Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 09/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

FISIOPATOLOGIA

En la cirugía cardíaca podemos observar tres principales mecanismos lesivos asociados a la misma: el insulto quirúrgico local, la lesión por isquemia-reperfusión (LIR) y la propia circulación extracorpórea (CEC)(1).

Simplificando la fisiopatología de la LIR podemos definir tres puntos clave: entrada masiva de Ca^{2+} en la célula con disregulación de los mecanismos homeostáticos de equilibrio iónico celular, uso inadecuado del oxígeno reperfundido con formación de radicales libres (estrés oxidativo) y disfunción del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial e inactivación de la fosforilación oxidativa. La irrupción de Ca^{2+} dentro de la mitocondria activa diferentes caspasas que pueden iniciar la apoptosis celular(2,3).

La cardioplejia protege mediante la conservación de energía tras inducir una rápida parada diastólica, ralentizando la tasa metabólica y contrarrestando los efectos deletéreos de la LIR mediante agentes protectores específicos(1). Esta miocardioprotección depende de factores intrínsecos (hipertrofia, reserva funcional, etc.)(4,5) y de la capacidad de la cardioplejia para mantener inactivos los diversos canales iónicos que provocan un consumo de energía durante este periodo(6). El disbalance entre los mecanismos lesivos y protectores dará lugar a la aparición de aturdimiento miocárdico postoperatorio.

En la respuesta inflamatoria asociada a la CEC podemos distinguir dos fases, una primera humoral donde juega un papel fundamental la exposición de superficies artificiales a las proteasas plasmáticas con la activación del sistema de contacto y la liberación de sustancias vasoactivas (bradiquinina/calicreina), activación del complemento, coagulación (vía intrínseca tras el factor XIIa y extrínseca por expresión del factor tisular por parte de los monocitos y el endotelio) y sistema fibrinolítico. Consecutivamente, se produce una activación celular (leucocitos, monocitos, plaquetas y endotelio) y una liberación humoral de citokinas, quimiocinas que promueven la interacción celular(7). La interrelación entre la coagulación, la fibrinolisis y la inflamación(8) exacerba aún más las consecuencias de la LIR sobre la microcirculación dando lugar a fenómenos de hipoxia tisular que facilitan la disfunción orgánica.

En la etiología de la vasoplejia participa la disregulación del óxido nítrico, el déficit de vasopresina post-bomba, la disfunción endotelial, el anormal metabolismo del sulfuro de

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 09/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

hidrógeno, el secuestro del ácido ascórbico y la liberación de prostaglandinas(9). A todo ello debemos añadir el efecto potenciador de la respuesta inflamatoria asociada a la CEC, el riesgo por el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en el preoperatorio tardío o el efecto inhibidor suprarrenal de algunos anestésicos(10). Todos estos mecanismos contribuyen al desarrollo de vasoplejia postoperatoria resistente a catecolaminas.

Es obvio que la génesis del aturdimiento miocárdico y la vasoplejia no obedece a mecanismos independientes y, habitualmente, el cuadro clínico suele tener un componente mixto, sin embargo, estudios experimentales señalan que la recuperación del endotelio es mas tardía, alterando el tono vasomotor, aun cuando la disfunción ventricular ya se ha resuelto(11).

En la figura 1 se muestra, de una manera gráfica la etiopatogenia del shock vasodilatador tras cirugía cardiaca.

DISFUNCIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A CIRUGÍA CARDÍACA

La incidencia de disfunción renal aguda asociada a cirugía cardíaca (DRA-CC) es de un 22% (IQ: 14-34%) y de terapia de reemplazo renal (TRR) de un 3,1% (IQ: 2-5%)(12), siendo la segunda causa de insuficiencia renal en pacientes críticos(13). La aparición de DRA-CC se asocia a una mortalidad de un 22% y, cuando precisa TRR, hasta un 65%. De los supervivientes, cerca de un 10% no recuperan la función renal y dependen de la hemodiálisis con posterioridad(14).

