

TRACTAMENT DE LA HIPERTENSIO ARTERIAL PULMONAR

Núria Paladio Duran
Berta Sunyer Carreras-Candi
Ana de Andrés Lázaro
Arantxa Catalán Ramos

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS)

Resum

La hipertensió arterial pulmonar (HAP) engloba un grup de processos i malalties cròniques que comparteixen mecanismes fisiopatològics i símptomes similars. Les alternatives de tractament disponibles són diverses però cap no és curativa; el tractament convencional de suport es basa en la simptomatologia i inclou blocadors dels canals de calci, anticoagulants, diürètics i oxigen. En casos més avançats (estat funcional II-IV) s'afegeixen tractaments específics, sols o combinats, que corregeixen la vasoconstricció i actuen sobre els mecanismes patològics associats, com ara la remodelació vascular; aquests tractaments específics inclouen anàlegs de la prostaciclina, antagonistes dels receptors de l'endotelina i inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5. Tots ells han demostrat millores en paràmetres hemodinàmics, capacitat funcional i tolerància a l'exercici, en pacients amb HAP en monoteràpia. L'epoprostenol intravenós és l'únic tractament que ha demostrat millores de la supervivència. En pacients refractaris al tractament es pot optar per una septostomia auricular i transplantament pulmonar o cardiopulmonar.

Paraules clau: hipertensió arterial pulmonar, anàlegs de la prostaciclina, antagonistes dels receptors de l'endotelina, inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5

Introducció

La hipertensió arterial pulmonar (HAP) engloba un grup de processos i malalties amb mecanismes fisiopatològics i símptomes similars que donen lloc a insuficiència ventricular dreta i a la mort prematura;¹ juntament amb la hipertensió pulmonar secundària

a malaltia tromboembòlica és el tipus d'hipertensió pulmonar de pitjor pronòstic.² Per consens, es defineix com la presència d'una pressió mitjana en l'arterial pulmonar major a 25 mm Hg en repòs o major a 30 mm Hg durant l'exercici i la presència de pressió d'oclusió de l'artèria pulmonar inferior a 16 mm Hg i la resistència vascular pulmonar superior a 3 mm Hg·l⁻¹·min⁻¹ (unitats Wood) o 240 din·s·cm⁻⁵.

L'HAP és una malaltia crònica; s'estima que la seva prevalença és de 18 a 26 casos per milió de persones a la Unió Europea.³ Pot afectar persones de qualsevol edat, tot i que s'han descrit diferències en la prevalença dels diferents subtipus d'HAP en funció dels grups d'edat, essent la forma idiopàtica és més freqüent en adults i l'associada a malaltia congènita més freqüent en pacients pediàtrics.⁴ L'HAP és pràcticament 2 vegades més freqüent en dones que en homes.

Es desconeixen els processos exactes que originen els canvis patològics observats en pacients amb HAP; no obstant això, es reconeix que l'augment de la resistència pulmonar és multifactorial i que hi estan implicats mecanismes de vasoconstricció, remodelació obstructiva de la paret pulmonar vascular, inflamació i trombosis.⁵

El diagnòstic habitualment es retarda mesos o anys: s'estima que el 20% dels pacients presenten símptomes durant 2 anys abans del diagnòstic definitiu d'HAP.⁶ Aquest fet es deu principalment a la inespecificitat dels signes i símptomes, comuns a altres malalties cardíaques i respiratòries. En etapes inicials els símptomes més freqüents són la dispnea durant l'activitat física, la fatiga i les palpitations; a mesura que la malaltia avança la dispnea apareix també en repòs i els pacients poden presentar angina, síncope, edema perifèric i distensió abdominal.

La classe funcional dels pacients amb HAP es valora en quatre categories (d'I a IV, de menys a més greu, depenent de la limitació per realitzar activitats) segons la classificació de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), que és una adaptació del sistema de la *New York Heart Association* (NYHA) per a l'HAP.

