ ). En el grupo con nitroglicerina iv, solo hubo una modesta disminución de la RVP indexada, con reducción de la RVS indexada. En este grupo 3 (33.3%) pacientes al retiro de la BCE cursaron con falla del VD, por lo que requirieron asistencia farmacológica con NO y milrinona.

Theodorakhi et al.<sup>59</sup> obtuvieron resultados similares al estudio previo, al postular que el iloprost podría facilitar la suspensión de la BCE al disminuir la poscarga impuesta por la hemodinámica pulmonar y preservar la función del VD. Estudiaron a 12 pacientes en el perioratorio de cirugía cardíaca diversa. Les administraron iloprost-inh a razón de 10 µg/mL<sup>-1</sup> durante 20 min con lo que se obtuvieron concentraciones acumuladas entre 9 y 21 µg. La respuesta fue disminución de la PAP-m ( $40.45 \pm 11.24$  vs.  $23 \pm 4.73$  mmHg), de la RVP ( $303.82 \pm 110.65$  vs.  $152.17 \pm 74.30$  dyn.s/cm<sup>5</sup>) y del GVP ( $17 \pm 6.41$  vs.  $9.33 \pm 3.83$  mmHg). No se informaron complicaciones.

Winterhalter et al.<sup>60</sup> demostraron que el iloprost-neb podría ser al menos tan efectivo como el NO para disminuir las presiones pulmonares y la suspensión de la BCE en cirugía cardíaca. Ambos redujeron las presiones y resistencias en el circuito vascular pulmonar e incrementaron el GC. Sin embargo, la disminución de la PAP-m fue mayor con iloprost ( $31 \pm 5$  vs.  $25 \pm 7$  mmHg,  $p < 0.0006$ ) que con NO ( $29 \pm 4$  vs.  $25 \pm 8$  mmHg,  $p < 0.0001$ ), así como el cambio en el GC con iloprost ( $3.9 \pm 1.5$  vs.  $6.5 \pm 1.8$  L/min,  $p < 0.0001$ ) y con NO ( $3.2 \pm 1.2$  vs.  $4.9 \pm 1.7$  L/min,  $p < 0.0001$ ). No se comunicaron complicaciones y el apoyo farmacológico fue similar en ambos grupos para el retiro de la BCE.

Kramm et al.<sup>61</sup> a 10 pacientes con hipertensión arterial tromboembólica crónica llevados a cirugía de tromboendarterectomía pulmonar les administraron iloprost-neb a razón de 33 µg previo a la cirugía, al ingreso a la unidad de cuidados intensivos y 12 h posteriores al postoperatorio. En condiciones prequirúrgicas los cambios observados solo fueron la disminución de la PAS-m ( $73 \pm 11$  vs.  $69 \pm 13$  mmHg,  $p < 0.05$ ) y el aumento de la presión de la aurícula derecha ( $13 \pm 4$  vs.  $16 \pm 6$  mmHg,  $p < 0.05$ ). Al ingreso a la terapia intensiva hubo mejoría del IC ( $2.2 \pm 0.7$  vs.  $3.2 \pm 0.6$  L/min/m<sup>2</sup>,  $p < 0.01$ ), disminución de la PAP-m ( $36 \pm 10$  vs.  $30 \pm 12$  mmHg,  $p < 0.01$ ) y de la RVP ( $358 \pm 364$  vs.  $321 \pm 152$  dyn.s/cm<sup>5</sup>,  $p < 0.01$ ) y la presión auricular derecha ( $12 \pm 3$  vs.  $8 \pm 3$  mmHg,  $p < 0.05$ ). A las 12 h del postoperatorio, este perfil hemodinámico se mantuvo, solo la presión auricular derecha se igualó en ambos grupos. Un