Actualmente la aplicación de la clasificación de la KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) permite una homogeneización de los criterios diagnósticos y gradación de la severidad del cuadro clínico posibilitando la comparación de los distintos estudios de forma más sensible que otras clasificaciones(15). Cada vez más se utilizan biomarcadores que permiten un diagnóstico precoz, no dependiendo de valores con una cinética lenta como es la creatinina.

En el desarrollo de la DRA-CC se involucran varios mecanismos como la hipoperfusión (bajo flujo, baja presión, perfusión no pulsatil y hemodilución), la hemólisis asociada a la CEC, la lesión por isquemia-reperfusión, la activación neurohormonal, la inflamación, el estrés oxidativo, las nefrotoxinas y los factores mecánicos(13). Lannemyr et al. demostraron un

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 09/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

incremento de la vasoconstricción renal, descenso del flujo sistémico y entrega de oxígeno (DO_2), así como un incremento en la extracción renal de oxígeno durante la CEC, todos estos cambios se asociaron a biomarcadores de lesión tubular(16). En un estudio observaron que el tiempo que la DO_2 estuvo por debajo de 270 mL/min/m^2 se asoció con un incremento de la incidencia de DRA-CC(17). Estos mismos autores, además, observaron que, durante la salida de CEC, el tiempo de recalentamiento hipertérmico (> 37ºC) se asoció a lesión renal(18).

Una vez desarrollado el cuadro clínico debemos resaltar que no existe un tratamiento específico eficaz y lo óptimo es establecer estrategias de prevención(19). Ranucci et al., en un ensayo, compararon una estrategia de perfusión dirigida por objetivos (DO_2 superior a 280 ml/min/m2) frente a una perfusión normal, observando una disminución en la incidencia de DRA en estadio 1 pero no de los estadíos 2 y 3 de la KDIGO. Meersch et al. en pacientes con TIMP-2 x IGFBP7 > 0,3 ng/mL en el postoperatorio inmediato (predictor de DRA-CC(20)), los randomizaron a recibir o no, un paquete de medidas de prevención de la KDIGO que incluía evitar el uso de agentes nefrotóxicos, interrupción de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueantes de los receptores de la angiotensina durante las primeras 48 horas de postoperatorio, monitorización estrecha nefrológica y hemodinámica, control glucémico estricto las primeras 72 horas, evitar contrastes y optimización del volumen intravascular. Los pacientes en los que se aplicó dicha estrategia presentaron una menor incidencia de DRA-CC(21).

En pacientes con shock postcardiotomía que requieren soporte hemodinámico, la DRA-CC puede ser grave y persistir durante semanas o meses(13).

Una vez establecida la DRA-CC, emerge la cuestión de cuándo introducir las técnicas de reemplazo renal. Existen unas indicaciones absolutas que no plantean ninguna duda, como son: la hiperpotasemia grave, la sobrecarga de fluidos con edema de pulmón u oligoanuria, la acidosis metabólica grave y la uremia sintomática(22). Fuera de las indicaciones absolutas debemos sopesar el beneficio de su introducción precoz frente a la exposición a las posibles complicaciones derivadas de la misma. Este es un tema controvertido, varios ensayos y metaanálisis han arrojado datos diferentes. Los ensayos ELAIN(23) y AKIKI-2(24) enrolaron pacientes en estadios más avanzados y, en el caso del primero, mayor porcentaje de pacientes postquirúrgicos que sépticos, encontrando que el retraso del inicio de la

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 09/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

terapia tenía un efecto perjudicial. No obstante, el subestudio HEROICS, donde solo se incluyeron postoperados de cirugía cardíaca, no halló dichas diferencias(25).

Los ensayos AKIKI(26), IDEAL-ICU(27) y STARRT-AKI(28) enrolaron pacientes con un estadío algo menos grave que los anteriores sin encontrar diferencias de mortalidad entre los distintos grupos. El inicio precoz en casos no urgentes no reduce la mortalidad y, por otro lado, entre un 38-49% de los pacientes pertenecientes al brazo 'retrasado' evitaron las TRR frente a un 10% de los del brazo 'precoz'(29).

