Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 23, núm. 8. 2012. ISSN 0213-7801
ISSN 1579-9441 (Internet)

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Núria Paladio Duran
Berta Sunyer Carreras-Candi
Ana de Andrés Lázaro
Arantxa Catalán Ramos
Agencia de Información, Evaluación y Calidad en Salud (AIAQS)

Resumen

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) engloba un grupo de procesos y enfermedades crónicas que comparten mecanismos fisiopatológicos y síntomas similares. Las alternativas de tratamiento disponibles son diversas pero ninguna es curativa; el tratamiento convencional de soporte se basa en la sintomatología y incluye bloqueantes de los canales de calcio, anticoagulantes, diuréticos y oxígeno. En casos más avanzados (estado funcional II-IV) se añaden tratamientos específicos, solos o combinados, que corrigen la vasoconstricción y actúan sobre los mecanismos patológicos asociados, como la remodelación vascular; estos tratamientos específicos incluyen análogos de la prostaciclina, antagonistas de los receptores de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Todos ellos han demostrado mejoras en parámetros hemodinámicos, capacidad funcional y tolerancia al ejercicio, en pacientes con HAP en monoterapia. El epoprostenol intravenoso es el único tratamiento que ha demostrado mejorías de la supervivencia. En pacientes refractarios al tratamiento se puede optar por una septostomía auricular y trasplante pulmonar o cardiopulmonar.

Palabras clave: hipertensión arterial pulmonar, análogos de la prostaciclina, antagonistas de los receptores de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) engloba un grupo de procesos y enfermedades con mecanismos fisiopatológicos y síntomas similares que dan lugar a insuficiencia ventricular derecha y a la muerte prematura;[1] junto con la hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica es el tipo de hipertensión pulmonar de peor pronóstico.[2] Por consenso, se define como la presencia de una presión media en la arterial pulmonar mayor a 25 mm Hg en reposo o mayor a 30 mm Hg durante el ejercicio y la presencia de presión de oclusión de la arteria pulmonar inferior a 16 mm Hg y la resistencia vascular pulmonar superior a 3 mm $Hg \cdot l^{-1} \cdot min^{-1}$ (unidades Wood) o 240 $din \cdot s \cdot cm^{-5}$.

La HAP es una enfermedad crónica; se estima que su prevalencia es de 18 a 26 casos por millón de personas en la Unión Europea.[3] Puede afectar personas de cualquier edad, aunque se han descrito diferencias en la prevalencia de los diferentes subtipos de HAP en función de los grupos de edad, siendo la forma idiopática es más frecuente en adultos y la asociada a enfermedad congénita más frecuente en pacientes pediátricos.[4] La HAP es prácticamente 2 veces más frecuente en mujeres que en hombres.

Se desconocen los procesos exactos que originan los cambios patológicos observados en pacientes con HAP; a pesar de esto, se reconoce que el aumento de la resistencia pulmonar es multifactorial y que están implicados mecanismos de vasoconstricción, remodelación obstructiva de la pared pulmonar vascular, inflamación y trombosis.[5]

El diagnóstico habitualmente se retarda meses o años: se estima que el 20% de los pacientes presentan síntomas durante 2 años antes del diagnóstico definitivo de HAP.[6] Este hecho se debe principalmente a la inespecificidad de los signos y síntomas, comunes a otras enfermedades cardíacas y respiratorias. En etapas iniciales los síntomas más frecuentes son la disnea durante la actividad física, la fatiga y las palpitaciones; a medida que la enfermedad avanza la disnea aparece también en reposo y los pacientes pueden presentar angina, síncope, edema periférica y distensión abdominal.

La clase funcional de los pacientes con HAP se valora en cuatro categorías (de I a IV, de menos a más grave, dependiendo de la limitación para realizar actividades) según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que es una adaptación del sistema de la *New York Heart Association* (NYHA) para la HAP.

