HIPERTENSIÓN PULMONAR

Elaborado por:
Grupo de especialistas de Medicina Interna, Neumología y Cardiología
Hospital General de enfermedades

Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia

No. 92

Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADA EN EVIDENCIA (GPC-BE) No. 92 "HIPERTENSIÓN PULMONAR"

INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL

SUBGERENCIA DE PRESTACIONES EN SALUD

COMISIÓN CENTRAL DE ELABORACIÓN GPC-BE

Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia (GPC-BE)
GPC-BE 92 "HIPERTENSIÓN PULMONAR"
Edición 2017; págs. 86
IGSS, Guatemala.

Elaboración revisada por:
Subgerencia de Prestaciones en Salud - IGSS
Providencia No. 13190 de fecha 04 de Diciembre 2017

Revisión, diseño y diagramación:
Comisión Central de Elaboración de
Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia;
Subgerencia de Prestaciones en Salud.

IGSS-Guatemala 2017

Derechos reservados-IGSS-2017

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro, a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.

Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

GERENCIA

Doctor Vidal Heriberto Herrera Herrera
Gerente

Doctor Arturo Ernesto García Aquino
Subgerente de Prestaciones en Salud

AGRADECIMIENTOS

Grupo de desarrollo

Dr. Jorge Orlando Solis Hurtado (Coordinador)
Jefe de Residentes de Medicina Interna
Hospital General de Enfermedades

Dr. Luis Fernando Sandoval García
Residente de Medicina Interna
Hospital General de Enfermedades

Dr. Miguel Fernando Campos Cifuentes
Residente de Medicina Interna
Hospital General de Enfermedades

Revisor:
Msc Dr. Cesar Gerardo López de la Vega
Jefe de Cardiología
Hospital General de Enfermedades

Msc Dr. José Fernando Cifuentes
Neumólogo
Hospital General de Enfermedades

COMISIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN LA EVIDENCIA

Msc. Dr. Edwin Leslie Cambranes Morales
Jefe del Departamento de Medicina Preventiva
Departamento de Medicina Preventiva

Msc. Dr. Jorge David Alvarado Andrade
Coordinador
Comisión Central de Desarrollo de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dr. Edgar Campos Reyes
Médico Supervisor
Comisión Central de Desarrollo de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. Leiser Marco Tulio Mazariegos Contreras
Comisión Central de Desarrollo de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. Dra. Valeria Rodríguez Cárcamo
Comisión de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. Dra. María Eugenia Cabrera Escobar
Comisión de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta Guía, tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.

PRÓLOGO
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL IGSS

¿En qué consiste la Medicina Basada en Evidencia?

Podría resumirse, como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible **-la evidencia-**, para aplicarla a la práctica clínica.

El Nivel de Evidencia Clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud y se aplica a las pruebas o estudios de investigación.
(Tabla No. 1)

Tabla No. 1 Niveles de Evidencia:

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja Calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

*** Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.**

****All or none (Todos o ninguno):** Se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

Los Grados de Recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el Nivel de Evidencia; y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales. (Tabla No. 2)

Tabla No.2 Significado de los Grados de Recomendación

Grado de Recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendable favorable
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
√	Indica un consejo de Buena Práctica clínica sobre el cual el Grupo de Desarrollo acuerda.

Las **GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN LA EVIDENCIA,** son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes, etc.).

En ellas, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos, el **Nivel de Evidencia**[1a] (en números y letras minúsculas, sobre la base de la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) de los resultados de los estudios los cuales sustentan el **Grado de *Recomendación***

1a

A

de buena práctica clínica**,** que se anota en el lado derecho del texto **A** (siempre en letras mayúsculas sobre la base de la misma tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

Las Guías, desarrollan cada temática seleccionada, con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticas farmacológicas y otras.

La **GUÍA DE BOLSILLO** es una parte de la guía, que resume lo más relevante de la entidad con relación a 4 aspectos: 1. La definición de la entidad, 2. Cómo se hace el diagnóstico, 3. Terapéutica y 4. Recomendaciones de buenas prácticas clínicas fundamentales, originadas de la mejor evidencia.

En el formato de Guías de Bolsillo desarrolladas en el IGSS, los diversos temas se editan, imprimen y socializan en un ejemplar de pequeño tamaño, con la idea de tenerlo a mano y revisar los temas incluidos en poco tiempo de lectura, para ayudar en la resolución rápida de los problemas que se presentan durante la práctica diaria.

Las Guías de Práctica Clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las Guías de Práctica Clínica Basada en Evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la propiedad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy es conocido como ***"los elementos esenciales de las buenas guías",*** incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

En el IGSS, el Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica es creado con el propósito de ser una herramienta de ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas. En una Guía de Práctica Clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. **De ahí, la importancia del propio juicio clínico.**

Sin embargo, este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria, como a los del nivel especializado, un referente en su práctica clínica con el que poder compararse.

Para el desarrollo de cada tema se ha contado con el esfuerzo de los profesionales -especialistas y médicos residentes- que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la **Comisión Central Para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica** que pertenece a los proyectos educativos de la **Subgerencia de Prestaciones en Salud**, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y de trabajo, con el fin de plasmar con sencillez y claridad los diversos conceptos, evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares editados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero y alta calidad científica, siendo así mismo aplicable, práctica y de fácil estudio.

El IGSS tiene el alto privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo esta Guía, con el propósito de colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta noble Institución.

Comisión Central para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica, IGSS, Guatemala, 2017

ÍNDICE DE CONTENIDOS

GUÍA DE BOLSILLO

1. INTRODUCCIÓN

2. OBJETIVOS

3. METODOLOGÍA

Definición de preguntas
Estrategia de búsqueda
Población diana
Usuarios

4. CONTENIDO

5. ANEXOS

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FISIOPATOLOGÍA

La circulación pulmonar es un circuito de alto flujo y baja resistencia. Una de las características diferenciales del sistema vascular pulmonar es su respuesta a la hipoxia. La vasoconstricción hipóxica es el mecanismo regulador más importante de la distribución del flujo pulmonar. Los vasos que confieren la resistencia al sistema son las arterias pulmonares musculares, que son pequeños vasos que discurren en el interior de los lóbulos y acompañan a los bronquíolos. Hay distintos factores que, activa o pasivamente, cambian el diámetro de estos vasos, aumentando la resistencia vascular pulmonar. (Navarro J, 2010)

La hipertensión pulmonar es un estado hemodinámico y fisiopatológico heterogéneo que puede observarse en múltiples situaciones clínicas, que se han clasificado en seis grupos diagnósticos **(Tabla 2).**

DEFINICIÓN

La HTP se define como un aumento de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo, evaluada por cateterismo cardíaco derecho (CCD). (Galie N, 2015)

TABLA 1
DEFINICIONES HEMODINÁMICAS

DEFINICIONES HEMODINAMICAS		
Definición	**Características**	**Grupo Clínico**
HTP	PAPm >= 25 mmHg	Todos
HTP precapilar o Hipertensión Arterial Pulmonar	PAPm >= 25 mmHg PAWP <= 15 mmHg	• Hipertensión arterial pulmonar • HTP secundario a enfermedades pulmonares • HTP crónica tromboembólica • HTP multifactorial o de mecanismo incierto
HTP post capilar HTP post capilar aislada HTP post capilar y precapilar combinada	PAPm >= 25 mmHg PAWP <= 15 mmHg DPG < 7 mmHg y/o PVR <= WU DPG >= 7 mmHg y/o PVR >3 WU	• HTP secundario a falla cardiaca izquierda
HTP = hipertensión pulmonar, PAP = presión de arteria pulmonar, PAPm = presión de arteria pulmonar media, PAWP = presión ''wedge'' de arteria pulmonar, DPG = gradiente de presión diastólica (PAP diastólica – PAWP media), WU = Wood units		
FUENTE: ESC/ERS Guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015.		

TABLA 2
CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HTP

CLASIFICACIÓN CLÍNICA INTEGRAL DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (ACTUALIZADO DESDE SIMONNEAU ET AL. 5)
1. Hipertensión arterial pulmonar (grupo 1)
1.1. Idiopática (HAPI)
1.2. Heredable 1.2.1. BMPR2 mutación 1.2.2. otra mutación
1.3. Inducidas por drogas y toxinas
1.4. Asociado a: 1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo 1.4.2. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH 1.4.3. Hipertensión portal 1.4.4. Cardiopatía congénita 1.4.5. Esquistosomiasis
1´. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (PVOD) y / o hemangiomatosis capilar pulmonar
1´.1. Idiopática 1´.2. Heredable 1´.2.1. EIF2AK 4 mutación 1´.2.2. otras mutaciones 1´.3. Drogas, toxinas y radiación inducida 1´.4 Asociado con 1´.4.1 Enfermedad del tejido conectivo 1´.4.2 Infección por VIH
1´´ hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
2. La hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardiaca izquierda (Grupo 2)
2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo 2.2. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo 2.3. Enfermedad valvular 2.4. Obstrucción de entrada / salida del flujo al corazón izquierdo y Cardiomiopatía congénita 2.5. Estenosis venosa pulmonar congénita / adquirida

3.	**Hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares y / o hipoxia (Grupo 3)**
3.1.	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.2.	Enfermedad pulmonar intersticial
3.3.	Otras enfermedades pulmonares con patrón restrictivo y obstructivo mixto
3.4.	Trastornos respiratorios del sueño
3.5.	Trastornos de hipoventilación alveolar
3.6.	Exposición crónica a gran altitud
3.7.	Enfermedades pulmonares del desarrollo
4.	**La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de las arterias pulmonares (Grupo 4)**
4.1.	La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
4.2.	Otras obstrucciones arteriales pulmonares
4.2.1.	Angiosarcoma
4.2.2.	Otros tumores intravasculares
4.2.3.	Arteritis
4.2.4.	Estenosis congénita de las arterias pulmonares
4.2.5.	Parásitos (hidatidosis)
5.	**Hipertensión pulmonar por mecanismos poco claros y / o multifactoriales (Grupo 5)**
5.1.	Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía.
5.2.	Trastornos sistémicos, sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis
5.3.	Trastornos metabólicos, enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos de la tiroides.
5.4.	Otros: tumor pulmonar microangiopatía trombótica, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica (con / sin diálisis), hipertensión pulmonar segmentaria

BMPR2 = *del inglés* HUESO RECEPTOR DE LA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA, tipo 2. EIF2AK4 = *del inglés* EUCARIÒTICA FACTOR DE INICIACIÒN 2 ALFA QUINASA 4; VIH = Virus de la inmunodeficiencia humana