Un primer metaanalisis de 2017, realizado con estudios observacionales y 5 ensayos clínicos, con 1479 pacientes postoperados de cirugía cardíaca concluyó que el uso precoz de las TRR era beneficioso frente al tardío (30). En cambio, Li et al., en un meta-análisis reciente, donde incluyó solo ensayos clínicos, con 5086 pacientes críticos concluyó que no había evidencia de que el inicio precoz disminuyera la mortalidad y sí aumentaba la incidencia de episodios de hipotensión e infecciones asociadas a las técnicas(31).

Parece, más bien, que la cuestión no es tanto cuando, sino por qué iniciar las TRR y tener objetivos bien definidos. Una estrategia conservadora para iniciar TRR en el postoperatorio de cardíaca es un enfoque aceptable que permitirá a muchos pacientes recuperar la función renal sin las potenciales complicaciones de estas(32).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Weman SM, Karhunen PJ, Penttilä A, Järvinen AA, Salminen US. Reperfusion injury associated with one-fourth of deaths after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg [Internet]. 2000 Sep;70(3):807–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016314
2. Vinten-Johansen J, Jiang R, Reeves JG, Mykytenko J, Deneve J, Jobe LJ. Inflammation, Proinflammatory Mediators and Myocardial Ischemia–reperfusion Injury. Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. 2007 Feb;21(1):123–45. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858806001948
3. Piper HM, Meuter K, Schäfer C. Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. Ann Thorac Surg [Internet]. 2003 Feb;75(2):S644–8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497502046866
4. Condello I, Lancellotti P, Speziale G. Myocardial protection technique structured on

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 09/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

cardiac mass. Perfusion [Internet]. 2020 Jul 21;35(5):371–7. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0267659119886717

5. Jiménez Rivera JJ, Llanos Jorge C, Iribarren Sarrías JL, Brouard Martín M, Lacalzada Almeida J, Pérez Vela JL, et al. Índice de cardioplejía infundida: una nueva herramienta en la protección miocárdica. Un estudio de cohortes. Med Intensiva [Internet]. 2019 Aug;43(6):337–45. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569118301256
6. Chambers DJ, Fallouh HB. Cardioplegia and cardiac surgery: Pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. Pharmacol Ther [Internet]. 2010 Jul;127(1):41–52. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725810000732
7. Bronicki RA, Hall M. Cardiopulmonary Bypass-Induced Inflammatory Response. Pediatr Crit Care Med [Internet]. 2016 Aug;17:S272–8. Available from: http://journals.lww.com/00130478-201608001-00025
8. Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, Rodriguez JM, Hernandez D, Nassar MI, et al. Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial. Crit Care [Internet]. 2007;11(6):R117. Available from: http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc6173
9. Shaefi S, Mittel A, Klick J, Evans A, Ivascu NS, Gutsche J, et al. Vasoplegia After Cardiovascular Procedures—Pathophysiology and Targeted Therapy. J Cardiothorac Vasc Anesth [Internet]. 2018 Apr;32(2):1013–22. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053077017308169
10. Iribarren JL, Jiménez JJ, Hernández D, Lorenzo L, Brouard M, Milena A, et al. Relative adrenal insufficiency and hemodynamic status in cardiopulmonary bypass surgery patients. A prospective cohort study. J Cardiothorac Surg [Internet]. 2010 Dec 19;5(1):26. Available from: http://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-8090-5-26
11. Garcia SC, Pomblum V, Gams E, Langenbach MR, Schipke JD. Independency of myocardial stunning of endothelial stunning? Basic Res Cardiol [Internet]. 2007 Jul 24;102(4):359–67. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00395-007-0657-0

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 09/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

12. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, Bagshaw SM, Peperstraete H, Herck I, et al. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiorenal Med [Internet]. 2016;6(2):116–28. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/442300
13. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2017 Nov 4;13(11):697–711. Available from: http://www.nature.com/articles/nrneph.2017.119
14. Crawford TC, Magruder JT, Grimm JC, Lee S-R, Suarez-Pierre A, Lehenbauer D, et al. Renal Failure After Cardiac Operations: Not All Acute Kidney Injury Is the Same. Ann Thorac Surg [Internet]. 2017 Sep;104(3):760–6. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497517300577
15. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. Crit Care [Internet]. 2014;18(4):R144. Available from: http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc13977
16. Lannemyr L, Bragadottir G, Krumbholz V, Redfors B, Sellgren J, Ricksten S-E. Effects of Cardiopulmonary Bypass on Renal Perfusion, Filtration, and Oxygenation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. Anesthesiology [Internet]. 2017 Feb 1;126(2):205–13. Available from: https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/126/2/205/18621/Effects-of-Cardiopulmonary-Bypass-on-Renal
17. Newland RF, Baker RA. Low Oxygen Delivery as a Predictor of Acute Kidney Injury during Cardiopulmonary Bypass. J Extra Corpor Technol [Internet]. 2017;49(4):224–30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29302112
18. Newland RF, Baker RA, Mazzone AL, Quinn SS, Chew DP. Rewarming Temperature During Cardiopulmonary Bypass and Acute Kidney Injury: A Multicenter Analysis. Ann Thorac Surg [Internet]. 2016 May;101(5):1655–62. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497516000990
19. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore PM, Hoste E, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017. Intensive Care Med [Internet]. 2017 Jun 2;43(6):730–49. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00134-017-4832-y

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 09/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

20. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbartl K, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as Early Biomarkers of Acute Kidney Injury and Renal Recovery following Cardiac Surgery. Rosenberger P, editor. PLoS One [Internet]. 2014 Mar 27;9(3):e93460. Available from: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0093460
21. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. Intensive Care Med [Internet]. 2017 Nov 21;43(11):1551–61. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00134-016-4670-3
22. Pérez Vela JL, Jiménez Rivera JJ, Llanos Jorge C. Cirugía cardiovascular. Abordaje integral. 1st ed. Pérez Vela JL, Jiménez Rivera JJ, Llanos Jorge C, editors. Medrid: Elsevier; 2020.
23. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. JAMA [Internet]. 2016 May 24;315(20):2190. Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.5828
24. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, Lebbah S, Louis G, Moschietto S, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. Lancet [Internet]. 2021 Apr;397(10281):1293–300. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621003500
25. Combes A, Bréchot N, Amour J, Cozic N, Lebreton G, Guidon C, et al. Early High-Volume Hemofiltration versus Standard Care for Post–Cardiac Surgery Shock. The HEROICS Study. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2015 Nov 15;192(10):1179–90. Available from: http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201503-0516OC
26. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. N Engl J Med [Internet]. 2016 Jul 14;375(2):122–33. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1603017
27. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. N Engl J

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 09/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Med [Internet]. 2018 Oct 11;379(15):1431–42. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1803213

28. The STARRT-AKI Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, the United Kingdom Critical Care Research Group, the Canadian Nephrology Trials Network, the Irish Critical Care Trials Group. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jul 16;383(3):240–51. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2000741
29. Cove ME, MacLaren G, Brodie D, Kellum JA. Optimising the timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. Crit Care [Internet]. 2021 Dec 31;25(1):184. Available from: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-021-03614-5
30. Zou H, Hong Q, XU G. Early versus late initiation of renal replacement therapy impacts mortality in patients with acute kidney injury post cardiac surgery: a meta-analysis. Crit Care [Internet]. 2017 Dec 17;21(1):150. Available from: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1707-0
31. Li X, Liu C, Mao Z, Li Q, Zhou F. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. Crit Care [Internet]. 2021 Dec 6;25(1):15. Available from: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03451-y
32. Gaudry S, Hajage D, Dreyfuss D. Renal replacement therapy after cardiac surgery: do not ask “When”, ask “Why.” Crit Care [Internet]. 2017 Dec 5;21(1):231. Available from: http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1818-7

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 09/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