**Tabla 1** Características de los estudios con iloprost inhalado en el perioperatorio de cirugía cardiaca

Estudio	Diseño	Uso	Cirugía	Grupos de tratamiento
De Wet et al., 2004 <sup>46</sup>	Prospectivo antes-después, n = 126	POP	RVM, CV, DAVI, trasplante cardiaco, CIA	PGI <sub>2</sub> : 20,000 ng/mL
Fattouch et al., 2005 <sup>53</sup>	Ensayo clínico aleatorizado ciego, n = 58	POP	CVM	Grupo A: PGI <sub>2</sub> , epoprostenol (10 µg/mL) vs. grupo B: NO (20 ppm) vs. grupo C: nitroprusiato de sodio iv, 2.5 a 25 ng/kg/min
Langer et al., 2003 <sup>56</sup>	Serie de casos, n = 10	P	CVM	Ilo nebulizado: 16 µg
Yurtseven et al., 2006 <sup>57</sup>	Prospectivo, antes-después, n = 100	POP	CVM	Ilo nebulizado 2.5 µg/kg <sup>-1</sup> vs. Nitroglicerina iv 20 µg/kg <sup>-1</sup>
Rex et al., 2008 <sup>58</sup>	Ensayo clínico aleatorizado controlado. n = 20	P	CVM	Ilo nebulizado 25 µg DU vs. Nitroglicerina iv, 0.5 µg/kg/min
Theodorakhi et al., 2002 <sup>59</sup>	Serie de casos, n = 12	P	CVM, CVA, CVM-A y RVM	Ilo nebulizado durante 20 min, DT: 9-21 µg
Winterhalter et al., 2008 <sup>60</sup>	Prospectivo aleatorizado, n = 46	P	CVM, CVA, CVM-A, CVT y RVM	Ilo nebulizado: 20 µg vs. NO 20 ppm
Kramm et al., 2003 <sup>61</sup>	Prospectivo observacional abierto, n = 10	Pre-OP, POP	Tromboendarterectomía pulmonar en TEP crónica	Ilo nebulizado dosis 33 µg en 3 tiempos (prequirúrgico, POP inmediato y POP 12 h)
Kramm et al., 2005 <sup>62</sup>	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, n = 22	POP	Tromboendarterectomía pulmonar en TEP crónica	Ilo nebulizado dosis 25 µg vs. solución salina

CIA: comunicación interauricular; CV: cirugía valvular; CVA: cirugía valvular aórtica; CVM: cirugía valvular mitral; CVM-A: cirugía valvular mitroaórtica; CVT: cirugía valvular tricuspídea; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; DT: dosis total; DU: dosis única; Ilo: iloprost; iv: vía intravenosa; NO: óxido nítrico; Pre-OP: preoperatorio; POP: postoperatorio; PGI<sub>2</sub>: prostaglandina I<sub>2</sub> (epoprostenol); RVM: revascularización miocárdica; P: perioperatorio; TEP: tromboembolia pulmonar.

paciente falleció por falla del VD y falla multiorgánica (aunque las presiones pulmonares respondieron a iloprost) y en uno no hubo cambios hemodinámicos. Sin alteraciones en la oxigenación o en la PAS final. En un segundo estudio<sup>62</sup>

del mismo autor se utilizó un grupo (n = 11) con iloprost-neb 25 µg y un grupo placebo (n = 11) y se obtuvieron resultados en la hemodinámica pulmonar y la sistémica similares al previo. La oxigenación no se afectó pero sí hubo mejoría en

**Tabla 2** Efectos sistémicos y pulmonares del iloprost en el perioperatorio de cirugía cardiaca

Estudio	Criterio HP, mmHg	Disminuye PAP-m o equivalente	Mejora GC o equivalente	Deterioro PAS-m o equivalente
De Wet et al., 2004 <sup>46</sup>	≥ 30	Sí	Sí	No
Fattouch et al., 2005 <sup>53</sup>	> 25	Sí	SC	No
Langer et al., 2003 <sup>56</sup>	> 25	Sí	SC	No
Yurtseven N, 2006 <sup>57</sup>	> 25	Sí	Sí	No
Rex et al., 2008 <sup>58</sup>	> 25	Sí	Sí	No
Theodorakhi et al., 2002 <sup>59</sup>	> 25	Sí	SC	No
Winterhalter et al., 2008 <sup>60</sup>	> 26	Sí	Sí	No
Kramm et al., 2003 <sup>61</sup>	48 ± 11	Sí	Sí	No
Kramm et al., 2005 <sup>62</sup>	45 ± 13	Sí	Sí	No

GC: gasto cardiaco; HP: hipertensión pulmonar; PAP-m: presión arterial pulmonar media; PAS-m: presión arterial sistémica media; SC: sin cambios.

Definición de disminución o deterioro: reducción de la PAP-m o de la PAS-m con respecto a su valor basal; Mejoría: incremento del gasto cardiaco con respecto a su valor basal.

Los valores de cambio numérico o porcentual se encuentran en el cuerpo del texto.