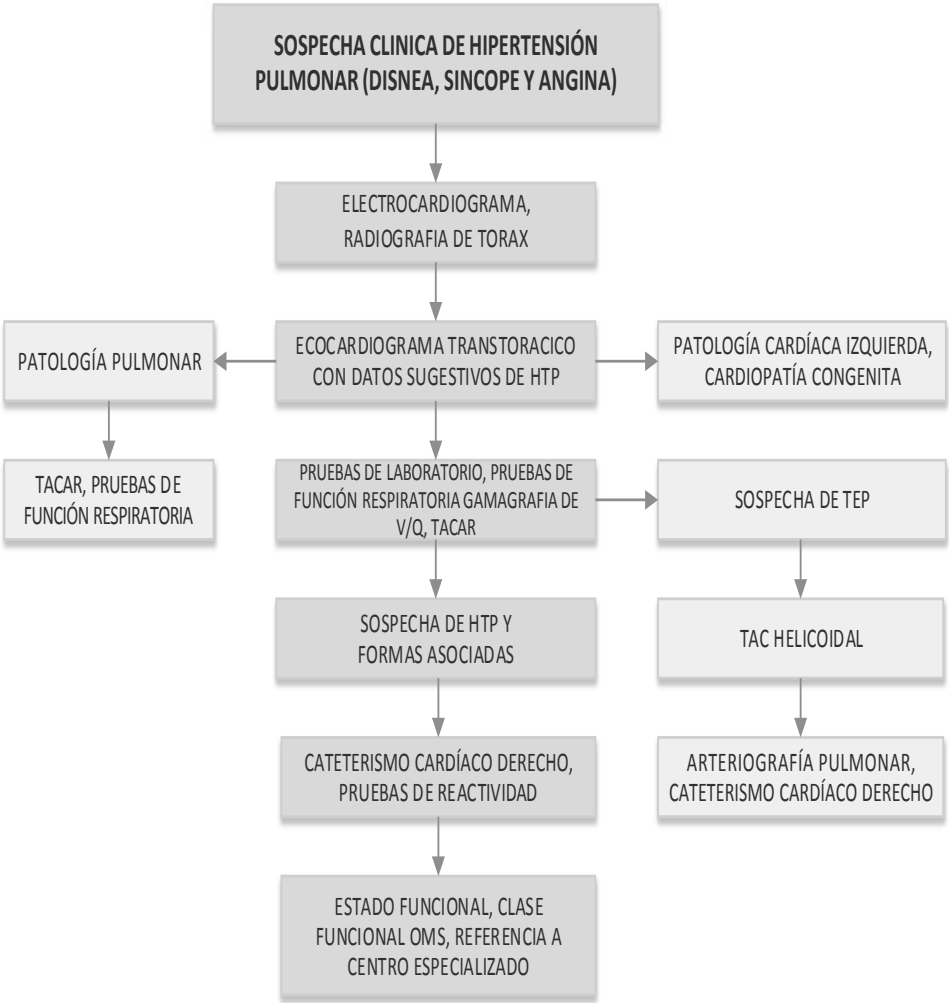
FUENTE: ESC/ERS Guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la HTP requiere una sospecha clínica basada en los síntomas, el examen físico y revisión de un conjunto completo de investigaciones para confirmar que se cumplen los criterios hemodinámicos, describir la etiología y la gravedad funcional. Esto es particularmente importante para la identificación de pacientes que pueden tener más de una causa de la HTP **(Tabla 2).** (Galie N, 2015)

ESTRATEGIA DIAGNOSTICA	
• El ecocardiograma es recomendado como primera línea no invasiva en sospecha de HTP.	A
• V/Q se recomienda en HTP sin causa aparente para excluir CTEPH	A
• Angiotomografía de la arteria pulmonar es recomendada en pacientes con CTEPH.	A
• Rutinariamente se deberá solicitar química sanguínea, hematología, pruebas inmunológicas, VIH, pruebas de función tiroidea.	A
• USG abdominal para excluir hipertensión portal.	A
• Pruebas de función pulmonar con DLCO se recomiendan en el abordaje iniciar de HTP.	A
• CT de alta resolución se deberá considerar en todos los pacientes con HTP.	C
• Angiografía pulmonar como parte del abordaje diagnóstico de CTEPH.	C
• No se recomienda biopsia pulmonar.	D

ALGORITMO DIAGNÓSTICO



TRATAMIENTO

- **Hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo 1)**

El enfoque inicial incluye medidas generales tales como actividad física y rehabilitación supervisada, el embarazo, control de la natalidad y la terapia hormonal después de la menopausia, cirugía electiva, la prevención de la infección, el apoyo psicosocial, la adherencia a los tratamientos, el asesoramiento genético y viajes), la terapia de apoyo (anticoagulantes orales, diuréticos, O2, digoxina).

La terapia para los pacientes con HAP ha evolucionado progresivamente en la última década, el aumento en complejidad y en pruebas de diagnóstico. El proceso de tratamiento de los pacientes con HAP no puede considerarse como una mera prescripción de fármacos, se caracteriza por una evaluación inicial de la severidad del paciente posterior a la respuesta al tratamiento. La estrategia de tratamiento actual para los pacientes con HTP se puede dividir en tres etapas principales:

1. El enfoque inicial incluye medidas generales (actividad física y rehabilitación supervisada, el embarazo, control de la natalidad y la terapia hormonal después de la menopausia, cirugía electiva, la prevención de la infección, el apoyo psicosocial, la adherencia a los tratamientos, el asesoramiento genético y viajes), la terapia de apoyo (anticoagulantes orales, diuréticos, O2, digoxina), la derivación a los centros de expertos y pruebas de reactividad vascular aguda para la indicación de la terapia con bloqueadores de canales de calcio.

2. El segundo paso incluye la terapia inicial con bloqueadores de canales de calcio en dosis altas en pacientes con vaso reactividad o fármacos aprobados para la HTP en pacientes no vaso reactividad de acuerdo con el pronóstico de riesgo del paciente y el grado de recomendación y nivel de evidencia para cada uno compuesto individual o combinación de compuestos.

3. La tercera parte está relacionada con la respuesta a la estrategia de tratamiento inicial; en el caso de una respuesta inadecuada, se propuso el papel de combinaciones de medicamentos aprobados y el trasplante de pulmón. (Galie N, 2015)

Medidas Generales

- Los pacientes con HAP necesitan un consejo juicioso acerca de las actividades generales de la vida diaria y tienen que adaptarse a la incertidumbre asociada a una enfermedad crónica grave, con riesgo vital. El diagnóstico suele comportar un cierto grado de aislamiento social. Recomendar a los pacientes y sus familiares que se incorporen a grupos de apoyo a los pacientes puede tener efectos positivos en su capacidad de afrontar la enfermedad, su confianza y sus perspectivas a futuro. (Galie N, 2015)
- Es recomendado mantener adecuada hidratación.

Actividad física y rehabilitación supervisada.

- Debe recomendarse a los pacientes que mantengan la actividad física dentro de los límites impuestos por los síntomas. Una dificultad respiratoria leve es aceptable, pero los pacientes deben evitar un ejercicio que cause dificultad respiratoria intensa, mareo o dolor torácico con el esfuerzo. Así pues, deben evitar una actividad física excesiva que comporte síntomas molestos, pero si están en mala condición física, pueden realizar una rehabilitación de ejercicio supervisada. Cada vez es más la evidencia de que en los pacientes con una HTP avanzada se produce una pérdida de masa muscular periférica que debe corregirse mediante un programa de rehabilitación específico. (Galie N, 2015)

Embarazo y control de natalidad

- El embarazo se asocia a una mortalidad de un 30-50% de los pacientes con HTP; por consiguiente, la HTP contraindica el embarazo. Los métodos anti- conceptivos de barrera son seguros para la paciente, pero tienen un efecto impredecible. Los preparados que contienen solamente progesteronas, como acetato de medroxiprogesterona o etonogestrel, son métodos de anticoncepción eficaces y evitan los posibles problemas de los estrógenos que se encuentran en las minipíldoras anticonceptivas de la generación anterior. Es preciso recordar que el bosentán, un antagonista de los receptores de endotelina (ARE), puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales. La espiral de levonorgestrel

también es eficaz. También puede utilizarse una combinación de dos métodos. Se debe informar a la paciente que se queda embarazada del alto riesgo que comporta el embarazo y debe comentarse con la paciente la posibilidad de interrumpirlo. Las pacientes que optan por continuar con el embarazo deben ser tratadas con las medicaciones dirigidas a la enfermedad, un parto electivo planificado y una colaboración estrecha y efectiva entre el equipo de obstetricia y el de HTP. (Galie N, 2015)

Apoyo psicosocial

- Muchos pacientes con HTP sufren ansiedad y depresión que causan un deterioro de la calidad de vida. Se debe enviar al paciente sin demora a un psiquiatra o psicólogo cuando sea apropiado. Los grupos de apoyo de pacientes pueden desempeñar también un papel importante en este campo y debe recomendarse a los pacientes que se incorporen a ellos. (Galie N, 2015)

Prevención de infecciones

- Los pacientes con HTP son especialmente susceptibles a la neumonía, que es la causa de la muerte en un 7% de los casos. Aunque no hay ensayos controlados al respecto, se recomienda la vacunación contra la gripe y contra neumococo. (Galie N, 2015)

Cirugía electiva

- Se prevé un aumento del riesgo de la cirugía electiva en los pacientes con HTP. No está claro cuál es la forma de anestesia preferible, pero probablemente la anestesia

epidural se tolera mejor que la general. Los pacientes mantenidos generalmente con tratamiento oral pueden necesitar un paso temporal a un tratamiento intravenoso o nebulizado hasta que sean capaces de deglutir y absorber los fármacos tomados por vía oral. (Galie N, 2015)

- Es recomendado el monitoreo post operatorio en unidades de cuidado crítico, debido a alto riesgo de falla cardíaca aguda.