Muchos especialistas se refieren simultáneamente a las dos clasificaciones, ya que son prácticamente idénticas: clasificación funcional NYHA/OMS. En el momento del diagnóstico, el 75% de los pacientes con HAP presentan limitaciones importantes para realizar actividades físicas, o dicho de otra forma, clase funcional III.

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento de los pacientes con HAP es mejorar los síntomas y mejorar o estabilizar la clase funcional y la progresión de la enfermedad, para evitar el requerimiento de nuevos tratamientos, la hospitalización y el trasplante de pulmón, y aumentar la supervivencia.

El tratamiento incluye todo un seguido de medidas generales, tratamiento farmacológico y no farmacológico; la definición de la clase funcional es el factor que determina el abordaje terapéutico, que se individualiza al máximo posible.

1 Medidas generales

Las medidas generales incluyen estrategias destinadas a disminuir el impacto nocivo que algunas circunstancias y agentes externos pueden tener en pacientes con HAP, como evitar todo tipo de ejercicio que aumente la PAP (presión arterial pulmonar), tomar medidas contraceptivas para evitar el embarazo -contraindicado en pacientes con HAP– o el uso de oxígeno suplementario en vuelos de más de 2 horas, entre otras.

2 Tratamiento farmacológico

2.1 Tratamiento farmacológico inespecífico

La retención de líquidos es frecuente y, aunque no hay ensayos clínicos aleatorizados con diuréticos en pacientes con HAP, la práctica clínica indica que producen una mejoría sintomática importante.[7] En pacientes hipoxémicos –ya sea en reposo, durante el ejercicio o el sueño– se recomienda la administración de oxígeno; en caso de arritmias supraventriculares o dilatación del ventrículo derecho a menudo se administra digoxina. Sobre la base de estudios no comparativos, la anticoagulación con warfarina se pauta en pacientes con HAP idiopática moderada o grave para conseguir un INR entre 1,5-2,5. Antes de la aprobación de tratamientos específicos, los antagonistas del calcio –principalmente nifedipino, diltiazem y amlodipina–[7] fueron considerados los tratamientos farmacológicos más eficaces en pacientes con HAP idiopática y los pacientes que responden a los bloqueadores de canales de calcio tienen un buen pronóstico; desgraciadamente, estos pacientes sólo constituyen 5-10% de los pacientes con HAP y de aquí que, de manera frecuente, los tratamientos específicos acaben siendo necesarios.

2.2 Tratamiento farmacológico específico

Las moléculas disponibles actúan sobre los cambios estructurales o de regulación del lecho vascular pulmonar; así pues, este tratamiento farmacológico específico se agrupa en tres clases principales: análogos de la prostaciclina, antagonistas del receptor de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Según diversos metaanálisis publicados,[8-10] todas 3 clases han demostrado mejoras en los parámetros hemodinámicos, la clase funcional y la tolerancia al ejercicio en formas avanzadas de HAP (clase funcional II a IV). Sólo uno de los fármacos, el epoprostenol intravenoso, ha demostrado mejoras de la supervivencia.

2.2.1 ANÁLOGOS DE LA PROSTACICLINA

Los análogos de la prostaciclina han constituido el elemento principal del tratamiento de los pacientes con HAP durante años; actúan aumentando la expresión de prostaciclina I_2, un potente vasodilatador con efectos antiproliferativos e inhibidor de la agregación plaquetaria.

2.2.1.1 Epoprostenol

El epoprostenol es una forma sintética de la prostaciclina natural indicada en pacientes con HAP y clase funcional III y IV; mejora la clase funcional, la tolerancia al ejercicio y la supervivencia en pacientes con HAP idiopática según 3 ensayos clínicos aleatorizados. En pacientes con otras formas de HAP no ha demostrado beneficios en términos de supervivencia, pero sí en la mejoría de parámetros hemodinámicos y la capacidad funcional.[11]