Molts especialistes es refereixen simultàniament a ambdues classificacions, ja que són pràcticament idèntiques: classificació funcional NYHA/OMS. En el moment del diagnòstic, el 75% dels pacients amb HAP presenten limitacions importants per realitzar activitats físiques, o dit d'una altra manera, classe funcional III.

Tractament

L'objectiu principal del tractament dels pacients amb HAP és millorar els símptomes i millorar o estabilitzar la classe funcional i la progressió de la malaltia, per evitar el requeriment de nous tractaments, l'hospitalització i el transplantament de pulmó, i augmentar la supervivència.

El tractament inclou tot un seguit de mesures generals, tractament farmacològic i no farmacològic; la definició de la classe funcional és el factor que determina l'abordatge terapèutic, que s'individualitza al màxim possible.

1 Mesures generals

Les mesures generals inclouen estratègies destinades a disminuir l'impacte nociu que algunes circumstàncies i agents externs poden tenir en pacients amb HAP, com ara evitar tot tipus d'exercici que augmenti la PAP (pressió arterial pulmonar), prendre mesures contraceptives per evitar l'embaràs –contraïndicat en pacients amb HAP– o l'ús d'oxigen suplementari en vols de més de 2 hores, entre d'altres.

2 Tractament farmacològic

2.1 Tractament farmacològic inespecífic

La retenció de líquids és freqüent i, tot i que no hi ha assaigs clínics aleatoritzats amb diürètics en pacients amb HAP, la pràctica clínica indica que produeixen una millora simptomàtica important.⁷ En pacients hipoxèmics –ja sigui en repòs, durant l'exercici o el son– es recomana l'administració d'oxigen; en cas d'arítmies supraventriculars o dilatació del ventriclle dret sovint s'administra digoxina. Sobre la base d'estudis no comparatius, l'anticoagulació amb warfarina es pauta en pacients amb HAP idiopàtica moderada o greu per aconseguir un INR entre 1,5-2,5. Abans de l'aprovació de tractaments específics, els antagonistes del calci –principalment nifedipina, diltiazem i amlodipina–⁷ foren considerats els tractaments farmacològics més eficaços en pacients amb HAP idiopàtica i els pacients que responen als blocadors de canals de calci tenen un bon pronòstic; malauradament, aquests pacients només constitueix 5-10% dels pacients amb HAP i d'aquí que, de manera freqüent, els tractaments específics acabin sent necessaris.

2.2 Tractament farmacològic específic

Les molècules disponibles actuen sobre els canvis estructurals o de regulació del llit vascular pulmonar; així doncs, aquest tractament farmacològic específic s'agrupa en tres classes principals: anàlegs de la

prostaciclina, antagonistes del receptor de l'endotelina i inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5. Segons diverses metanàlisis publicades,⁸⁻¹⁰ totes 3 classes han demostrat millores en els paràmetres hemodinàmics, la classe funcional i la tolerància a l'exercici en formes avançades d'HAP (classe funcional II a IV). Només un dels fàrmacs, l'epoprostenol intravenós, ha demostrat millores de la supervivència.

2.2.1 ANÀLEGS DE LA PROSTACICLINA

Els anàlegs de la prostaciclina han constituït l'element principal del tractament dels pacients amb HAP durant anys; actuen augmentant l'expressió de prostaciclina I₂, un potent vasodilatador amb efectes antiproliferatius i inhibidor de l'agregació plaquetària.

2.2.1.1 Epoprostenol

L'epoprostenol és una forma sintètica de la prostaciclina natural indicada en pacients amb HAP i classe funcional III i IV; millora la classe funcional, la tolerància a l'exercici i la supervivència en pacients amb HAP idiopàtica segons 3 assaigs clínics aleatoritzats. En pacients amb altres formes d'HAP no ha demostrat beneficis en termes de supervivència, però sí en la millora de paràmetres hemodinàmics i la capacitat funcional.¹¹