Concentración de hemoglobina

- Los pacientes con HAP son muy sensibles a la reducción de las concentraciones de hemoglobina. Debe corregirse cualquier tipo de anemia, incluso la de grado leve. Por otro lado, sobre todo los pacientes con una hipoxemia de larga evolución como los que presentan cortocircuitos derecha-izquierda, tienden a eritrocitosis con valores de hematocrito elevados. En estas circunstancias, las flebotomías solo están indicadas si el hematocrito es superior al 65% y hay síntomas de hiperviscosidad. (Galiè N, 2010)

Fármacos concomitantes

- En la actualidad hay tres clases de fármacos autorizados para la HAP (Antagonistas de Receptor de Endotelina (ARE), inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y prostanoides) y se debe tener precaución para evitar las interacciones farmacológicas entre ellos y con cualquier otro fármaco que se esté empleando. Aunque pareciera que los corticoides no tuvieron relación con la HAP en un estudio de casos y controles, su uso puede reducir en

mayor medida la filtración glomerular en los pacientes con bajo gasto cardiaco y azoemia prerrenal. Los anorexígenos que se han relacionado con la aparición de HAP ya no se comercializan. (Galiè N, 2010)

TRATAMIENTO DE SOPORTE	
• Se recomienda el uso de diuréticos en pacientes con HAP con signos de falla cardiaca derecha o signos de hipervolemia.	A
• Uso a largo plazo de oxígeno es recomendado con PaO2 < 60 mmHg	A
• Se deberá considerar anticoagulación oral en pacientes con IPAH, HTPAH y HAP secundaria a uso de anorexígenos.	C
• Corregir anemia y estatus de hierro.	C
• No se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptor de angiotensina II, beta bloqueadores ni ivabridina, a menos que sean indicados por otra comorbilidad.	D

FUENTE: ESC/ERS Guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015. Modificado IGSS 2016

BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO (CCB)

- Esta ampliamente descrito que solamente un pequeño número de pacientes con IPAH que responden al test de vasodilatación por medio de cateterismo derecho responden bien a los CCB. Están estudiados nifedipina, distiazem y amlodipina, con especial atención a los primeros dos. La elección depende de la frecuencia cardiaca basal. Bradicardia relativa nifedipina y amlodipina, taquicardia relativa favorece diltiazem. (Galie N, 2015)

RECOMENDACIONES DE CCB	
• Altas dosis de CCB en pacientes con IPAH, HTPAH e hipertensión arterial pulmonar inducida por drogas (DPAH), quienes hayan resultado positivo al test de vaso reactividad.	A
• Es recomendado seguimiento cada 3-4 meses (incluyendo CCD) luego de inicio de terapia.	A
• Continuar altas dosis de CCB es recomendado en pacientes con IPAH, HTPAH y DPAH en clase funcional de la OMS I o II con mejoría del estado hemodinámico.	A
• Se recomienda la iniciación de terapia específica en pacientes con clase funcional de la OMS III y IV, o aquellos sin marcada mejoría hemodinámica luego de altas dosis de CCB.	A
• Los CCB no se recomiendan en quienes con teste de vaso reactividad negativo, a menos que sea indicado por otros diagnósticos.	D

En los pacientes con vasorreactividad negativa se recomienda los siguientes medicamentos. (Galie N, 2015

Inhibidores de fosfodiesterasa 5 (PDE-5i) y Estimuladores de guanilato ciclasa (sGC)

La inhibición de guanosina cíclica monofosfato (cGMP degrada la enzima fosfodiesterasa tipo 5, que resulta en vasodilatación mediada por la vía óxido nítrico/cGMP. A nivel pulmonar se encuentra esta enzima, por lo cual se comenzó a estudiar este tratamiento, además con el beneficio de poseer actividad anti proliferativa. Los tres medicamentos aprobados para la disfunción eréctil – sildenafil, taladafil y vardenafil – causan vasodilatación pulmonar significativa, con sus máximos efectos observados luego de 30, 75-90 y 40-45 minutos respectivamente.

- Sildenafil
  Activo oralmente, actividad inhibitoria potente. Ha demostrado mejoría luego de 12 semanas en la prueba de marcha de 6 minutos y en tiempo al deterior clínico. La dosis aprobada es de 20 mg t.i.d.
- Taladafil
  Dosificación una vez al día, ha mejorado la capacidad al ejercicio, síntomas, hemodinamia y tiempo al deterior clínico.
- Vardenafil
  Dosificación b.i.d. ha mejorado la capacidad al ejercicio, síntomas, hemodinamia y tiempo al deterior clínico.

- Riociguat
  Al contrario de los previos que disminuyen la degradación, los estimuladores de sGC aumentan la producción de cGMP. A dosis de 2.5mg t.i.d. ha demostrado resultados favorables en la capacidad de ejercicio, hemodinamia, clase funcional, y el tiempo al deterior clínico. No se recomienda la combinación con otro PDE 5i por su capacidad hipotensora (Galie N, 2015)

Antagonistas de los receptores de la endotelina

La activación del sistema de la endotelina se ha demostrado en plasma y tejido pulmonar de los pacientes con HTP. Aunque no está claro si los aumentos de la endotelina-1 en los niveles plasmáticos son una causa o una consecuencia de HTP, el apoyo de estos datos tiene un papel destacado para el sistema de endotelina en la patogénesis de HTP. (Galie N, 2015)

- Ambrisentan
  Se une preferentemente con el tipo de receptor de endotelina tipo A. Se ha evaluado en un estudio piloto y en dos estudios grandes ha demostrado su eficacia de los síntomas, la capacidad de ejercicio y la hemodinamia. La incidencia de las pruebas de función hepática anormal oscila desde 0,8 hasta 3. (Galie N, 2015)

- Bosentan
  Antagonista de los receptores de endotelina tanto de receptores tipo A y B es la primera molécula de ficción de su clase en ser sintetizado. Se ha evaluado en HTP (idiopática), que en seis estudios mostraron una mejoría

en la capacidad de ejercicio, FC, hemodinamia, ecocardiográfia y aminotransferasas. Provoca una incidencia en la alteración de las pruebas hepáticas en un 10%, por estas razones, las pruebas de función hepática debe realizarse mensualmente. (Galie N, 2015)

- Macitentan
  Tiene una doble efectividad ha sido evaluada en un estudio controlado aleatorizado en eventos con HTP 742 pacientes fueron tratados con 3 mg y 10 mg macitentan y placebo en comparación con el placebo durante un promedio de 100 semanas. El punto final primario fue el tiempo desde el inicio del tratamiento a la primera ocurrencia de un criterio de valoración combinado de muerte, septostomia del atrio, el trasplante de pulmón, de iniciar el tratamiento con la administración i.v. o prostanoides subcutáneos o empeoramiento de la HTP. Macitentan significativamente redujo este criterio de valoración combinado de morbilidad y mortalidad entre los pacientes con HTP y también el aumento de la capacidad de ejercicio. Beneficios se muestran tanto para los pacientes que no habían recibido tratamiento previamente y para los que recibieron terapia adicional para la HTP.
  Si bien no se mostró ninguna toxicidad en el hígado, se observó una reducción de la hemoglobina en la sangre ≤8 g / dl en el 4,3% de los pacientes que recibieron 10 mg de macitentan. (Galie N, 2015)

Análogos de la prostaciclina y agonistas del receptor de prostaciclina

La prostaciclina es producida principalmente por las células endoteliales y produce un potente efecto de vasodilatación

de todos los lechos vasculares. Este compuesto es el inhibidor endógeno más potente de la agregación plaquetaria y también parece tener tanto efecto citoprotector y antiproliferativa.

La desregulación de las vías metabólicas de la prostaciclina se ha demostrado en pacientes con HTP según la evaluación de una reducción de la expresión de prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares y de excreción urinaria de metabolitos de prostaciclina El uso clínico de prostaciclinas en pacientes con HTP se ha extendido por la síntesis análogos estables de los que poseen diferentes propiedades farmacocinéticas , pero que comparten efectos farmacodinámicos cualitativamente similares. (Galie N, 2015)

- Beraprost
  Es el primer fármaco químicamente estable y análogo de la prostaciclina activo por vía oral. Han demostrado una mejora en la capacidad de ejercicio que persiste hasta 3-6 meses. No hubo mejoría hemodinámica o beneficio a largo plazo. Los eventos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza, dolor en la mandíbula y diarrea. (Galie N, 2015)

- Iloprost
  Análogo de la prostaciclina químicamente estable, disponible para administración endovenosa e inhalada. Ha sido evaluada en dosis de inhalación repetitiva diaria (seis a nueve veces, 2.5-5 microgramos / inhalación, en promedio 30 microgramos / día) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y enfermedad tromboembólica crónica. Ha demostrado mejoría en la capacidad de ejercicio y en sintomatología. (Galie N, 2015)

- Epoprostenol
  (Prostaciclina sintética) una vida media corta (3-5 minutos) y es estable a temperatura ambiente durante sólo 8 horas; que requiere refrigeración y administración continua por medio de una bomba de infusión. Mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y la hemodinamia en ambas condiciones clínicas y es el único tratamiento demostrado para reducir la mortalidad en la HAPI en un único ECA estudiado. El metaanálisis para mortalidad total demuestra una reducción de la mortalidad de aproximadamente 70%. La dosis óptima varía entre los pacientes, que van en la mayoría entre 20 y 40 ng / kg / min. Eventos adversos relacionados con el sistema de administración incluyen el mal funcionamiento de la bomba, la infección del sitio local, obstrucción del catéter y sepsis. (Galie N, 2015)

- Treprostinil
  Es un análogo de bencidina tricíclico de epoprostenol, con suficiente estabilidad química para ser administrada a temperatura ambiente. La administración subcutánea de treprostinil se puede lograr mediante una bomba de micro-infusión y un catéter subcutáneo pequeño. Los efectos en la HTP se evaluaron en un ECA y mostraron mejoras en la capacidad de ejercicio, la hemodinámia y síntomas. (Galie N, 2015)

- Selexipag
  Es una prostaciclina agonista selectivo del receptor de IP disponible por vía oral. Aunque selexipag y su metabolito tienen modos de acción similares a los de la prostaciclina endógena (agonismo del receptor IP). (Galie N, 2015)

TERAPIA COMBINADA						
Tratamiento	Nivel de recomendación y evidencia					
	OMS clase funcional II		OMS clase funcional III		OMS clase funcional IV	
Ambrisentan + tadafil	I	B	I	B	IIb	C
Otro ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Bosentan + sildenafil + epoprostenol i.v.	-	-	IIa	C	IIa	C
Bosentan + epoprostenol i.v.	-	-	IIa	C	IIa	C
Otro ERA o PDE-5i + treprostinil s.c.			IIb	C	IIb	C
Otro ERA o PDE-5i + otro prostaciclina i.v.			IIb	C	IIb	C

Trasplante

La existencia de terapia dirigida específica para HAP severa ha reducido los traslados a unidades de trasplante. La evolución a largo plazo sigue siendo incierta, y el trasplante debe seguir siendo una opción clara cuando la terapia médica falle y persiste en clase funcional III o IV. (Keogh A, 2009)

La sobrevida a los 5 años luego del trasplante es del 45-50%, con evidencia de buena calidad de vida. Nueva evidencia indica que la sobrevida ha aumentado a 52-75% a los 5 años y 45-66% a los 10 años. (Galie N, 2015)

El trasplante no está disponible en nuestro país, por lo cual no es una alternativa al momento de la realización de esta guía.