FIGURAS Y TABLAS SUPLEMENTARIAS

Figura 1E. Etiopatogenia del shock vasodilatador tras cirugía cardiaca

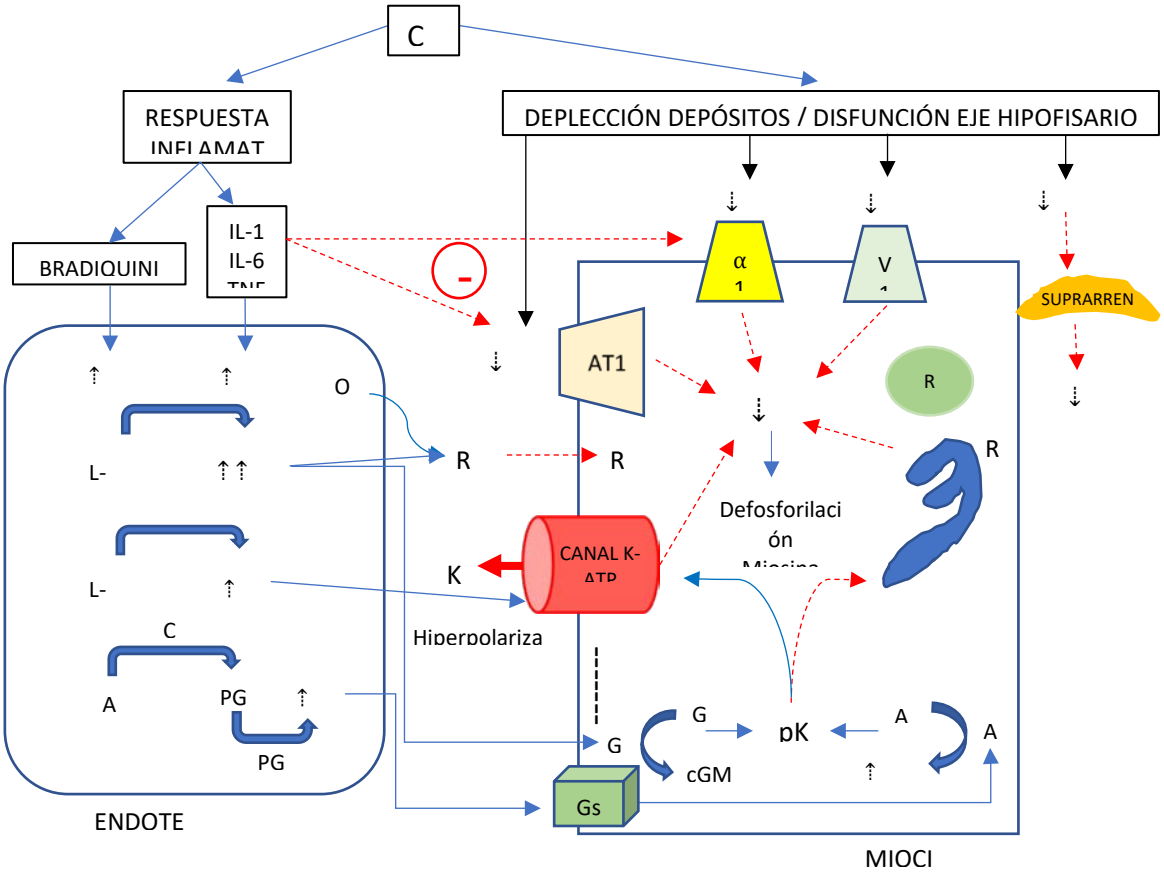

Figura 1E. En la etiología de la vasoplejia participa la disregulación del óxido nítrico, el déficit de vasopresina post-bomba, la disfunción endotelial, el anormal metabolismo del sulfuro de hidrógeno, el secuestro del ácido ascórbico y la liberación de protaglandinas (1). La respuesta inflamatoria desencadena la activación del sistema de contacto con la producción de bradiquinina, que estimula a la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS); por otro lado, la liberación de interleukinas 1 (IL-1), 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) estimulan la producción de la óxido nítrico inducible (iNOS). Ambas darán lugar a un incremento significativo de óxido nítrico (ON). Este estimula la guanilato ciclasa soluble (GCs) catalizando la guanosina trifosfato, que a su vez estimula la protein-kinasa A (pKA). La pKA estimula la apertura de los canales K-ATP dependientes permitiendo la salida de potasio e hiperpolarizando la célula, y a su vez modula por distintas vías la salida de Ca intracelular desde el retículo sarcoplásmico. El ON se combina con radicales libres de oxígeno formando especies reactivas de oxígeno (ROS) que contribuyen directamente a la