La seva administració requereix la implantació d'un catèter venós central de manera permanent i la utilització d'una bomba d'infusió continua portàtil, encara que no s'ha establert la dosi màxima; la dosi òptima se situa generalment entre 25-40 ng/kg.min però s'ha descrit que alguns pacients tractats durant anys poden rebre fins a 150-200 ng/kg.min.¹¹

Els esdeveniments adversos són molt freqüents; els principals són: cefalea, rubor, dolor mandibular, diarrea i artràlgia, i encara que es relacionen amb la dosi són ben tolerats, generalment. Només en casos greus és necessària la reducció de la dosi. Els riscos més greus de l'administració d'epoprostenol s'associen al sistema d'administració i inclouen infeccions en el lloc d'accés, obstrucció del catèter i sepsis.⁷ Cal evitar la interrupció brusca de la infusió ja que podria produir un efecte rebot amb empitjorament dels símptomes d'HAP i mort prematura.

2.2.1.2 Iloprost

L'iloprost és un anàleg de la prostaciclina més estable que l'epoprostenol; pot ser administrat per via inhalada, intravenosa o oral; la via inhalada permet arribar selectivament a la circulació pulmonar de manera selectiva. A dia d'avui, aquesta és l'única via d'administració d'iloprost aprovada a l'Estat espanyol en el context de l'HAP, concretament, per a pacients amb classe funcional III.

Diversos estudis han avaluat l'eficàcia del tractament amb iloprost en pacients adults: alguns autors conclouen que el tractament amb iloprost durant períodes prolongats de temps té efectes beneficiosos sobre les propietats hemodinàmiques i millora la capacitat per fer exercici; altres autors estableixen que, tot i que l'administració d'iloprost inhalat ha demostrat efectes favorables a curt termini, no pot utilitzar-se com a alternativa vasodilatadora en trac-

taments perllongats en pacients amb HAP greu per l'aparició de signes d'insuficiència cardíaca i la curta durada dels efectes hemodinàmics.¹²

La dosi és de 2,5-5 µg per inhalació administrats a través d'un dispositiu nebulitzador, però a causa de les seves característiques farmacocinètiques, són necessàries entre 6-9 inhalacions diàries de durada perllongada (5-15 minuts); amb tot, els esdeveniments adversos de l'iloprost inhalat són poc freqüents, lleus i transitoris i no obliguen a aturar el tractament, inclouen: tos, cefalea i dolor mandibular.

2.2.1.3 Altres anàlegs de la prostaciclina

El treprostinil i el beraprost són alternatives no disponibles a l'Estat espanyol; el treprostinil pot administrar-se tant per via intravenosa com subcutània i el beraprost és, a dia d'avui, l'únic anàleg de la prostaciclina d'administració oral.

2.2.2 ANTAGONISTES DEL RECEPTOR DE L'ENDOTELINA

L'endotelina-1 és un pèptid d'origen endotelial amb afinitat per 2 tipus de receptors: el receptor A –amb efecte vasoconstrictor i mitogen– i el receptor B –responsable de l'aclariment de l'endotelina-1 i amb acció vasodilatadora–; ambdós tipus de receptors estan presents en la musculatura llisa dels vasos i, a més, el receptor A està present en miòcits cardíacs i el receptor B, en cèl·lules endotelials. Els pacients amb HAP presenten una concentració plasmàtica d'endotelina-1 augmentada, per tant el bloqueig de la seva acció produeix vasodilatació i disminució de la pressió arterial pulmonar, a banda d'altres efectes sobre la pressió arterial i el cor.

El principal inconvenient de la seva administració és la toxicitat hepàtica, la qual va motivar la suspensió de la comercialització del sitaxentan fa uns mesos;¹³ atès que no es pot descartar que la toxicitat hepàtica sigui un efecte de classe de freqüència o gravetat variable, el Comitè de Medicaments d'Ús Humà de l'EMA (European Medicines Agency) ha iniciat una revisió sobre la toxicitat hepàtica del bosentan i l'ambrisentan per confirmar que segueixen sent una opció segura per al tractament de l'HAP, però fins al novembre de 2012 no s'ha publicat cap nota de premsa en el web de l'EMA que en desaconselli l'ús per motius de seguretat.