Su administración requiere la implantación de un catéter venoso central de manera permanente y la utilización de una bomba de infusión continua portátil, aunque no se ha establecido la dosis máxima; la dosis óptima se sitúa generalmente entre 25-40 ng/kg.min pero se ha descrito que algunos pacientes tratados durante años pueden recibir hasta 150-200 ng/kg.min.[11]

Las reacciones adversas son muy frecuentes; los principales son: cefalea, rubor, dolor mandibular, diarrea y artralgia, y aunque se relacionan con la dosis son bien tolerados, generalmente. Sólo en casos graves es necesaria la reducción de la dosis. Los riesgos más graves de la administración de epoprostenol se asocian al sistema de administración y incluyen infecciones en el lugar de acceso, obstrucción del catéter y sepsis.[7]Hay que evitar la interrupción brusca de la infusión ya que podría producir un efecto rebote con empeoramiento de los síntomas de HAP y muerte prematura.

2.2.1.2 Iloprost

El iloprost es un análogo de la prostaciclina más estable que el epoprostenol; puede ser administrado por vía inhalada, intravenosa o oral; la vía inhalada permite llegar selectivamente a la circulación pulmonar de manera selectiva. Hoy por hoy, esta es la única vía de administración de iloprost aprobada en el Estado español en el contexto de la HAP, concretamente, para pacientes con clase funcional III.

Diversos estudios han evaluado la eficacia del tratamiento con iloprost en pacientes adultos: algunos autores concluyen que el tratamiento con iloprost durante periodos prolongados de tiempo tiene efectos beneficiosos sobre las propiedades hemodinámicas y mejora la capacidad para hacer ejercicio; otros autores establecen que, aunque la administración de

iloprost inhalado ha demostrado efectos favorables a corto plazo, no puede utilizarse como alternativa vasodilatadora en tratamientos prolongados en pacientes con HAP grave por la aparición de signos de insuficiencia cardíaca y la corta duración de los efectos hemodinámicos.[12]

La dosis es de 2,5-5 µg para inhalación administrados a través de un dispositivo nebulizador, pero a causa de sus características farmacocinéticas, son necesarias entre 6-9 inhalaciones diarias de duración prolongada (5-15 minutos); con todo, los acontecimientos adversos del iloprost inhalado son poco frecuentes, leves y transitorios y no obligan a suspender el tratamiento, incluyen: tos, cefalea y dolor mandibular.

2.2.1.3 Otros análogos de la prostaciclina
El treprostinil y el beraprost son alternativas no disponibles en el Estado español; el treprostinil puede administrarse tanto por vía intravenosa como subcutánea y el beraprost es, hoy por hoy, el único análogo de la prostaciclina de administración oral.

2.2.2 ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ENDOTELINA
La endotelina-1 es un péptido de origen endotelial con afinidad por 2 tipos de receptores: el receptor A –con efecto vasoconstrictor y mitógeno– y el receptor B –responsable del aclarimiento de la endotelina-1 y con acción vasodilatadora–; los dos tipos de receptores están presentes en la musculatura lisa de los vasos y, además, el receptor A está presente en miocitos cardíacos i el receptor B, en células endoteliales. Los pacientes con HAP presentan una concentración plasmática de endotelina-1 aumentada, por tanto el bloqueo de su acción produce vasodilatación y disminución de la presión arterial pulmonar, a parte de otros efectos sobre la presión arterial y el corazón.

El principal inconveniente de su administración es la toxicidad hepática, la cual motivó la suspensión de la comercialización del sitaxentán hace unos meses;[13] debido a que no se puede descartar que la toxicidad hepática sea un efecto de clase de frecuencia o gravedad variable, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (European Medicines Agency) ha iniciado una revisión sobre la toxicidad hepática del bosentán y el ambrisentán para confirmar que siguen siendo una opción segura para el tratamiento de la HAP, hasta noviembre de 2012 no se ha publicado ninguna nota de prensa en la web de la EMA que desaconseje el uso por motivos de seguridad.