El tratamiento para el resto de grupos de HTP es tratar la causa desencadenante, para la cual existen diferentes guías específicas para cada patología.

RECOMENDACIONES

- Considerar la posibilidad de HTP en todos los pacientes que se presenten con angina, sincope y/o disnea, en especial si se tiene antecedente de enfermedad veno-oclusiva pulmonar, esclerosis sistémica, y/o antecedente familiar de HTP.

- La ecocardiografía como herramienta no invasiva de primera línea diagnóstica en pacientes con sospecha clínica de HTP.

- Realizar estudios de imágenes en centros altamente especializados para aumentar certeza diagnóstica.

- Se recomienda el CCD para diagnóstico definitivo de HAP.

- Se recomienda el tratamiento óptimo de enfermedad subyacente en HTP secundaria.

Se recomienda manejo multidisciplinario de cada paciente luego de realizar diagnóstico, para dirigir el estudio etiológico.

1. INTRODUCCIÓN

La redacción de esta guía se ha basado en un enfoque multidisciplinario, teniendo en cuenta la variada etiología de HTP.

La HTP es una condición compleja y su pronóstico a largo plazo depende de su etiología y en gran medida de la clase funcional.

En general se caracteriza por fibrosis progresiva y cambios proliferativos en las arterias pulmonares que conducen al incremento gradual de resistencia vascular pulmonar, y esto puede condicionar insuficiencia ventricular derecha y/o muerte prematura.

La prevalencia exacta es incierta, dada sus diversas causas, teniendo subgrupos definidos, como por ejemplo en el subgrupo de HTP primaria a nivel mundial se estima que es de 30-50 casos por millón de la población adulta.

Se ha observado que algunos factores que contribuyen a una peor evolución son el diagnóstico de HTP hereditaria, hombre mayor de 60 años y clase funcional IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El abordaje diagnóstico se debe iniciar al tener una alta sospecha clínica, en aquel grupo de pacientes que cursan con disnea, síncope y angina, con el fin de implementar rápidamente los estudios adecuados y un oportuno tratamiento.

Se ha demostrado que determinados tratamientos farmacológicos específicos (prostanoides, antagonistas de los receptores de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5) son eficaces en este grupo y pueden administrarse también de manera combinada. Existe un algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para estos pacientes. (Galiè N, 2010)

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Proporcionar las bases epidemiológicas, definiciones, abordaje diagnóstico, tratamiento y seguimiento para el manejo de pacientes con HTP.

OBETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir la epidemiología internacional y regional sobre HTP.
- Definir HTP y las complicaciones asociadas.
- Especificar el algoritmo diagnóstico y terapéutico para HTP.

3. METODOLOGÍA:

Definición de preguntas:

¿Cómo se define HTP?
¿Cuál es la epidemiología de la HTP a nivel mundial?
¿Cuál es la fisiopatología de HTP?
¿Cuál es la clasificación de HTP utilizada actualmente?
¿Cuál es el estadificación de HTP utilizado actualmente?
¿Cuál es el abordaje diagnóstico para HTP?
¿Qué diagnósticos diferenciales se deben tomar en cuenta en pacientes con sospecha de HTP?
¿Cuál es el tratamiento según niveles de evidencia y grados de recomendación que debe recibir un paciente con HTP?
¿Qué medidas profilácticas secundarias en situaciones especiales se deben considerar en el paciente con HTP?

Estrategias de Búsqueda:

Se procedió a una extensa búsqueda en páginas y sitios de internet como Google Académico, guías de práctica clínica internacionales tanto en inglés como en español. Además de revisar bases y bibliotecas virtuales, como PubMed, Envase Hinari, Cochrane, NGE, NeLH, BJM, revistas internacionales como ESC/ESH, NEJM, Circulation, JAMA entre otros.

Todos los artículos y revistas se obtuvieron en forma de PDF y se revisaron en base a los criterios de métodos AGREE, conforme a lo cual se escogieron como referencias para el presente trabajo los documentos con mejor recomendación.

Población Diana:
Afiliados al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social – IGSS, los cuales incluyen: trabajadores activos, beneficiarios y esposas, jubilados por el IGSS o el estado; incluyendo a los pacientes adultos que consultan por seguimiento de enfermedades crónicas no trasmisibles a cualquiera de las unidades del instituto.

Usuarios de la Guía:
Personal técnico paramédico, médicos generales, médicos residentes y médicos de cualquier especialidad que brindan atención a los pacientes afiliados al IGSS.

Fechas de elaboración, revisión y año de publicación de esta guía:

Elaboración año 2016
Publicación año 2017

4. CONTENIDO

FISIOPATOLOGÍA

La circulación pulmonar es un circuito de alto flujo y baja resistencia. Una de las características diferenciales del sistema vascular pulmonar es su respuesta a la hipoxia. La vasoconstricción hipóxica es el mecanismo regulador más importante de la distribución del flujo pulmonar. Los vasos que confieren la resistencia al sistema son las arterias pulmonares musculares, que son pequeños vasos que discurren en el interior de los lóbulos y acompañan a los bronquíolos. Hay distintos factores que, activa o pasivamente, cambian el diámetro de estos vasos, aumentando la resistencia vascular pulmonar. (Navarro J, 2010)

La hipertensión pulmonar es un estado hemodinámico y fisiopatológico heterogéneo que puede observarse en múltiples situaciones clínicas, que se han clasificado en seis grupos diagnósticos **(Tabla 2).** A pesar de que las elevaciones de la presión pulmonar pueden ser similares en los diferentes grupos clínicos, los mecanismos subyacentes, los enfoques diagnósticos y las repercusiones pronosticas y terapéuticas son completamente diferentes. Comprende formas idiopáticas y familiares, así como las formas asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo, cardiopatías congénitas con cortocircuito sistémico-pulmonar, hipertensión portal e infección por el VIH. (Galiè N, 2010)

La fisiopatología se produce por disfunción endotelial que conduce a un desequilibrio de agentes vasoactivos (endotelina-1, óxido nítrico, prostaciclina, etc.), con

predominio de la vasoconstricción. La vasoconstricción crónica genera cambios morfológicos en la pared de las arterias pulmonares, con remodelado de la pared vascular. La lesión característica del remodelado de los vasos pulmonares es la hipertrofia de las células musculares lisas de la capa media. Este remodelado, finalmente termina con un aumento de la presión en la arteria pulmonar. (Navarro J, 2010)

En los pacientes con hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda o enfermedades pulmonares, el tratamiento se centra en el trastorno subyacente, y no se ha demostrado de manera convincente que las medicaciones autorizadas para la hipertensión arterial pulmonar primaria sean eficaces. En los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, el tratamiento de elección es la endarterectomía pulmonar, y puede considerarse el uso de fármacos específicos para la hipertensión arterial pulmonar en los casos inoperables o tras una intervención quirúrgica subóptima. (Galiè N, 2010)

DEFINICIÓN

La HTP se define como un aumento de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo, evaluada por cateterismo cardíaco derecho (CCD). (Galie N, 2015)

La evidencia ha demostrado que la PAPm normal en reposo es de 14 + 3 mmHg con un límite superior normal de aproximadamente 20 mmHg. La importancia clínica de una PAPm entre 21 y 24 mmHg no está claro. Los pacientes que presentan una presión arterial pulmonar (PAP) en este rango se deben seguir cuidadosamente cuando están en riesgo de

desarrollar HTP (por ejemplo: pacientes con enfermedades del tejido conectivo [ETC] o los familiares de los pacientes con HTP heredable). (Galie N, 2015)

Debido a la falta de datos confiables con valores predictivos que definan los niveles de cambios inducidos por el ejercicio en PAPm o de resistencia vascular pulmonar (RVP), el término *"Hipertensión pulmonar en ejercicio"* no debe usarse.

El término hipertensión arterial pulmonar (HAP) describe un grupo de pacientes con características hemodinámicas como la presencia de hipertensión precapilar, definido por una presión de enclavamiento pulmonar arterial (PAWP) ≤15mmHg y una resistencia vascular pulmonar >3 unidades de Wood, en ausencia de otras causas de hipertensión pulmonar precapilar (como por ejemplo debida a enfermedades pulmonares, ETC u otras enfermedades raras).

De acuerdo con diversas combinaciones de presión arterial pulmonar (PAP), PAWP, gasto cardíaco (GC), gradiente de presión diastólica (GPD) y resistencia vascular pulmonar, evaluado en condiciones clínicas estables, se han descrito diferentes definiciones hemodinámicas para la enfermedad, las cuales se grafican en la **(Tabla 1)** con su correspondiente clasificación clínica en la **(Tabla 2).** (Galie N, 2015)

TABLA 1
DEFINICIONES HEMODINÁMICAS

DEFINICIONES HEMODINÁMICAS		
Definición	**Características**	**Grupo Clínico**
HTP	PAPm >= 25 mmHg	Todos
HTP precapilar o Hipertensión Arterial Pulmonar	PAPm >= 25 mmHg PAWP <= 15 mmHg	• Hipertensión arterial pulmonar • HTP secundario a enfermedades pulmonares • HTP crónica tromboembólica • HTP multifactorial o de mecanismo incierto
HTP post capilar	PAPm >= 25 mmHg PAWP <= 15 mmHg	
HTP post capilar aislada	DPG < 7 mmHg y/o PVR <= WU	• HTP secundario a falla cardíaca izquierda
HTP post capilar y precapilar combinada	DPG >= 7 mmHg y/o PVR >3 WU	

HTP = hipertensión pulmonar, PAP = presión de arteria pulmonar, PAPm = presión de arteria pulmonar media, PAWP = presión ´´wedge´´ de arteria pulmonar, DPG = gradiente de presión diastólica (PAP diastólica – PAWP media), WU = Wood units

FUENTE: ESC/ERS Guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015.