2.2.2.1 Bosentan

El bosentan és un antagonista dual dels receptors A i B de l'endotelina d'administració oral. Ha estat avaluat en pacients amb HAP idiopàtica i associada a malalties del teixit connectiu i a la síndrome d'Eisenmenger (un tipus de cardiopatia congènita cianòtica) en 5 assaigs clínics aleatoritzats, que han mostrat millores en la capacitat per fer exercici, la capacitat funcional, els paràmetres hemodinàmics i el temps fins al deteriorament clínic;⁷ diversos estudis observacionals suggereixen que els beneficis amb bosentan es mantenen en el temps. Està indicat en pacients amb classe funcional II i III, i qualsevol dels tres subtipus d'HAP avaluats,¹⁴ però hi ha experiència clínica limitada de l'ús del bosentan en pacients pediàtrics menors de 2 anys.

El tractament en adults s'inicia a dosis de 62,5 mg 2 cops/dia durant 4 setmanes i posteriorment s'augmenta fins a 125 mg 2 cops/dia; no s'ha definit la dosi de manteniment en la població pediàtrica.

Pot produir un augment de les transaminases hepàtiques dosi-depenent que remet amb l'aturada del tractament o la disminució de la dosi, per tant es recomana fer un seguiment periòdic de la funció hepàtica; s'ha descrit també anèmia, edema i alteració de l'espermatogènesi en alguns pacients. És un fàrmac potencialment teratogen, interacciona amb els anti-conceptius orals –que en disminueixen l'eficàcia– i la glibenclàmida –que incrementa el risc de toxicitat hepàtica.

2.2.2.2 Ambrisentan

L'ambrisentan és un antagonista selectiu del receptor de l'endotelina A; està aprovat per a pacients amb HAP idiopàtica i associada a malalties del teixit connectiu amb classe funcional II i III, principals poblacions incloses en els 3 assaigs clínics aleatoritzats conduïts. Segons els resultats, ha demostrat una millora dels símptomes, la capacitat per fer exercici, els paràmetres hemodinàmics i el temps fins al deteriorament clínic; aquests beneficis es mantindrien en el temps segons es desprèn dels diversos estudis d'extensió realitzats.

La dosi inicial és de 5 mg 1 cop/dia, però si es tolera, pot augmentar-se fins a 10 mg 1 cop/dia.

Els assaigs clínics han descrit alteracions en la concentració d'aminotransferases però en comparació amb el bosentan, sembla que el perfil de seguretat hepàtica és més favorable. Tot i això, es recomana fer un seguiment periòdic de la funció hepàtica –a banda de proves mensuals d'embaràs en dones en edat gestant– i de la concentració d'hemoglobina. Presenta també menys interaccions fàrmac-fàrmac que el bosentan.

L'ambrisentan fou avaluat dins el Programa d'Avaluació, Seguiment i Finançament de Tractaments d'Alta Complexitat l'any 2010 i es disposa d'un informe d'avaluació del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)¹⁵ que analitza l'evidència disponible i un dictamen del Consell Assessor de Tractaments Farmacològics d'Alta Complexitat (CATFAC); segons aquests documents, la prescripció d'ambrisentan ha de fer-se sota la supervisió d'un metge o metgessa amb expertesa en el tractament de l'HAP, però no s'estableix cap preferència d'ús respecte a bosentan.¹⁶

2.2.3 INHIBIDORS DE LA FOSFODIESTERASA TIPUS 5

Els inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5 (FDE-5) interfereixen en l'acció de la fosfodiesterasa pulmonar i augmenten la concentració intracel·lular de monofosfat cíclic de guanosina (GMPc), per la qual cosa provoquen vasodilatació.

Hi ha dos principis actius comercialitzats: sildenafil i tadalafil –tots dos disponibles a l'Estat espanyol–, que s'administren per via oral i estan aprovats per a

pacients adults amb HAP de classe funcional II i III. El sildenafil està aprovat també en població pediàtrica i adolescent, a diferència del tadalafil.