2.2.2.1 Bosentán
El bosentán es un antagonista dual de los receptores A y B de la endotelina de administración oral. Ha sido evaluado en pacientes con HAP idiopática y asociada a enfermedades del tejido conectivo y al síndrome de Eisenmenger (un tipo de cardiopatía congénita cianótica) en 5 ensayos clínicos aleatorizados, que han mostrado mejoras en la capacidad para hacer ejercicio, la capacidad funcional, los parámetros hemodinámicos y el tiempo hasta el deterioro clínico;7 diversos estudios observacionales sugieren que los beneficios con bosentán se mantienen en el tiempo. Está indicado en pacientes con clase funcional II y III, y cualquiera de los tres subtipos de HAP evaluados,[14] pero hay experiencia clínica limitada del uso del bosentán en pacientes pediátricos menores de 2 años. El tratamiento en adultos se inicia a dosis de 62,5 mg 2 veces/día durante 4 semanas y posteriormente se aumenta hasta 125 mg 2 veces/día; no se ha definido la dosis de mantenimiento en la población pediátrica.

Puede producir un aumento de las transaminasas hepáticas dosis-dependiente que remite con la parada del tratamiento o la disminución de la dosis, por tanto se recomienda hacer un seguimiento periódico de la función hepática; se ha descrito també anemia, edema y alteración de la espermatogénesis en algunos pacientes. Es un fármaco potencialmente teratógeno, interacciona con los anticonceptivos orales –que disminuyen la eficacia– y la glibenclamida –que incrementa el riesgo de toxicidad hepática.

2.2.2.2 Ambrisentán
El ambrisentán es un antagonista selectivo del receptor de la endotelina A; está aprobado para pacientes con HAP idiopática y asociada a enfermedades del tejido conectivo con clase funcional II y III, principales poblaciones incluidas en los 3 ensayos clínicos aleatorizados conducidos. Según los resultados, ha demostrado una mejora de los síntomas, la capacidad para hacer ejercicio, los parámetros hemodinámicos y el tiempo hasta el deterioro clínico; estos beneficios se mantendrían en el tiempo según se desprende de los diversos estudios de extensión realizados.

La dosis inicial es de 5 mg 1 vez/día, pero si se tolera, puede aumentarse hasta 10 mg 1 vez/día.

Los ensayos clínicos han descrito alteraciones en la concentración de aminotransferasas pero en comparación con el bosentán, parecer ser que el perfil de seguridad hepático es más favorable. A pesar de esto, se recomienda hacer un seguimiento periódico de la función hepática –a parte de pruebas mensuales de embarazo en mujeres en edad gestante– y de la concentración de hemoglobina. Presenta también menos interacciones fármaco-fármaco que el bosentán.

El ambrisentán fue evaluado dentro del Programa de Evaluación, Seguimiento y Financiación de Tratamientos de Alta Complejidad en el año 2010 y se dispone de un informe de evaluación del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Hospitalario (CAMUH)[15] que analiza la evidencia disponible y un dictamen del Consejo Asesor de Tratamientos Farmacológicos de Alta Complejidad (CATFAC); según estos documentos, la prescripción de ambrisentán ha de hacerse sota la supervisión de un médico o médica experto en el tratamiento de la HAP, pero no se establece ninguna preferencia de uso respecto a bosentán.[16]

2.2.3 INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5
Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE-5) interfieren en la acción de la fosfodiesterasa pulmonar y aumentan la concentración intracelular de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), por lo que provocan vasodilatación.

Hay dos principios activos comercializados: sildenafilo y tadalafilo –los dos disponibles en el Estado español– que se administran por vía oral y están aprobados

para pacientes adultos con HAP de clase funcional II y III. El sildenafilo está aprobado también en población pediátrica y adolescente, a diferencia del tadalafilo.

2.2.3.1 Sildenafilo
El sildenafilo tiene un efecto relajante y antiproliferativo sobre las células musculares lisas, mejora los parámetros hemodinámicos y la capacidad para hacer ejercicio en pacientes con HAP idiopática, asociada al tejido conectivo o a cardiopatías congénitas.