TABLA 2
CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HTP

CLASIFICACIÓN CLÍNICA INTEGRAL DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (ACTUALIZADO DESDE SIMONNEAU ET AL. 5)
1. Hipertensión arterial pulmonar (grupo 1)
1.1. Idiopática (HAPI)
1.2. Heredable 1.2.1. BMPR2 mutación 1.2.2. otra mutación
1.3. Inducidas por drogas y toxinas
1.4. Asociado a: 1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo 1.4.2. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH 1.4.3. Hipertensión portal 1.4.4. Cardiopatía congénita 1.4.5. Esquistosomiasis
1´. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (PVOD) y / o hemangiomatosis capilar pulmonar
1´.1. Idiopática 1´.2. Heredable 1´.2.1. EIF2AK 4 mutación 1´.2.2. otras mutaciones 1´.3. Drogas, toxinas y radiación inducida 1´.4 Asociado con 1´.4.1 Enfermedad del tejido conectivo 1´.4.2 Infección por VIH
1´´ hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
2. La hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda (Grupo 2)
2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo 2.2. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo 2.3. Enfermedad valvular 2.4. Obstrucción de entrada / salida del flujo al corazón izquierdo y Cardiomiopatía congénita 2.5. Estenosis venosa pulmonar congénita / adquirida

3.	**Hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares y / o hipoxia (Grupo 3)**
3.1.	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.2.	Enfermedad pulmonar intersticial
3.3.	Otras enfermedades pulmonares con patrón restrictivo y obstructivo mixto
3.4.	Trastornos respiratorios del sueño
3.5.	Trastornos de hipoventilación alveolar
3.6.	Exposición crónica a gran altitud
3.7.	Enfermedades pulmonares del desarrollo
4.	**La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de las arterias pulmonares (Grupo 4)**
4.1.	La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
4.2.	Otras obstrucciones arteriales pulmonares
4.2.1.	Angiosarcoma
4.2.2.	Otros tumores intravasculares
4.2.3.	Arteritis
4.2.4.	Estenosis congénita de las arterias pulmonares
4.2.5.	Parásitos (hidatidosis)
5.	**Hipertensión pulmonar por mecanismos poco claros y / o multifactoriales (Grupo 5)**
5.1.	Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía.
5.2.	Trastornos sistémicos, sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis
5.3.	Trastornos metabólicos, enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos de la tiroides.
5.4.	Otros: tumor pulmonar microangiopatía trombótica, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica (con / sin diálisis), hipertensión pulmonar segmentaria

BMPR2 = *del inglés* HUESO RECEPTOR DE LA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA, tipo 2. EIF2AK4 = *del inglés* EUCARIÓTICA FACTOR DE INICIACIÓN 2 ALFA QUINASA 4; VIH = Virus de la inmunodeficiencia humana

FUENTE: ESC/ERS Guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que en Guatemala hay aproximadamente 800 pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar (datos no confirmados), sin embargo no se incluyen pacientes con todos los subtipos como expresado en la **tabla 2.**

La HTP, dada sus múltiples causas, no existen registros que logren integrar la prevalencia total, solo se reportan por individual de cada subgrupo. Aunque la HTP es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia estimada de 15-50 casos por millón, la prevalencia de HAP en ciertos grupos de riesgo es sustancialmente mayor. Por ejemplo, en pacientes infectados por VIH la prevalencia es del 0,5%, en pacientes con esclerosis sistémica se han reportado el 7-12%, y en pacientes con enfermedad de células falciformes la prevalencia es de alrededor de 2 a 3,75%.

HTP idiopática (HAPI) tiene una incidencia anual de 1-2 casos por millón de personas en los EE.UU. y en Europa es 2-4 veces más común en mujeres que en hombres. La edad media al diagnóstico es de alrededor de 45 años, a pesar del inicio de los síntomas puede ocurrir a cualquier edad.

Debido a la naturaleza inespecífica de los síntomas, la HTP es generalmente diagnosticada cuando los pacientes han alcanzado una etapa avanzada de la enfermedad (OMS Clase Funcional III y IV). (PAH, 2013)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la HTP requiere una sospecha clínica basada en los síntomas, el examen físico y revisión de un conjunto completo de investigaciones para confirmar que se cumplen los criterios hemodinámicos, describir la etiología y la gravedad funcional. Esto es particularmente importante para la identificación de pacientes que pueden tener más de una causa de la HTP **(Tabla 2).** (Galie N, 2015)

- HISTORIA CLÍNICA

  La presentación clínica no suele ser especifica los síntomas van a depender de la progresión de la disfunción del ventrículo derecho.

  Los síntomas iniciales suelen ser inducida por el esfuerzo. Ellos incluyen dificultad para respirar, fatiga, debilidad, angina y síncope. Con menos frecuencia los pacientes presentan tos seca y náusea inducida por el ejercicio y vómitos.

  La presentación de la HTP puede modificarse por las enfermedades que causan o están asociados con HTP, así como otras enfermedades concurrentes. Estos incluyen la hemoptisis que exponen los rotura de arterias bronquiales hipertrofiados, así como los síntomas atribuibles a la dilatación arterial pulmonar como ronquera causada por la compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo, sibilancias causadas por la compresión de las vías respiratorias grandes y la angina de pecho debido a

la isquemia miocárdica causada por la compresión de la arteria coronaria izquierda. La dilatación significativa de la arteria pulmonar puede dar lugar a su ruptura o disección, lo que lleva a los signos y síntomas de taponamiento cardíaco. (Galie N, 2015)

- EXAMEN FÍSICO

Las características clínicas de HTP no suelen ser específicas y parámetros clínicos, de imagen y la hemodinámia de la evaluación clínica sigue siendo una parte fundamental del diagnóstico de los pacientes con HTP, ya que proporciona información valiosa para determinar la gravedad de la enfermedad, mejora, deterioro o estabilidad.

Partes elementales de la historia, teniendo entre las visitas de seguimiento incluyen cambios en la capacidad de ejercicio, episodios de dolor en el pecho, arritmia, hemoptisis, síncope y cambios en los medicamentos, así como la adherencia a los medicamentos prescritos.
El examen físico proporciona información sobre la presencia o ausencia de cianosis periférica o central, venas yugulares agrandadas, edema, ascitis y derrames pleurales y sobre la frecuencia cardiaca, el ritmo y la presión arterial.

La clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS-FC), sigue siendo uno de los más potentes predictores de supervivencia, no sólo en el diagnóstico, sino también durante el seguimiento. Un deterioro en la clase funcional es uno de los indicadores más alarmantes de la progresión de la enfermedad, que deben dar lugar a más estudios de diagnóstico para identificar las causas de deterioro clínico. Como la función del VD es un factor determinante de la capacidad de ejercicio. Un aumento en los PAP no necesariamente refleja progresión de la enfermedad y una disminución de los PAP no necesariamente indica mejoría. (Galie N, 2015)

- ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

  Cuando se encuentran cambios electrocardiográficos generalmente nos encontramos con HTP severa, pero el ECG puede ser normal en estadíos tempranos. Están descritas las ondas P pulmonale (más de 2.5 mV de voltaje), desviación de eje de QRS (más de 120 grados) a la derecha, hipertrofia ventricular derecha, dilatación ventricular derecha, bloqueo de rama derecha, prolongación de QTc. El cambio más sensible corresponde a dilatación ventricular derecha, seguido por hipertrofia ventricular derecha. Prolongación del QRS y del QTc sugieren enfermedad severa.

  Podemos encontrar arritmias supraventriculares en etapas avanzadas, en especial flutter auricular, o también fibrilación auricular, con incidencia acumulada de 25%

luego de 5 años del diagnóstico. En estos casos se compromete el gasto cardiaco por lo cual se presenta con deterioro clínico. (Galie N, 2015)

- IMAGEN

  - **Rayos X de Tórax**

    En el 90% de los casos se encuentran anomalías en los rayos X al momento del diagnóstico. (Rich S, 1987). Los hallazgos radiográficos incluyen dilatación arterial pulmonar central con pérdida de vasos periféricos. En casos severos se observa dilatación de cámaras derechas cardiacas. Es apoyo diagnóstico dentro del abordaje diferencial, como por ejemplo en patologías del parénquima pulmonar.

    Al igual que con el electrocardiograma encontrar rayos X de tórax normales no excluye el diagnóstico. (Galie N, 2015)

  - **Pruebas de función pulmonar y gases arteriales**

    Los pacientes con HTP usualmente presentan disminución de los volúmenes pulmonares asociados con la severidad de la enfermedad. (Trip P, 2013) La capacidad de difusión puede estar normal, sin embargo la mayoría de pacientes presentan disminución de la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), lo cual se define como <45% del predicho. Dicha alteración se asocia a mal pronóstico, y el abordaje diferencial incluye enfermedad

pulmonar vaso oclusiva (PVOD), HTP asociada a esclerodermia y enfermedad pulmonar parenquimatosa. La obstrucción de la vía aérea es inusual, sin embargo se puede detectar obstrucción de la vía aérea periférica. Por hiperventilación alveolar en reposo, los niveles de PaO2 se encuentran normales o levemente disminuidos, y los niveles de PaCO2 están disminuidos.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica causa HTP hipóxica, y se diagnostica con la evidencia de patrón obstructivo irreversible con aumento de los volúmenes residuales y reducción del DLCO. (Galie N, 2015)

- **Ecocardiograma**

El ecocardiograma transtorácico es usado para visualizar los efectos de la HTP a nivel cardíaco y estimar la presión de la arteria pulmonar por medio de ultrasonido doppler. A la hora de decidir el tratamiento específico se deberá realizar antes cateterismo cardiaco. Este estudio tiene que ser realizado por cardiólogo ecocardiografista, ya que los hallazgos no solo se limitan a la medición de la presión de la arteria pulmonar, sino que también incluyen diámetro ventricular derecho, y de la vena cava inferior. Dependiendo de la severidad y de la concomitancia de los hallazgos se pondera de bajo, intermedio y de alta probabilidad diagnóstica. (Galie N, 2015)

- **Ventilación Perfusión Pulmonar (V/Q)**

Es incluido en el abordaje diagnóstico en busca de HTP secundaria a trombo embolia pulmonar crónica (CTEPH). Un resultado normal o de baja probabilidad descarta CTEPH con una sensibilidad de 90-100% y una especificidad de 94-100%. (Galie N, 2015)

- **Tomografía computarizada (CT) de alta resolución, tomografía computarizada con medio de contraste y angiografía pulmonar**

La CT está habilitada en muchos centros hospitalarios, y aporta información importante de la anatomía vascular, cámaras cardiacas, parénquima pulmonar y mediastinal. Nos puede dar datos sugestivos de HTP, identificar la causa como CTEPH o enfermedad parenquimatosa pulmonar, anomalías cardíacas congénitas y da información predictiva. (Rajaram S, 2015)

CT de alta resolución aporta datos de detallados del parénquima pulmonar y facilita el diagnóstico de enfermedades intersticiales pulmonares y enfisema. Es de utilidad cuando se sospecha enfermedad pulmonar vaso oclusiva (PVOD).

La angiotomografía de la arteria pulmonar es útil para determinar accesibilidad quirúrgica de CTEPH, además se pueden identificar arterias bronquiales colaterales. La arteriografía pulmonar es requerida en todo los pacientes

con CTEPH para identificar quien se beneficiaría de endarterectomía o angioplastia pulmonar con balón. A pesar de ser un procedimiento diagnóstico invasivo se puede realizar de forma segura con personal experimentado en centros especializados. Además también es de utilidad en diagnóstico de vasculitis o malformaciones arterio venosas, sin embargo en estos casos la angiotomografía es de mejor exactitud y no es invasiva.