2.2.3.1 Sildenafil

El sildenafil té un efecte relaxant i antiproliferatiu sobre les cèl·lules musculars llises, millora els paràmetres hemodinàmics i la capacitat per fer exercici en pacients amb HAP idiopàtica, associada al teixit connectiu o a cardiopaties congènites.

La dosi recomanada de sildenafil en pacients amb HAP és de 20 mg 3 cops/dia a intervals de 6-8 hores; s'ha debatut si dosis més elevades podrien aportar un benefici major en les propietats hemodinàmiques, però l'ús d'aquestes dosis està fora d'indicació.

Els efectes secundaris principals del sildenafil són la cefalea, el rubor, la dispèpsia i l'epistaxi.

2.2.3.2 Tadalafil

El tadalafil és també un inhibidor de la FDE-5, de llarga duració; en un assaig clínic aleatoritzat comparat amb placebo, va augmentar de manera significativa la distància recorreguda en la prova de la marxa dels 6 minuts, el temps fins a l'empitjorament clínic i la qualitat de vida dels pacients.

S'administra a dosis de 40 mg 1 cop/dia i presenta un perfil de seguretat molt similar al del sildenafil.

2.2.4 TRACTAMENT COMBINAT

El tractament combinat amb fàrmacs de diferents mecanismes d'acció s'utilitza quan el tractament en monoteràpia no permet assolir els objectius definits a nivell individual. No es disposa d'informació de qualitat sobre les dosis, les interaccions i els efectes adversos de les diferents associacions de fàrmacs utilitzades en la pràctica clínica ni s'ha establert tampoc quina és la combinació o seqüència adequada de tractament.

Algunes de les combinacions estudiades, o en fase d'estudi, inclouen entre d'altres:¹¹

bosentan + epoprostenol
sildenafil + epoprostenol
sildenafil + bosentan
sildenafil + iloprost
bosentan + iloprost

2.3 Tractaments emergents

Tot i els beneficis aportats pel conjunt de fàrmacs disponibles, la prognosi dels pacients amb HAP segueix sent pobre; per aquest motiu, se segueix investigant i desenvolupant noves molècules, la majoria de les quals actuen per nous mecanismes d'acció.

2.4 Selecció de fàrmacs

El nombre de tractaments específics disponibles per a pacients amb HAP amb classe funcional II a IV ha experimentat un augment important en els darrers anys.

En el nostre entorn, les darreres guies de diagnòstic i tractament de l'HP de la Societat Europea de Cardio-

logia (SEC), la Societat Europea de Malalties Respiratòries (SEMR) i la Societat Internacional de Trasplantament Cardíac i Pulmonar (SITCP) (vegeu la figura 1)⁷ proposen l'epoprostenol com a fàrmac d'elecció en pacients amb classe funcional IV. En pacients amb formes menys greus ofereixen diverses possibilitats atès la manca d'estudis que comparin les diferents molècules; per a aquests casos consideren que la selecció s'ha de realitzar de manera individualitzada atenent a la indicació aprovada, la via d'administració, el perfil de seguretat i les preferències dels pacients. Tot i la importància, avui en dia, les guies no inclouen criteris farmacoeconòmics de selecció.

3 Tractament quirúrgic

Les alternatives de tractament quirúrgic inclouen la septostomia auricular amb baló i/o el transplantament pulmonar (únic o bilateral) o cardiopulmonar.

La septostomia està indicada en pacients seleccionats, refractaris al tractament farmacològic, amb classe funcional III-IV, síncope recurrent, insuficiència cardíaca dreta o com a tractament paliatiu. En casos avançats, també refractaris al tractament farmacològic, el transplantament pulmonar i el cardiopulmonar ofereixen una opció terapèutica acceptable que millora les propietats hemodinàmiques, l'oxigenació i la insuficiència cardíaca dreta i, en conseqüència també, la qualitat de vida i la supervivència.