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 09/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

relajación muscular. Mediadores inflamatorios también estimulan la vía del ácido araquidónico (AA) que por medio de la ciclooxigenasa (COX) se transforma en prostaglandina H_2 (PGH_2) que pasa a prostaciclina (PGI_2). A través de los receptores acoplados a la proteína G (Gs) estimula a la adenilato ciclasa que transforma a la adenosina trifosfato (ATP) en adenosina monofosfato cíclico (AMPc) que estimula a la pKA. La circulación extracorpórea (CEC) se asocia a depleción de depósitos de vasopresina (VAS), angiotensina-II (AT-II) y de catecolaminas (NE), en el que se ha visto implicado el déficit de vitamina C. Este descenso de los niveles circulantes, así como la desensibilización de sus receptores mediado por mediadores inflamatorios o la acidosis, y el descenso del cortisol plasmático que no interactúa con los receptores de corticoides intracelulares (RG), provoca un descenso del calcio intracelular que impide una correcta fosforilación de la miosina, conduciendo todo ello a la vasodilatación.

(1). Shaefi S, Mittel A, Klick J, Evans A, Ivascu NS, Gutsche J, Augoustides JGT. Vasoplegia After Cardiovascular Procedures-Pathophysiology and Targeted Therapy. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018 Apr;32(2):1013-1022. doi: 10.1053/j.jvca.2017.10.032. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29223724.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 09/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Tabla 1E. Fármacos vasodilatadores pulmonares.

Fármaco	Administración	Mecanismo	Dosis y sistemas de administración	Efectos adversos
Oxido nítrico	Inhalado	Aumento de GMPc que produce relajación fibra lisa muscular	Dosis inicial: 10- 20 ppm, hasta 40 ppm Sistema que suministra en la rama inspiratoria una mezcla gaseosa de NO y N	Metahemoglobinemia HTP de rebote tras retirada
Epoprostenol (Flolan ®)	Inhalado	Análogo de prostaglandinas que produce vasodilatación	Dosis inicial de 50 ng/kg/min a ritmo continuo que puede aumentarse hasta 80 ng/kg/min. Sistema de nebulización ultrasónico. Conectar a la rama inspiratoria	Mareo, dolor de cabeza, hipotensión
Iloprost	Inhalado	Análogo de prostaglandinas que produce vasodilatación	2.5 -5 µg 6-9 veces /día Sistema propio o bien mediante nebulizador ultrasónico en la rama inspiratoria	Hipotensión y dolor de cabeza
Milrinona	Inhalado	Inhibidor de fosfodiesterasa que produce aumento de AMPc	60mg/4ml cada 8 horas Nebulizador ultrasónico	Hipotensión y dolor de cabeza
Sildenafilo	Oral Intravenosa	Aumento de GMPc que produce relajación fibra lisa muscular	Dosis inicial: 5 mg cada 8h Dosis máxima: 80 mg cada 8h Intravenosa es la mitad de dosis de la oral	Hipotensión, dolor de cabeza.
Teprostinil	Oral	Análogo de prostaglandinas que produce vasodilatación	0,25 mg cada 12h Subir cada 4 días 0,25 mg si presenta buena tolerancia.	Mareo, dolor de cabeza, hipotensión
Epoprostenol (Veletri ®)	Intravenosa	Análogo de prostaglandinas que produce vasodilatación. Efecto antiplaquetario	Inicial: 2 ng/kg/minuto, con aumentos de 1 ng/kg/minuto según tolerancia cada 15 – 20'	Dolor de cabeza, hipotensión, flushing, dolor mandibular