- **Resonancia Magnética Cardíaca (RMC)**

Excelente estudio para evaluación de cámara ventricular derecha, tamaño, morfología y función. Permite de manera no invasiva estudiar el flujo sanguíneo, incluyendo el volumen sistólico, gasto cardíaco, distensibilidad de la arteria pulmonar y masa del ventrículo derecho. Es de especial aplicación en casos donde el ecocardiograma es inconcluso. Sin embargo debe ser realizado en centros altamente especializados para este estudio.

La RMC bien realizada provee información pronostica, basal y de seguimiento en HTP. (Galie N, 2015)

- **Exámenes sanguíneos e inmunológicos**

Los exámenes sanguíneos no son de utilidad diagnóstica para HTP, pero son necesarios para determinar la etiología de algunas hipertensiones pulmonares. Se recomienda solicitar química sanguínea, pruebas de

función tiroidea, hematología. Las pruebas de funcionamiento hepático pueden estar alteradas por sobrecarga venosa, enfermedad hepática o por tratamiento con antagonistas de receptor de endotelina, se deberá complementar con panel de hepatitis viral. (Galie N, 2015)

Se requiere estudios para la detección de enfermedades de tejido conectivo, hepatitis y VIH. Se deberán analizar resultados en busca de esclerodermia. Cabe resaltar que se pueden encontrar títulos bajos de anticuerpos antinucleares (1:80).

En pacientes con CTEPH se deberá hacer tamizaje para trombofilias, incluyendo anticuerpos antifosfolipidos, anticardiolipina, y anticoagulante lúpico.

Lo niveles NT-proBNP son predictores de riesgo independiente en este tipo de pacientes. (Galie N, 2015)

○ Ultrasonido Abdominal

Se solicita en busca de hipertensión portal, utilizando medios de contraste y doppler color se aumenta la sensibilidad de la prueba. (Albrecht T, 1999) Sin embargo los hallazgos se pueden confirmar durante el cateterismo cardíaco derecho midiendo el gradiente entre la presión venosa hepática libre y la presión de enclavamiento venoso pulmonar. (Galie N, 2015)

○ Cateterismo cardíaco derecho (CCD) y vaso reactividad

El CCD es necesario para confirmar el diagnóstico de HTP y CTEPH, evaluación de la severidad hemodinámica y para realizar el test de vaso reactividad de la circulación pulmonar en pacientes seleccionados. En centros expertos la morbilidad (1.1%) y la mortalidad (0.055%) es baja. (Hoeper MM, 2006) Las recomendaciones se resumen en la **tabla 3 y 4.** (Galie N, 2015)

Tabla 3. Recomendaciones de CCD en HTP

RECOMENDACIONES DE CCD EN HIPERTENSIÓN PULMONAR	
Recomendaciones	**Nivel de Evidencia y grado de Recomendación**
• CCD es recomendado para confirmar el diagnóstico de Hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1) y como apoyo en decisiones del tratamiento.	**1a / A**
• Realizar el CCD en centros especializados, ya que es técnicamente demandante y con complicaciones serias.	**1c / A**
• CCD se deberá considerar como seguimiento para evaluación efecto de medicamentos.	**C**
• CCD es recomendado en cortos circuitos congénitos cardíacos para decidir corrección quirúrgica.	**A**
• CCD es recomendado en pacientes con HTP secundario a enfermedad cardíaca izquierda (grupo 2) o enfermedad pulmonar (grupo 3) si se considera trasplante.	**A**
• Cuando la presión de enclavamiento arterial pulmonar no es confiable se deberá considerar cateterismo cardíaco izquierdo para medición de presión al final de la diástole ventricular izquierda.	**4 / C**
• CCD está indicado en pacientes con CTEPH (grupo 4) para confirmar diagnóstico y tomar decisiones terapéuticas.	**A**

FUENTE: ESC/ERS Guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015. Modificado IGSS 2016

Tabla 4. Recomendaciones en pruebas vasoreactividad

RECOMENDACIONES EN PRUEBA DE VASOREACTIVIDAD	
• Indicado solo en lugares expertos	A
• Recomendado en hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH), hipertensión arterial pulmonar heredada (HTPAH) e hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con uso de drogas para detección de pacientes candidatos para altas dosis de bloqueadores de canales de calcio.	A
• Se define como prueba de vasorreactividad positiva a la reducción de la presión arterial pulmonar media > = 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto de presión arterial pulmonar media < = 40 mmHg con aumento o sin cambio del gasto cardiaco.	A
• Se recomienda el uso de óxido nítrico para realizar la prueba.	A
• Como otra alternativa se recomienda epoprostenol	A
• Como otra alternativa se recomienda adenosina	C
• Iloprost inhalado es otra alternativa recomendada	4 / C
• No se recomienda el uso de bloqueadores de canales de calcio	D
• El test de vasorreactividad es para evaluación de quienes se benefician del uso de altas dosis de antagonistas de canales de calcio. No está recomendado en pacientes con HTP diferente a IPAH, HTPAH y PAH secundaria a uso de drogas. No se debe hacer en grupos 2, 3, 4 ni 5.	D

FUENTE: ESC/ERS Guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015 Modificado IGSS 2016

- PRUEBAS GENÉTICAS

La disponibilidad de pruebas genéticas abre una puerta nueva al cuidado del paciente, que incluye consejería genética. Pacientes con antecedentes familiares de PAH o PVOD / Hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH) se deben de aconsejar la posibilidad de pruebas genéticas. Se deberá hacer tamizaje para mutación BMPR2 en pacientes con IPAH esporádica o inducida por anorexígenos, o simplemente por el antecedente familiar de HTP. Cuando esta mutación no se identifica, y tenemos un caso de HTP familiar o en IPAH en menores de 40 años, o HTP en personas con antecedente personal o familiar de telangiectasias hemorrágicas hereditarias, se deberá hacer tamizaje para ACVRL1 y genes ENG. De persistir las pruebas negativas de deberán buscar mutaciones raras como KCNK3, CAV1, etc. (Galie N, 2015)

Pacientes con antecedente familiar o cuadros esporádicos de PVOD / PCH deberán ser evaluados por mutaciones EIF2AK4. Si se presenta esta alteración en ambos alelos se confirma diagnóstico sin necesidad de biopsia pulmonar.

Tabla 5. RESUMEN DE ABORDAJE DIAGNÓSTICO

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA	
• El ecocardiograma es recomendado como primera línea no invasiva en sospecha de HTP.	A
• V/Q se recomienda en HTP sin causa aparente para excluir CTEPH	A
• Angiotomografía de la arteria pulmonar es recomendada en pacientes con CTEPH.	A
• Rutinariamente se deberá solicitar química sanguínea, hematología, pruebas inmunológicas, VIH, pruebas de función tiroidea.	A
• USG abdominal para excluir hipertensión portal.	A
• Pruebas de función pulmonar con DLCO se recomiendan en el abordaje iniciar de HTP.	A
• CT de alta resolución se deberá considerar en todos los pacientes con HTP.	C
• Angiografía pulmonar como parte del abordaje diagnóstico de CTEPH.	C
• No se recomienda biopsia pulmonar.	D

TRATAMIENTO

- **Hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo 1)**

El enfoque inicial incluye medidas generales tales como actividad física y rehabilitación supervisada, el embarazo, control de la natalidad y la terapia hormonal después de la menopausia, cirugía electiva, la prevención de la infección, el apoyo psicosocial, la adherencia a los tratamientos, el asesoramiento genético y viajes), la terapia de apoyo (anticoagulantes orales, diuréticos, O2, digoxina).

La terapia para los pacientes con HAP ha evolucionado progresivamente en la última década, el aumento en complejidad y en pruebas de diagnóstico. El proceso de tratamiento de los pacientes con HAP no puede considerarse como una mera prescripción de fármacos, se caracteriza por una evaluación inicial de la severidad del paciente posterior a la respuesta al tratamiento. La estrategia de tratamiento actual para los pacientes con HTP se puede dividir en tres etapas principales:

4. El enfoque inicial incluye medidas generales (actividad física y rehabilitación supervisada, el embarazo, control de la natalidad y la terapia hormonal después de la menopausia, cirugía electiva, la prevención de la infección, el apoyo psicosocial, la adherencia a los tratamientos, el asesoramiento genético y viajes), la terapia de apoyo (anticoagulantes orales, diuréticos, O2, digoxina), la derivación a los centros de expertos y pruebas de

reactividad vascular aguda para la indicación de la terapia con bloqueadores de canales de calcio.

5. El segundo paso incluye la terapia inicial con bloqueadores de canales de calcio en dosis altas en pacientes con vaso reactividad o fármacos aprobados para la HTP en pacientes no vaso reactividad de acuerdo con el pronóstico de riesgo del paciente y el grado de recomendación y nivel de evidencia para cada uno compuesto individual o combinación de compuestos.

6. La tercera parte está relacionada con la respuesta a la estrategia de tratamiento inicial; en el caso de una respuesta inadecuada, se propuso el papel de combinaciones de medicamentos aprobados y el trasplante de pulmón. (Galie N, 2015)

Medidas Generales

- Los pacientes con HAP necesitan un consejo juicioso acerca de las actividades generales de la vida diaria y tienen que adaptarse a la incertidumbre asociada a una enfermedad crónica grave, con riesgo vital. El diagnóstico suele comportar un cierto grado de aislamiento social. Recomendar a los pacientes y sus familiares que se incorporen a grupos de apoyo a los pacientes puede tener efectos positivos en su capacidad de afrontar la enfermedad, su confianza y sus perspectivas a futuro. (Galie N, 2015)
- Es recomendado mantener adecuada hidratación.

Actividad física y rehabilitación supervisada.