Conclusions

L'HAP és una malaltia crònica de mal pronòstic, l'abordatge terapèutic de la qual s'adapta als objectius identificats de manera individual però depèn principalment de la classe funcional. A l'hora d'iniciar el tractament específic en pacients amb HAP cal tenir present dos punts importants:

- Conèixer que el cos de l'evidència que recolza la seva autorització la conformen assaigs clínics aleatoritzats que van incloure principalment pacients amb HAP idiopàtica i/o associada a malalties del teixit connectiu, motiu pel qual l'extrapolació a altres formes d'HAP ha de fer-se amb precaució.
- Saber que la prescripció dels tractaments i el seguiment de pacients a Catalunya ha de fer-se segons estableix la Instrucció de reordenació del procés d'atenció als pacients amb hipertensió pulmonar del CatSalut.¹⁷

Les autores declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.

Bibliografia

1. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 Suppl S):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 (EMA); 2008 [consultat juny 2009]. Disponible a: 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 [consultat novembre 2012]. Disponible a: 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 [consultat novembre 2012]. Disponible a: 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 [monografia a Internet]. Waltham, MA (US): UpToDate; 2012 [consultat novembre 2012]. Disponible a: 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 meta-analysis 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 meta-analysis 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 [monografia a Internet]. Waltham, MA (US): UpToDate; 2012 [consultat novembre 2012]. Disponible a: 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 (Theelin®): 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 [consultat novembre 2012]. Disponible a: www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_02-2011.pdf
14. European Medicines Agency [pàgina a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency; [consultat novembre 2012]. Disponible a: www.ema.europa.eu/ema/
15. Martínez L, Palacio N. Ambrisentan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Hipertensión pulmonar primaria y su tratamiento. Farm Hosp (Madrid). 2004;28(1):48-55
16. Dictamen del Consell Assessor de Tractaments Farmacològics d'Alta Complexitat (CATFAC) del Catsalut sobre l'ús d'ambrisentan en el tractament de la hipertensió arterial pulmonar. Barcelona: Departament de Salut. Servei Català de la Salut. Generalitat de Catalunya; 2011
17. Catsalut. Instrucció 03/2012, de reordenació del procés d'atenció als pacients amb hipertensió pulmonar. Barcelona: Catsalut. Servei Català de la Salut. Generalitat de Catalunya; 2012

Taula 1. Classificació clínica de la hipertensió pulmonar (Dana Point 2008)

1. Hipertensió arterial pulmonar
 - 1.1. Hipertensió arterial pulmonar idiopàtica
 - 1.2. Hipertensió arterial pulmonar familiar
 - 1.3. Hipertensió arterial pulmonar associada
 - 1.3.1. Malaltia del col·lagen vascular
 - 1.3.2. Curtcircuits congènits entre circulació sistèmica i pulmonar
 - 1.3.3. Hipertensió portal
 - 1.3.4. Infecció per VIH*
 - 1.3.5. Fàrmacs/toxines
 - 1.3.6. Altres (malalties tiroïdals, malalties per acumulació de glicogen, malaltia de Gaucher, telangièctasi hemorràgica hereditària, hemoglobinopaties, malalties mieloproliferatives, esplenectomia)
 - 1.4. Hipertensió pulmonar associada a substàncies venoses o capil·lars
 - 1.4.1. Malaltia venooclusiva pulmonar
 - 1.4.2. Hemangiomas capil·lar pulmonar
 - 1.5. Hipertensió pulmonar persistent del nou-nat
2. Hipertensió pulmonar associada amb malalties del cor esquerre
 - 2.1. Malaltia de l'aurícula esquerra o del ventricle esquerre
 - 2.2. Malalties de les vàlvules esquerres del cor
3. Hipertensió pulmonar associada amb malalties respiratòries pulmonars i/o hipòxia
 - 3.1. Malaltia pulmonar obstructiva crònica
 - 3.2. Malaltia de l'interstici pulmonar
 - 3.3. Apnea del son
 - 3.4. Malaltia d'hipoventilació alveolar
 - 3.5. Exposició crònica a altituds elevades
 - 3.6. Anomalies de desenvolupament
4. Hipertensió pulmonar deguda a malaltia trombotica i/o embòlia crònica
 - 4.1. Obstrucció tromboembòlica de les arteries pulmonars proximals
 - 4.2. Obstrucció tromboembòlica de les arteries pulmonars distals
 - 4.3. Embòlia pulmonar no trombotica (tumor, paràsits, material estrany)
5. Miscel·lània