La dosis recomendada de sildenafilo en pacientes con HAP es de 20 mg 3 veces/día a intervalos de 6-8 horas; se ha debatido si dosis más elevadas podrían aportar un beneficio mayor en las propiedades hemodinámicas, pero el uso de estas dosis está fuera de indicación.

Los efectos secundarios principales del sildenafilo son la cefalea, el rubor, la dispepsia i la epistaxis.

2.2.3.2 Tadalafilo
El tadalafilo es también un inhibidor de la FDE-5, de larga duración; en un ensayo clínico aleatorizado comparado con placebo, aumentó de manera significativa la distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 minutos, el tiempo hasta el empeoramiento clínico y la calidad de vida de los pacientes.

Se administra a dosis de 40 mg 1 vez/día y presenta un perfil de seguridad muy similar al del sildenafilo.

2.2.4 TRATAMIENTO COMBINADO
El tratamiento combinado con fármacos de diferentes mecanismos de acción se utiliza cuando el tratamiento en monoterapia no permite alcanzar los objetivos definidos a nivel individual. No se dispone de información de calidad sobre las dosis, las interacciones y los efectos adversos de las diferentes asociaciones de fármacos utilizados en la práctica clínica ni se ha establecido tampoco cual es la combinación o secuencia adecuada de tratamiento.

Algunas de las combinaciones estudiadas, o en fase de estudio, incluyen entre otras:[11]

bosentán + *epoprostenol*
sildenafilo + *epoprostenol*
sildenafilo + *bosentán*
sildenafilo + *iloprost*
bosentán + *iloprost*

2.3 Tratamientos emergentes
A pesar de los beneficios aportados por el conjunto de fármacos disponibles, la prognosis de los pacientes con HAP sigue siendo pobre; por este motivo, se sigue investigando y desarrollando nuevas moléculas, la mayoría de las cuales actúan por nuevos mecanismos de acción.

2.4 Selección de fármacos
El número de tratamientos específicos disponibles para pacientes con HAP con clase funcional II a IV ha experimentado un aumento importante en los últimos años.

En nuestro entorno, las últimas guías de diagnóstico y tratamiento de la HP de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC), la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias (SEMR) y la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (SITCP) (ver la figura 1)7 proponen el epoprostenol como fármaco de elección en pacientes con clase funcional IV. En pacientes con formas menos graves ofrecen diversas posibilidades debido a la falta de estudios que comparen las diferentes moléculas; para estos casos consideran que la selección se tiene que realizar de manera individualizada atendiendo a la indicación aprobada, la vía de administración, el perfil de seguridad y las preferencias de los pacientes. A pesar de la importancia, a día de hoy, las guías no incluyen criterios farmacoeconómicos de selección.

3 Tratamiento quirúrgico
Las alternativas de tratamiento quirúrgico incluyen la septostomía auricular con balón y/o el trasplante pulmonar (único o bilateral) o cardiopulmonar.

La septostomía está indicada en pacientes seleccionados, refractarios al tratamiento farmacológico, con clase funcional III-IV, síncope recurrente, insuficiencia cardíaca derecha o como tratamiento paliativo. En casos avanzados, también refractarios al tratamiento farmacológico, el trasplante pulmonar y el cardiopulmonar ofrecen una opción terapéutica aceptable que mejora las propiedades hemodinámicas, la oxigenación y la insuficiencia cardíaca derecha y, en consecuencia también, la calidad de vida y la supervivencia.

Conclusiones

La HAP es una enfermedad crónica de mal pronóstico, el abordaje terapéutico de la cual se adapta a los objetivos identificados de manera individual pero depende principalmente de la clase funcional. A la hora de iniciar el tratamiento específico en pacientes con HAP hay que tener presente dos puntos importantes:

- Conocer que el cuerpo de la evidencia que su autorización la conforman ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron principalmente pacientes con HAP idiopática y/o asociada a enfermedades del tejido conectivo, motivo por el que la extrapolación a otras formas de HAP ha de hacerse con precaución.
- Saber que la prescripción de los tratamientos y el seguimiento de pacientes en Cataluña ha de hacerse según establece la Instrucción de reordenación del proceso de atención a los pacientes con hipertensión pulmonar del CatSalut.[17]

Las autoras declaran que no tienen ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.