- Debe recomendarse a los pacientes que mantengan la actividad física dentro de los límites impuestos por los síntomas. Una dificultad respiratoria leve es aceptable, pero los pacientes deben evitar un ejercicio que cause dificultad respiratoria intensa, mareo o dolor torácico con el esfuerzo. Así pues, deben evitar una actividad física excesiva que comporte síntomas molestos, pero si están en mala condición física, pueden realizar una rehabilitación de ejercicio supervisada. Cada vez es más la evidencia de que en los pacientes con una HTP avanzada se produce una pérdida de masa muscular periférica que debe corregirse mediante un programa de rehabilitación específico. (Galie N, 2015)

Embarazo y control de natalidad

- El embarazo se asocia a una mortalidad de un 30-50% de los pacientes con HTP; por consiguiente, la HTP contraindica el embarazo. Los métodos anti- conceptivos de barrera son seguros para la paciente, pero tienen un efecto impredecible. Los preparados que contienen solamente progesteronas, como acetato de medroxiprogesterona o etonogestrel, son métodos de anticoncepción eficaces y evitan los posibles problemas de los estrógenos que se encuentran en las minipíldoras anticonceptivas de la generación anterior. Es preciso recordar que el bosentán, un antagonista de los receptores de endotelina (ARE), puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales. La espiral de levonorgestrel

también es eficaz. También puede utilizarse una combinación de dos métodos. Se debe informar a la paciente que se queda embarazada del alto riesgo que comporta el embarazo y debe comentarse con la paciente la posibilidad de interrumpirlo. Las pacientes que optan por continuar con el embarazo deben ser tratadas con las medicaciones dirigidas a la enfermedad, un parto electivo planificado y una colaboración estrecha y efectiva entre el equipo de obstetricia y el de HTP. (Galie N, 2015)

Viaje/altitud

- Se considera que los viajes en avión tienen un posible riesgo para los pacientes con hipertensión pulmonar subyacente debido a la vasoconstricción pulmonar generalizada que se produce cuando la concentración de O2 en el aire respirado es < 21%. Los efectos fisiológicos conocidos de la hipoxia indican que debe considerarse la administración de O2 durante el vuelo a los pacientes en clase funcional III o IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y a los que presentan una presión de O2 en sangre arterial uniformemente < 8 kPa (60 mmHg). De igual modo, estos pacientes deben evitar subir a grandes altitudes, superiores a 1.500 o 2.000 m, sin el empleo de suplementos de O2. Se recomienda que lleven una información escrita acerca de su HTP cuando viajen y se les debe informar de la forma de contactar con clínicas de HTP locales que estén cercas al lugar al que viajen. Los viajes largos en avión se consideran un factor de riesgo de trombosis venosa profunda y HTP para los pacientes que

no reciben tratamiento con anticoagulantes orales y presentan otros posibles factores de riesgo adicionales, como una clase funcional de la OMS III o IV u obesidad. Puede considerarse el uso de medidas preventivas (heparina de bajo peso molecular, ejercicios de las piernas) en los vuelos de larga distancia, superiores a 5.000 km. (Galie N, 2015)

Apoyo psicosocial

- Muchos pacientes con HTP sufren ansiedad y depresión que causan un deterioro de la calidad de vida. Se debe enviar al paciente sin demora a un psiquiatra o psicólogo cuando sea apropiado. Los grupos de apoyo de pacientes pueden desempeñar también un papel importante en este campo y debe recomendarse a los pacientes que se incorporen a ellos. (Galie N, 2015)

Prevención de infecciones

- Los pacientes con HTP son especialmente susceptibles a la neumonía, que es la causa de la muerte en un 7% de los casos. Aunque no hay ensayos controlados al respecto, se recomienda la vacunación contra la gripe y contra neumococo. (Galie N, 2015)

Cirugía electiva

- Se prevé un aumento del riesgo de la cirugía electiva en los pacientes con HTP. No está claro cuál es la forma de anestesia preferible, pero probablemente la anestesia epidural se tolera mejor que la general. Los pacientes mantenidos generalmente con tratamiento oral pueden

necesitar un paso temporal a un tratamiento intravenoso o nebulizado hasta que sean capaces de deglutir y absorber los fármacos tomados por vía oral. (Galie N, 2015)

- Es recomendado el monitoreo post operatorio en unidades de cuidado crítico, debido a alto riesgo de falla cardíaca aguda.

Concentración de hemoglobina

- Los pacientes con HAP son muy sensibles a la reducción de las concentraciones de hemoglobina. Debe corregirse cualquier tipo de anemia, incluso la de grado leve. Por otro lado, sobre todo los pacientes con una hipoxemia de larga evolución como los que presentan cortocircuitos derecha-izquierda, tienden a eritrocitosis con valores de hematocrito elevados. En estas circunstancias, las flebotomías solo están indicadas si el hematocrito es superior al 65% y hay síntomas de hiperviscosidad. (Galiè N, 2010)

Fármacos concomitantes

- En la actualidad hay tres clases de fármacos autorizados para la HAP (Antagonistas de Receptor de Endotelina (ARE), inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y prostanoides) y se debe tener precaución para evitar las interacciones farmacológicas entre ellos y con cualquier otro fármaco que se esté empleando. Aunque pareciera que los corticoides no tuvieron relación con la HAP en un estudio de casos y controles, su uso puede reducir en mayor medida la filtración glomerular en los pacientes con bajo gasto cardiaco y azoemia prerrenal. Los

anorexígenos que se han relacionado con la aparición de HAP ya no se comercializan. (Galiè N, 2010)

Tabla 6. Tratamiento de Soporte

TRATAMIENTO DE SOPORTE	
• Se recomienda el uso de diuréticos en pacientes con HAP con signos de falla cardiaca derecha o signos de hipervolemia.	A
• Uso a largo plazo de oxígeno es recomendado con PaO2 < 60 mmHg	A
• Se deberá considerar anticoagulación oral en pacientes con IPAH, HTPAH y HAP secundaria a uso de anorexígenos.	C
• Corregir anemia y estatus de hierro.	C
• No se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptor de angiotensina II, beta bloqueadores ni ivabradina, a menos que sean indicados por otra comorbilidad.	D

FUENTE: ESC/ERS Guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015. Modificado IGSS 2016

Bloqueadores de Canales de Calcio (CCB)

- Esta ampliamente descrito que solamente un pequeño número de pacientes con IPAH que responden al test de vasodilatación por medio de cateterismo derecho responden bien a los CCB. Están estudiados nifedipina, diltiazem y amlodipina, con especial atención a los primeros dos. La elección depende de la frecuencia cardiaca basal. Bradicardia relativa nifedipina y amlodipina, taquicardia relativa favorece diltiazem. (Galie N, 2015)

Tabla 7. Recomendaciones de la CCB

RECOMENDACIONES DE CCB	
• Altas dosis de CCB en pacientes con IPAH, HTPAH e hipertensión arterial pulmonar inducida por drogas (DPAH), quienes hayan resultado positivo al test de vaso reactividad.	**A**
• Es recomendado seguimiento cada 3-4 meses (incluyendo CCD) luego de inicio de terapia.	**A**
• Continuar altas dosis de CCB es recomendado en pacientes con IPAH, HTPAH y DPAH en clase funcional de la OMS I o II con mejoría del estado hemodinámico.	**A**
• Se recomienda la iniciación de terapia específica en pacientes con clase funcional de la OMS III y IV, o aquellos sin marcada mejoría hemodinámica luego de altas dosis de CCB.	**A**
• Los CCB no se recomiendan en quienes con teste de vaso reactividad negativo, a menos que sea indicado por otros diagnósticos.	**D**

FUENTE: ESC/ERS Guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015. Modificado IGSS 2016

En los pacientes con vasorreactividad negativa se recomienda los siguientes medicamentos. (Galie N, 2015)

Inhibidores de fosfodiesterasa 5 (PDE-5i) y Estimuladores de guanilato ciclasa (sGC)

La inhibición de guanosina cíclica monofosfato (cGMP) degrada la enzima fosfodiesterasa tipo 5, que resulta en vasodilatación mediada por la vía óxido nítrico/cGMP. A nivel pulmonar se encuentra esta enzima, por lo cual se comenzó a estudiar este tratamiento, además con el beneficio de poseer actividad anti proliferativa. Los tres medicamentos aprobados para la disfunción eréctil – sildenafil, tadafil y vardenafil – causan vasodilatación pulmonar significativa, con sus máximos efectos observados luego de 30, 75-90 y 40-45 minutos respectivamente.

- Sildenafil
  Activo oralmente, actividad inhibitoria potente. Ha demostrado mejoría luego de 12 semanas en la prueba de marcha de 6 minutos y en tiempo al deterior clínico. La dosis aprobada es de 20 mg t.i.d.
- Tadalafil
  Dosificación una vez al día, ha mejorado la capacidad al ejercicio, síntomas, hemodinamia y tiempo al deterior clínico.
- Vardenafil
  Dosificación b.i.d. ha mejorado la capacidad al ejercicio, síntomas, hemodinamia y tiempo al deterior clínico.

- Riociguat
  Al contrario de los previos que disminuyen la degradación, los estimuladores de sGC aumentan la producción de cGMP. A dosis de 2.5mg t.i.d. ha demostrado resultados favorables en la capacidad de ejercicio, hemodinamia, clase funcional, y el tiempo al deterior clínico. No se recomienda la combinación con otro PDE 5i por su capacidad hipotensora (Galie N, 2015)

Antagonistas de los receptores de la endotelina

La activación del sistema de la endotelina se ha demostrado en plasma y tejido pulmonar de los pacientes con HTP. Aunque no está claro si los aumentos de la endotelina-1 en los niveles plasmáticos son una causa o una consecuencia de HTP, el apoyo de estos datos tiene un papel destacado para el sistema de endotelina en la patogénesis de HTP. La endotelina-1 ejerce efectos vasoconstrictores y mitógenos mediante la unión a dos isoformas del receptor, el descubrimiento en las células del músculo liso vascular pulmonar de los receptores de endotelina tipo A y B. (Galie N, 2015)

- Ambrisentan
  El ambrisentan es un fármaco que se une preferentemente con el tipo de receptor de endotelina tipo A. ambrisentan se ha evaluado en un estudio piloto y en dos estudios grandes ha demostrado su eficacia de los síntomas, la capacidad de ejercicio y la hemodinamia. La incidencia de las pruebas de función hepática anormal oscila desde 0,8 hasta 3. (Galie N, 2015)

- Bosentan

  El bosentan es un fármaco antagonista de los receptores de endotelina tanto de receptores tipo A y B es la primera molécula de ficción de su clase en ser sintetizado. El Bosentan se ha evaluado en HTP (idiopática), que en seis estudios mostraron una mejoría en la capacidad de ejercicio, FC, hemodinamia, ecocardiográfia y aminotransferasas. Provoca una incidencia en la alteración de las pruebas hepáticas en un 10%, por estas razones, las pruebas de función hepática debe realizarse mensualmente en los pacientes que recibieron bosentán. (Galie N, 2015)

- Macitentan

  El macitentan tiene una doble efectividad ha sido evaluada en un estudio controlado aleatorizado en eventos con HTP 742 pacientes fueron tratados con 3 mg y 10 mg macitentan y placebo en comparación con el placebo durante un promedio de 100 semanas. El punto final primario fue el tiempo desde el inicio del tratamiento a la primera ocurrencia de un criterio de valoración combinado de muerte, septostomia del atrio, el trasplante de pulmón, de iniciar el tratamiento con la administración i.v. o prostanoides subcutáneos o empeoramiento de la HTP. Macitentan significativamente redujo este criterio de valoración combinado de morbilidad y mortalidad entre los pacientes con HTP y también el aumento de la capacidad de ejercicio. Beneficios se muestran tanto para los pacientes que no habían recibido tratamiento previamente y para los que recibieron terapia adicional para la HTP.

  Si bien no se mostró ninguna toxicidad en el hígado, se observó una reducción de la hemoglobina en la sangre ≤8

g / dl en el 4,3% de los pacientes que recibieron 10 mg de macitentan. (Galie N, 2015)

Análogos de la prostaciclina y agonistas del receptor de prostaciclina

La prostaciclina es producida principalmente por las células endoteliales y produce un potente efecto de vasodilatación de todos los lechos vasculares. Este compuesto es el inhibidor endógeno más potente de la agregación plaquetaria y también parece tener tanto efecto citoprotector y antiproliferativa.

La desregulación de las vías metabólicas de la prostaciclina se ha demostrado en pacientes con HTP según la evaluación de una reducción de la expresión de prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares y de excreción urinaria de metabolitos de prostaciclina El uso clínico de prostaciclinas en pacientes con HTP se ha extendido por la síntesis análogos estables de los que poseen diferentes propiedades farmacocinéticas , pero que comparten efectos farmacodinámicos cualitativamente similares. (Galie N, 2015)

- Beraprost
  Es el primer fármaco químicamente estable y análogo de la prostaciclina activo por vía oral. Han demostrado una mejora en la capacidad de ejercicio que persiste hasta 3-6 meses. No hubo mejoría hemodinámica o beneficio a largo plazo. Los eventos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza, dolor en la mandíbula y diarrea. (Galie N, 2015)

- Iloprost
  Análogo de la prostaciclina químicamente estable, disponible para administración endovenosa e inhalada. Ha sido evaluada en dosis de inhalación repetitiva diaria (seis a nueve veces, 2.5-5 microgramos / inhalación, en promedio 30 microgramos / día) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y enfermedad tromboembólica crónica. Ha demostrado mejoría en la capacidad de ejercicio y en sintomatología. (Galie N, 2015)

- Epoprostenol
  (Prostaciclina sintética) tiene una vida media corta (3-5 minutos) y es estable a temperatura ambiente durante sólo 8 horas; que requiere refrigeración y administración continua por medio de una bomba de infusión. Epoprostenol mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y la hemodinámia en ambas condiciones clínicas y es el único tratamiento demostrado para reducir la mortalidad en la HAPI en un único ECA estudiado. El metaanálisis para mortalidad total de epoprostenol demuestra una reducción de la mortalidad de aproximadamente 70 % .La dosis óptima varía entre los pacientes individuales, que van en la mayoría entre 20 y 40 ng / kg / min. Eventos adversos graves relacionados con el sistema de administración incluyen el mal funcionamiento de la bomba, la infección del sitio local, obstrucción del catéter y sepsis. (Galie N, 2015)

- Treprostinil
  Es un análogo de bencidina tricíclico de epoprostenol, con suficiente estabilidad química para ser administrada a temperatura ambiente. Estas características del compuesto por vía i.v. y subcutánea. La administración

subcutánea de treprostinil se puede lograr mediante una bomba de micro- infusión y un catéter subcutáneo pequeño. Los efectos del treprostinil en la HTP se evaluaron en un ECA y mostraron mejoras en la capacidad de ejercicio, la hemodinámia y síntomas Se observó la mejoría mayor en ejercicio en pacientes que eran más compromiso basal y en sujetos que podían tolerar la dosis. (Galie N, 2015)

- Selexipag
  Es una, prostaciclina agonista selectivo del receptor de IP disponible por vía oral. Aunque selexipag y su metabolito tienen modos de acción similares a los de la prostaciclina endógena (agonismo del receptor IP), que son químicamente distintos de prostaciclina con una farmacología diferente. , selexipag reducida PVR después de la 17 de semanas. (Galie N, 2015)

Terapia combinada

Usar 2 o más clases de medicamento simultáneamente, con dos diferentes vías de acción diferente, ha sido de beneficio en otras patologías, como insuficiencia cardiaca e hipertensión arterial. También es atractivo su uso en HTP, con sus tres mecanismos respectivos – vía de prostaciclinas (prostanoides), ERA y óxido nítrico (PDE-5i y sGCs). A continuación se presenta las recomendaciones de combinación.

Tabla 8. Terapia combinada

TERAPIA COMBINADA						
Tratamiento	Nivel de recomendación y evidencia					
	OMS clase funcional II		OMS clase funcional III		OMS clase funcional IV	
Ambrisentan + tadafil	I	B	I	B	IIb	C
Otro ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Bosentan + sildenafil + epoprostenol i.v.	-	-	IIa	C	IIa	C
Bosentan + epoprostenol i.v.	-	-	IIa	C	IIa	C
Otro ERA o PDE-5i + treprostinil s.c.			IIb	C	IIb	C
Otro ERA o PDE-5i + otro prostaciclina i.v.			IIb	C	IIb	C

FUENTE: ESC/ERS Guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015. Modificado IGSS 2016

Trasplante

La existencia de terapia dirigida específica para HAP severa ha reducido los traslados a unidades de trasplante. La evolución a largo plazo sigue siendo incierta, y el trasplante debe seguir siendo una opción clara cuando la terapia médica falle y persiste en clase funcional III o IV. (Keogh A, 2009)

La sobrevida a los 5 años luego del trasplante es del 45-50%, con evidencia de buena calidad de vida. Nueva evidencia indica que la sobrevida ha aumentado a 52-75% a los 5 años y 45-66% a los 10 años. (Galie N, 2015)

El trasplante no está disponible en nuestro país, por lo cual no es una alternativa al momento de la realización de esta guía.

El tratamiento para el resto de grupos de HTP es tratar la causa desencadenante, para la cual existen diferentes guías específicas para cada patología.

RECOMENDACIONES

- Considerar la posibilidad de HTP en todos los pacientes que se presenten con angina, sincope y/o disnea, en especial si se tiene antecedente de enfermedad veno-oclusiva pulmonar, esclerosis sistémica, y/o antecedente familiar de HTP.

- La ecocardiografía como herramienta no invasiva de primera línea diagnóstica en pacientes con sospecha clínica de HTP.

- Realizar estudios de imágenes en centros altamente especializados para aumentar certeza diagnóstica.

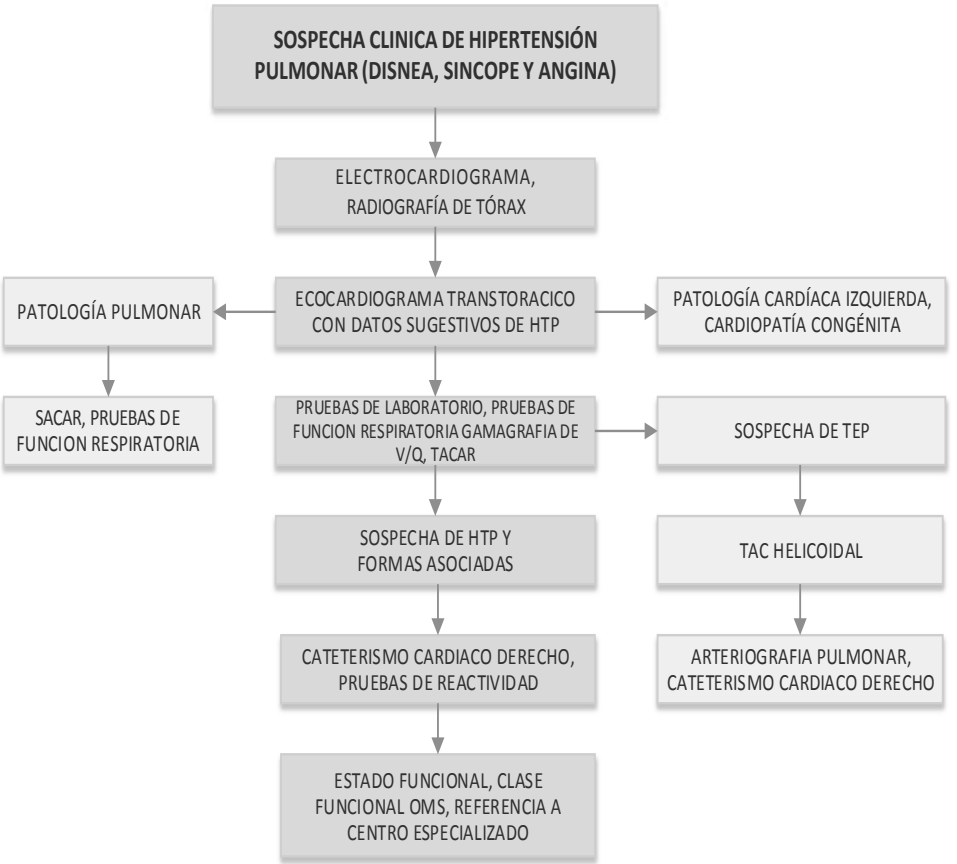
- Se recomienda el CCD para diagnóstico definitivo de HAP.

- Se recomienda el tratamiento óptimo de enfermedad subyacente en HTP secundaria.

- Se recomienda manejo multidisciplinario de cada paciente luego de realizar diagnóstico, para dirigir el estudio etiológico.

5. ANEXOS

Anexo No. 1: Algoritmo diagnóstico



6. BIBLIOGRAFÍA

Albrecht T, B. M.-R.-B. (1999). Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*, 1579-1583.

Galie N, H. M. (29 de agosto de 2015). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*.

Galiè N, P. M. (2010). Estrategias terapéuticas actuales en la hipertensión arterial pulmonar. *Revista Española de Cardiología*, 708-24.

Hoeper MM, L. S. (2006). Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*, 2546-2552.

Keogh A, B. R.-Z. (2009). Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, S67-S77.

Navarro J, G.-S. M. (2010). *HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP)* (Vol. VOLUMEN XIV). Madrid, España: Monografías NEUMOMADRID.

PAH. (agosto de 2013). Obtenido de http://www.pah-info.com/

Rajaram S, S. A. (2015). CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax*, 382-387.

Ramirez, G. (20 de 11 de 2015). *Guatevisión*. Obtenido de www.guatevision.com

Rich S, D. D. (1987). Primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*.

Trip P, N. E.-N. (2013). Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir*, 1575-1585.

Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

7a. Avenida 22-72 Zona 1
Centro Cívico, Ciudad de Guatemala
Guatemala, Centroamérica
PBX: 2412-1224
www.igssgt.org