Sarcoidosi, histiocitosi X, limfangiomatosi, compressió vasos pulmonars (adenopatia, tumor, mediastinitis fibrosa)
* virus de la immunodeficiència humana

Taula 2. Tractaments farmacològics específics per a la hipertensió arterial pulmonar comercialitzats a l'Estat espanyol

Fàrmac	Indicació	Condicions de dispensació	Via d'administració	Dosi	Cost mensual ^d
Epoprostenol Flolan [®]	Pacients HP primària amb classe funcional III i IV ^a	Ús hospitalari	IV	Inici: 2 ng/kg.min M: 20-40 ng/kg.min	17.019 € ^e
Iloprost¹ Ventavis [®]	Pacients amb HP primària amb classe funcional III ^a	Ús hospitalari	Inhalada	M: 15-45 mg/24 hc	7.451 € ^f
Bosentan¹ Tracleer [®]	Pacients amb HAP idiopàtica, associada a malalties teixit connectiu o a curtcircuits congènits sistemicopulmonars amb classe funcional II i III ^b	Ús hospitalari	Oral	Inici: 62,5 mg/12 h M: 125 mg/12 h	2.546 €
Ambrisentan¹ Volibris [®]	Pacients amb HAP idiopàtica o associada a malalties teixit connectiu, amb classe funcional II i III ^b	Ús hospitalari	Oral	5-10 mg/24 h	2.207 €
Sildenafil¹ Revatio [®]	Pacients adults amb HAP idiopàtica o associada a malalties del teixit connectiu amb classe funcional III ^b Pacients pediàtrics i adolescents en HAP idiopàtica o associada a malaltia cardíaca congènita	Ús hospitalari	Oral	20 mg/8 h	564 €
Tadalafil¹ Adcirca [®]	Pacients adults amb HAP idiopàtica o associada a malalties del teixit connectiu de classe funcional II o III ^a	Ús hospitalari	Oral	40 mg/8 h	641 €