**Tabla 3** Efectos secundarios observados con el uso de iloprost inhalado en el perioperatorio de cirugía cardíaca

Estudio	Efectos secundarios
De Wet et al., 2004 <sup>46</sup> Fattouch et al., 2005 <sup>53</sup>	No en el POP temprano Muertes 1/58 por FVD, 1/58 requirió DAVI, 2/58 sangrado masivo con reexploración, efectos no relacionados con el medicamento. En el grupo de nitroprusiato iv se interrumpió el medicamento por disminución de la PAS-m en 7/18
Langer et al., 2003 <sup>56</sup>	Ninguno
Yurtseven et al., 2006 <sup>57</sup>	Ninguno
Rex et al., 2008 <sup>58</sup>	Ninguno
Theodorakhi et al., 2002 <sup>59</sup>	Ninguno
Winterhalter et al., 2008 <sup>60</sup>	Ninguno
Kramm et al., 2003 <sup>61</sup>	Rubor facial 6/10 pacientes, 1/10 no respondedor, 1/10 falleció por FVD
Kramm T, 2005 <sup>62</sup>	Rubor facial 4/11 pacientes, 1/11 falleció por FVD en el grupo placebo

DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; FVD: falla del ventrículo derecho; PAS-m: presión arterial sistémica media; POP: postoperatorio.

la saturación venosa mezclada (diferencia del valor basal al de tratamiento de  $+3.4 \pm 0.7\%$ ,  $p < 0.005$ ). No se registraron muertes en el grupo de iloprost pero sí en el grupo placebo 1/11 por falla del VD y multiorgánica.

En las [tablas 1–3](#) se muestra el resumen de los trabajos publicados del iloprost-neb donde se enfatiza el diseño, diagnóstico, efectos pulmonares, sistémicos y secundarios.

## Conclusiones

El iloprost-neb o inhalado es una opción terapéutica útil en el perioperatorio de cirugía cardíaca. Hasta el momento en los pocos trabajos realizados ha demostrado disminuir la presión pulmonar de manera confiable con mínimo efecto en la PAS y otras complicaciones como la falla del VD que impide el retiro de la BCE.

A pesar del efecto plaquetario del medicamento no se ha informado de eventos agudos de sangrado postoperatorio relacionado con el medicamento.

Los beneficios obtenidos en los pacientes con HAP podrían obtenerse también en esta población de pacientes que va a ser sometido a cirugía cardiovascular.

Se requieren mayores estudios con la finalidad de contestar otras preguntas relacionadas con la mejoría de la hemodinámica pulmonar y del intercambio gaseoso y con si su uso podría repercutir en la supervivencia en estos

pacientes que reciben el iloprost-neb o inhalado en el perioperatorio de cirugía cardiovascular.

## Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

## Conflicto de intereses

El Dr. Santos Martínez ha sido invitado por Bayer de México como profesor para iloprost inhalado (Ventavis®) y rivaroxaban (Xarelto®).

El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D42–50.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D34–41.
3. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004;109:159–65.
4. Olchewski H, Rose F, Schermuly R, et al. Prostacyclin and its analogues in the treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther.* 2004;102:139–53.
5. Galié N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D60–72.
6. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): Updated recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol.* 2011;154S:S20–33.
7. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al., ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation.* 2009;119:2250–94.
8. Galié N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;20:2493–537.
9. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients non-responsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:297–304.
10. Sandoval J, Gaspar J, Peña H, et al. Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2011;38:1343–8.
11. Long J, Russo MJ, Muller CH, et al. Surgical treatment of pulmonary hypertension: Lung transplantation. *Pulm Circ.* 2011;1:327–33.
12. Ewert R, Schäper C, Halank M, et al. Inhalative iloprost—pharmacology and clinical application. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:1–13.