Bibliografía

1. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 SupplS):5S-12S

2. Galie N, Palazzini M, Leci E, Manes A. Estrategias terapéuticas actuales en la hipertensión arterial pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2010;63(6):708-24

3. Volibris [Assessment report].London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMEA); 2008 [consultado junio 2009]. Disponible en: www.emea.europa.eu

4. Paediatric addendum to CHMP guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders [pàgina a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency; 2012 [consultado noviembre 2012]. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/ Scientific_guideline/2012/10/WC500133180.pdf

5. Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension agreed [pàgina a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency; 2009 [consultado noviembre 2012]. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/ Scientific_guideline/2009/12/WC500016686.pdf

6. Rubin L.J, Hopkins W. Overview of pulmonary hypertension in adults [monografía en Internet]. Waltham, MA (US): UpToDate; 2012 [consultado noviembre 2012]. Disponible en: www.uptodate.com/contents/overview-of-pulmonary-hypertension-in-adults

7. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2009;34(6):1219-63

8. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, Scarano M, Levantesi G, Tavazzi L, et al. A metaanalysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. Am Heart J. 2007;153(6):1037-47

9. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A metaanalysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2009;30(4):394-403

10. Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Respir Res. 2010;11:12

11. Hopkins W, Rubin L.J. Treatment of pulmonary hypertension in adults [monografía en Internet]. Waltham, MA (US): UpToDate; 2012 [consultado noviembre 2012]. Disponible en: www.uptodate.com/contents/treatment-of-pulmonary-hypertension-in-adults

12. Crespo Martínez C, Morales León V, Alonso Ramos H, Alonso Ortiz B, Molero Gómez R. Hipertensión pulmonar primaria y su tratamiento. Farm Hosp (Madrid). 2004;28(1):48-55

13. Sitaxentan (Thelin®): suspensión de comercialización del 26 de enero de 2011 [nota informativa]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011 [consultado noviembre 2012]. Disponible en: www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_02-2011.pdf

14. European Medicines Agency [página en Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency; [consultado noviembre 2012]. Disponible en: www.ema.europa.eu/ema/

15. Martínez L, Paladio N. Ambrisentán en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Barcelona: Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas. Servicio Catalán de la Salud. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya; 2009

16. Dictamen del Consejo Asesor de Tratamientos Farmacológicos de Alta Complejidad (CATFAC) del Catsalut sobre el uso de ambrisentán en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Barcelona: Departamento de Salud. Servei Català de la Salut. Generalitat de Catalunya; 2011

17. Catsalut. Instrucción 03/2012, de reordenación del proceso de atención a los pacientes con hipertensión pulmonar. Barcelona: Catsalut. Servei Català de la Salut. Generalitat de Catalunya; 2012

Tabla 1. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar (Dana Point 2008)

1. Hipertensión arterial pulmonar
- 1.1. Hipertensión arterial pulmonar idiopática
- 1.2. Hipertensión arterial pulmonar familiar
- 1.3. Hipertensión arterial pulmonar asociada
  - 1.3.1. Enfermedad del colágeno vascular
  - 1.3.2. Cortocircuitos congénitos entre circulación sistémica y pulmonar
  - 1.3.3. Hipertensión portal
  - 1.3.4. Infección por VIH*
  - 1.3.5. Fármacos/toxinas
  - 1.3.6. Otras (enfermedades tiroidales, enfermedades por acumulación de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasis hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía)
- 1.4. Hipertensión pulmonar asociada a substancias venosas o capilares
  - 1.4.1. Enfermedad venooclusiva pulmonar
  - 1.4.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar
- 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

2. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del corazón izquierdo
- 2.1. Enfermedad de la aurícula izquierda o del ventrículo izquierdo
- 2.2. Enfermedades de las válvulas izquierdas del corazón

3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias pulmonares y/o hipoxia
- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2. Enfermedad del intersticio pulmonar
- 3.3. Apnea del sueño
- 3.4. Enfermedad de hipoventilación alveolar
- 3.5. Exposición crónica a altitudes elevadas
- 3.6. Anomalías de desarrollo

4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombótica y/o embolia crónica
- 4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
- 4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales
- 4.3. Embolia pulmonar no trombótica (tumor, parásitos, material estraño)

5. Miscelánea

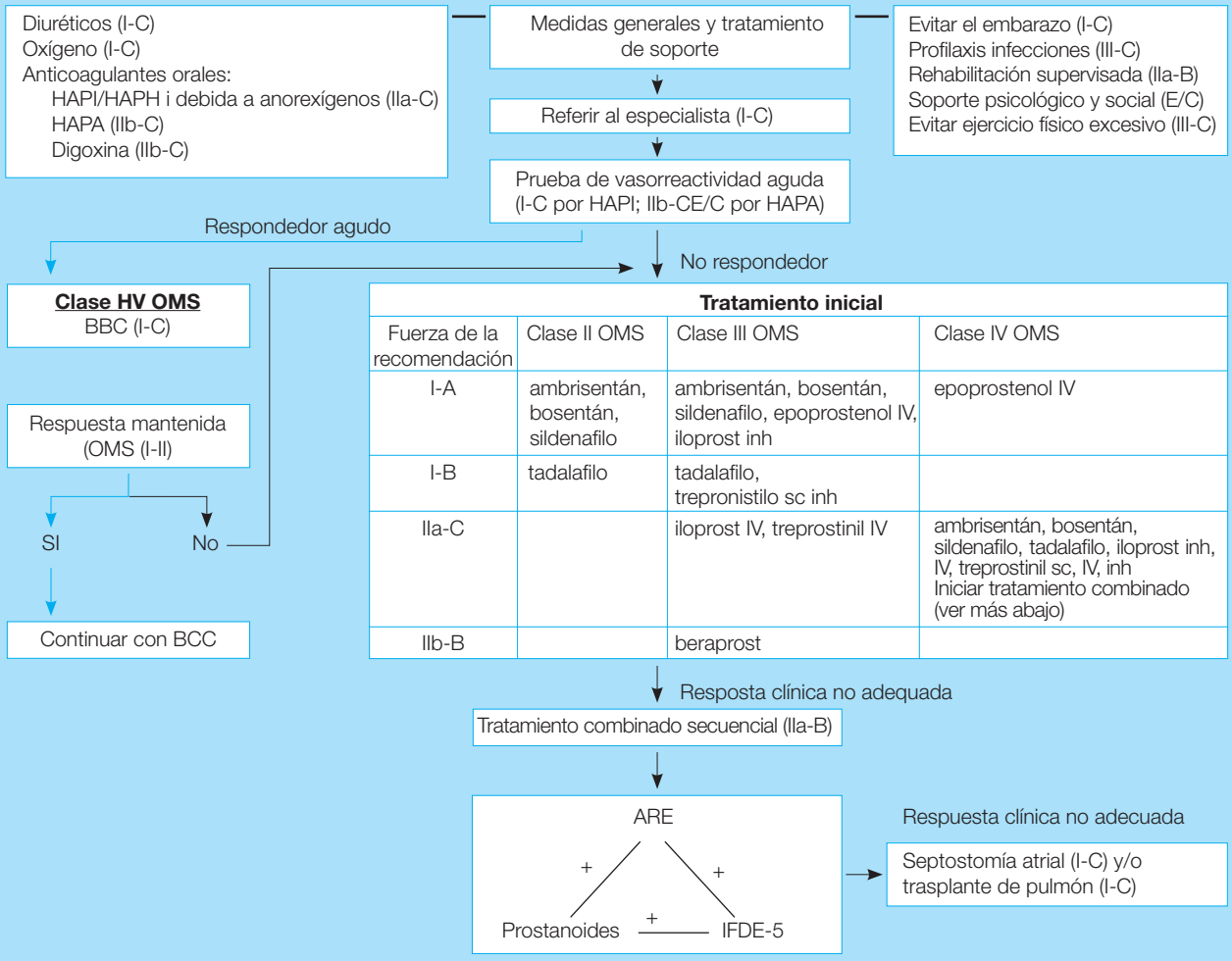
Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosa)
* virus de la inmunodeficiencia humana