M=manteniment

¹ Designació com a medicament orfe de l'Agència Europea del Medicament

^a Indicació terapèutica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

^b Indicació terapèutica de l'Agència Europea del Medicament

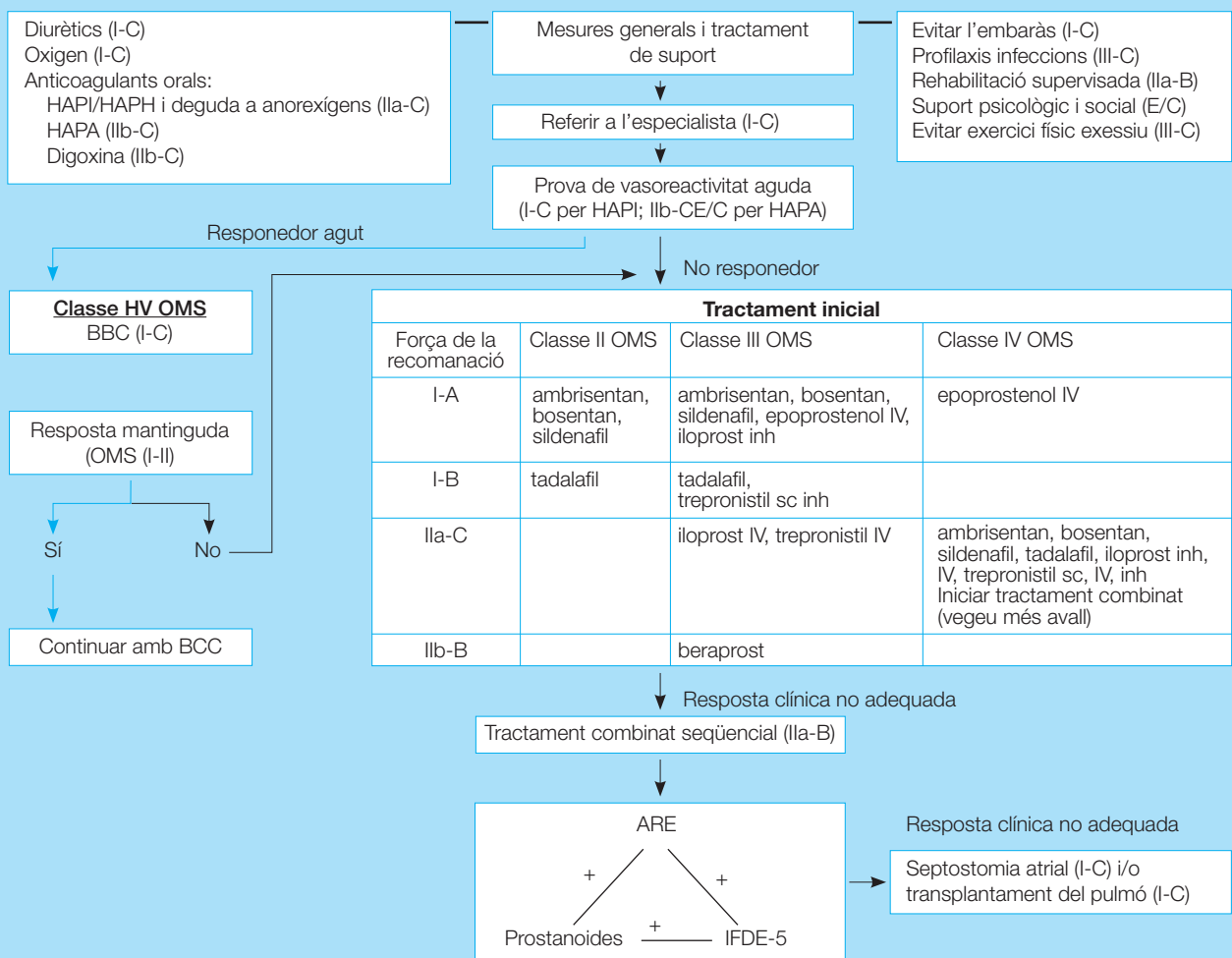
^c Dosi dispensada per l'embotallador del nebulitzador

^d Cost de la dosi de manteniment basat en el preu d'adquisició (PVP IVA inclòs) segons la base de dades de Medicaments del Consell General de Col·legis Farmacèutics

^e Per a un pacient de 65 kg

^f Per a 9 inhalacions de 2,5 µg

Figura 1. Algorisme de tractament de la hipertensió arterial pulmonar de la SEC, SEMR i la SITCP⁷



ARE: antagonista del receptor de l'endorelina; BCC: blocadors dels canals de calci; HAPA: hipertensió arterial pulmonar associada; HAPI: hipertensió arterial pulmonar idiopàtica; HAPH: hipertensió arterial pulmonar hereditària; IFDE-E: inhibidor de la fosfodiesterasa tipus 5; inh: inhalat; IV: intravenós; OMS: Organització Mundial de la Salut; sc: subcutani; SEC: Societat Europea de Cardiologia; SEMR: Societat Europea de Malalties Respiratòries; SITCP: Societat Internacional de Transplantament cardíac i pulmonar.

Data de redacció: **Novembre 2012**

En el proper número: **Consideracions per un ús segur dels opioïdes en el maneig del dolor crònic no oncològic. Algunes consideracions per a la millora del seu ús**

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

Comitè científic: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M^a José Gaspar, Rosa Madrdejos, Eduardo Mariño, Carlos Martin, Pilar López, Josep Manuel Llop, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud 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.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