13. Ewert R, Gläser S, Bollmann T, et al. Inhaled iloprost for therapy in pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Resp Med*. 2011;5:145–52.
14. Santos Martínez LE, Moreno Ruiz LA, Jiménez Santos M, et al. Utilidad clínica del iloprost inhalado en la hipertensión pulmonar. *Arch Cardiol Mex*. 2014, pii: S1405-9940(14)00066-4. doi: 10.1016/j.acmx.01.003.
15. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:913–33.
16. Guazzi M, Galié N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur Respir Rev*. 2012;126:338–46.
17. Haddad F, Kudelko K, Mercier O, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Characteristics, emerging concepts, and treatment strategies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;54:154–67.
18. Santos-Martínez LE, Bautista-Bautista EG, Rivero-Sigarroa E, et al. Hipertensión pulmonar posoperatoria y síndrome de bajo gasto cardiaco derecho. *Arch Cardiol Mex*. 2011;81:41–6.
19. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev*. 2012;126:328–37.
20. Kyle EB. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: A practical review for the pediatric cardiologist. *Congenit Heart Dis*. 2012;7:575–83.
21. Rahnavardi M, Yan TD, Cao C, et al. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17:435–45.
22. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, et al. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. An evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:594–600.
23. Kim NH, Delcroix MD, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D92–9.
24. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:588–95.
25. Lewis GD, Murphy RM, Shah RV, et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circ Heart Fail*. 2011;4:276–85.
26. Ontkean M, Gay R, Greenberg B. Diminished endothelium-derived relaxing factor activity in an experimental model of chronic heart failure. *Circ Res*. 1991;69:1088–96.
27. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:255–325.
28. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257–64.
29. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J*. 2012;39:945–55.
30. Hill NS, Roberts KR, Preston IR. Postoperative pulmonary hypertension: Etiology and treatment of a dangerous complication. *Respir Care*. 2009;54:958–68.
31. Lahm T, McCaslin CA, Wozniak TC, et al. Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1435–46.
32. Swenson ER. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *High Alt Med Biol*. 2013;14:101–10.
33. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301–8.
34. Jardin F, Gueret P, Dubourg O, et al. Two-dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular size and contractility in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1985;13:952–6.
35. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: Incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med*. 2001;27:1551–5.
36. McIntyre KM, Sasahara AA. Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. *Chest*. 1974;65:534–43.
37. Santos Martínez LE, Gómez González A, Infante Vázquez O, et al. Development of a canine model of chronic progressive right ventricular hypertension. *Arch Cardiol Mex*. 2001;71:266–77.
38. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: Physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62 25 Suppl: D22–33.
39. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroScore) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22:101–5.
40. Berstein AD, Pasonnet V. Bedside estimation of risk as an aid for decision-making in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:823–8.
41. Maslow AD, Regan MM, Panzica P, et al. Precardiopulmonary bypass right ventricular function is associated with poor outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular systolic dysfunction. *Anesth Analg*. 2002;95:1507–18.
42. Haddad F, Denault AY, Couture P, et al. Right ventricular myocardial performance index predicts peri-operative mortality or circulatory failure in high risk valvular surgery. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:1065–72.
43. Tscholl D, Langer F, Wendler O, et al. Pulmonary thromboendarterectomy—risk factor for early survival and hemodynamic improvement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19:771–6.
44. Galié N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med*. 2003;2:123–37.
45. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, et al. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol Sci*. 2001;59:5–16.
46. De Wet CJ, Affleck DG, Jacobsohn E, et al. Inhaled prostacyclin is safe, effective and affordable in patients with pulmonary hypertension, right heart dysfunction and refractory hypoxemia after cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1058–67.
47. Barnett CF, Machado RF. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2:411–22.
48. Documento de Consenso: Guía de la práctica clínica basada en la evidencia para el manejo posquirúrgico del paciente llevado a cirugía cardíaca. *Arch Cardiol Mex*. 2011;81 Supl 2:1–103.
49. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1993;328:399–405.
50. Fiser SM, Cope JT, Kron IL, et al. Aerosolized prostacyclin (epoprostenol) as an alternative to inhaled nitric oxide for patients with reperfusion injury after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:1136–41.
51. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 1990;112:485–91.
52. Haraldsson A, Kieler-Jensen N, Ricksten SE. Inhaled prostacyclin for treatment of pulmonary hypertension after cardiac surgery or heart transplantation: A pharmacodynamic study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996;10:864–8.



53. Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, et al. Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Card Surg.* 2005;20:171–6.
54. Campos-Cerda R, Rosas-Romero MJR, Morales-Blanhir JE. Iloprost en hipertensión pulmonar: renacimiento de un viejo conocido. *Neumol Cir Torax.* 2006;65:132–45.
55. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primaria en el adulto. Evidencias y recomendaciones México: Catálogo maestro de guías de práctica clínica. Secretaría de Salud; 2010, IMSS-433-11.
56. Langer F, Wilhelm W, Tscholl D, et al. Intraoperative inhalation of the long-acting prostacyclin analog iloprost for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:874–5.
57. Yurtseven N, Karaca P, Uysal G, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitroglycerin and iloprost in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;12:319–32.
58. Rex S, Schaelte G, Metzelder S, et al. Inhaled iloprost to control pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve surgery: A prospective, randomized-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52:65–72.
59. Theodorakhi K, Rellia P, Thanopoulos A, et al. Inhaled iloprost controls pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass. *Can J Anesth.* 2002;49:963–7.
60. Winterhalter M, Simon A, Fischer S, et al. Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: A prospective randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22:406–13.
61. Kramm T, Eberle B, Kruppenauer F, et al. Inhaled iloprost in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Effects before and after pulmonary thromboendarctomy. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:711–8.
62. Kramm T, Eberle B, Guth S, et al. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28:882–8.