Tabla 2. Tratamientos farmacológicos específicos para la hipertensión arterial pulmonar comercializados en el Estado español

Fármaco	Indicación	Condiciones de dispensación	Vía de administración	Dosis	Coste mensual[d]
Epoprostenol Flolan®	Pacientes HP primaria con clase funcional III y IV[a]	Uso hospitalario	IV	Inicio: 2 ng/kg.min M: 20-40 ng/kg.min	17.019 €[e]
Iloprost[1] Ventavis®	Pacientes con HP primaria con clase funcional III[a]	Uso hospitalario	Inhalada	M: 15-45 mg/24 hc	7.451 €[f]
Bosentán[1] Tracleer®	Pacientes con HAP idiopática, asociada a enfermedades tejido conectivo o a cortocircuitos congénitos sistemico-pulmonares con clase funcional II y III[b]	Uso hospitalario	Oral	Inicio: 62,5 mg/12 h M: 125 mg/12 h	2.546 €
Ambrisentán[1] Volibris®	Pacientes con HAP idiopática o asociada a enfermedades tejido conectivo, con clase funcional II y III[b]	Uso hospitalario	Oral	5-10 mg/24 h	2.207 €
Sildenafilo[1] Revatio®	Pacienets adultos con HAP idiopática o asociada a enfermedades del tejido conectivo con clase funcional III[b] Pacientes pediátricos y adolescentes en HAP idiopática o asociada a enfermedad cardíaca congénita	Uso hospitalario	Oral	20 mg/8 h	564 €
Tadalafilo[1] Adcirca®	Pacientes adultos con HAP idiopática o asociada a enfermedades del tejido conectivo de clase funcional II o III[a]	Uso hospitalario	Oral	40 mg/8 h	641 €

M=mantenimiento
[1] Designación como medicamento huérfano de la Agencia Europea del Medicamento
[a] Indicación terapéutica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
[b] Indicación terapéutica de la Agencia Europea del Medicamento
[c] Dosis dispensada por la embocadura del nebulizador
[d] Coste de la dosis de mantenimiento basado en el precio de adquisición (PVP IVA incluido) según la base de datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos
[e] Para un paciente de 65 kg
[f] Para 9 inhalaciones de 2,5 µg

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar de la SEC, SEMR y la SITCP[7]



ARE: antagonista del receptor de la endorelina; BCC: bloqueantes de los canales de calcio; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria; IFDE-E: inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5; inh: inhalado: IV: intravenoso; OMS: Organización Mundial de la Salud; sc: subcutáneo; SEC: Sociedad Europea de Cardiología; SEMR: Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias; SITCP: Sociedad Internacional de Trasplante cardíaco y pulmonar.

Fecha de redacción: **Noviembre 2012**

En el próximo número: **Tratamiento con opioides para el manejo del dolor crónico no oncológico: consideraciones y aspectos prácticos para mejorar su uso**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Carles Constante i Beitia. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.
Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comité científico: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, Mª José Gaspar, Rosa Madridejos, Eduardo Mariño, Carlos Martin, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretaria técnica: Adela Perisé i Piquer
CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent
Composición y impresión: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87
ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:
http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextfmt=default

El Butlletí d'Informació Terapèutica es miembro de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS