



Orientaciones 2016

**MANEJO CLÍNICO
DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR
GRUPO I**

Subsecretaría de Salud Pública

División de Prevención y Control de Enfermedades

Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica

Orientaciones Para el Manejo Clínico de la Hipertensión Pulmonar Arterial. Grupo I.
Santiago, Minsal.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

Fecha 1ª edición y publicación: 2016

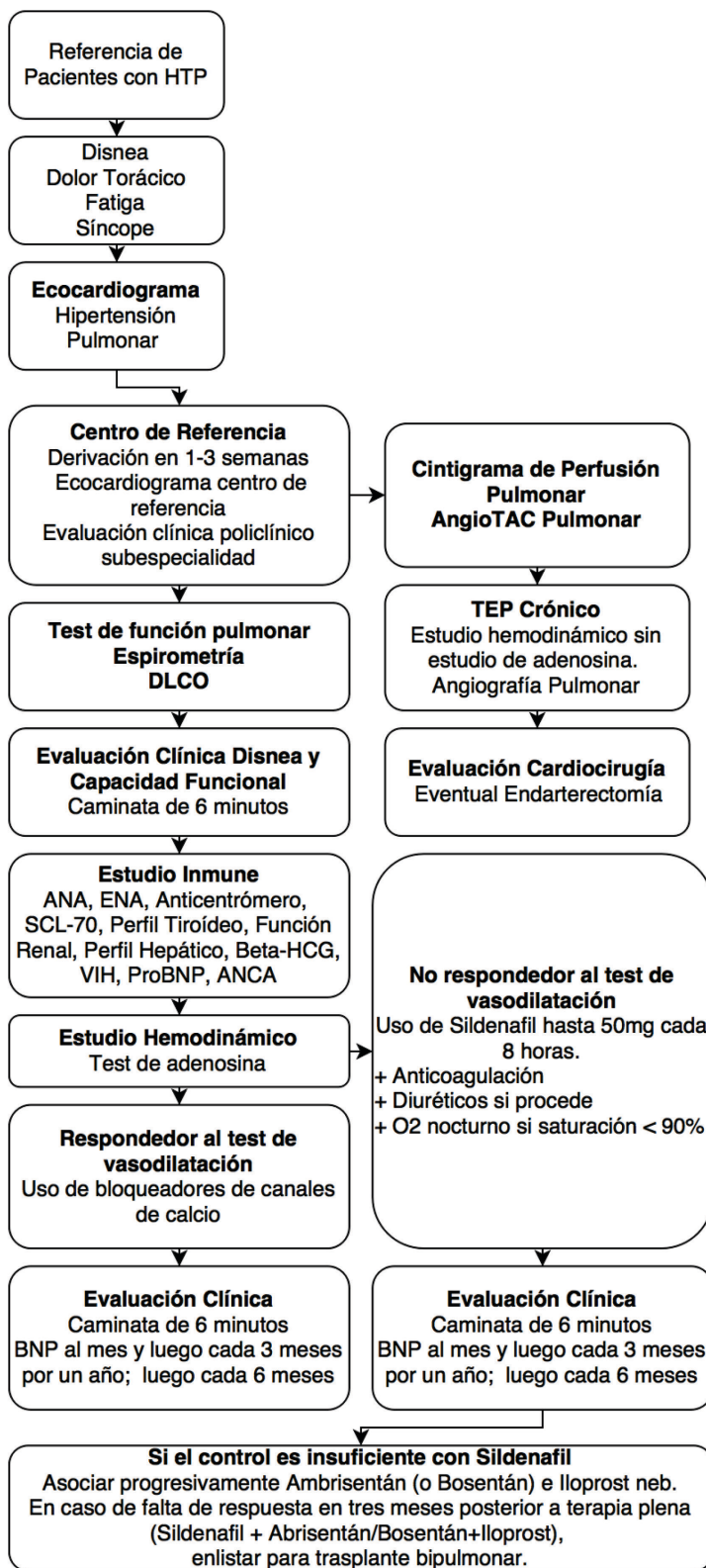
ABREVIATURAS

HTP	Hipertensión Pulmonar
HAP	Hipertensión Arterial Pulmonar
PAPm	Presión media de la arteria pulmonar
RVP	Resistencia vascular pulmonar
DLCO	Examen de difusión pulmonar de monóxido de carbono
BCC	Bloqueadores de los canales de calcio
ERAs	Antagonistas de receptores de endotelinas
PAPS	Presión Sistólica de Arteria Pulmonar
PCP	Presión de capilar pulmonar
TAPSE	Excursión sistólica antero - posterior del anillo tricuspídeo

ÍNDICE

ALGORITMO PARA PACIENTE CON HAP	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVOS	7
2.1. Objetivo general	7
2.2. Objetivos Específicos	8
3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN	8
4. DIAGNÓSTICO	8
4.1. Sospecha Clínica.....	8
4.2. Confirmación diagnóstica.....	10
5. TRATAMIENTO	13
5.1. Criterios de Inclusión	17
5.2. Criterios de Exclusión	18
5.3. Tratamiento no farmacológico.....	18
5.4. Tratamiento farmacológico.....	20
6. SEGUIMIENTO	21
7. METODOLOGÍA.....	22
7.1. Búsqueda de evidencia	22
8. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS.....	23
8.1. Grupo Elaborador.....	23
8.2. Grupo Revisor.....	24
8.3. Declaración de Conflictos de Interés.....	24
9. BIBLIOGRAFÍA.....	25

ALGORITMO PARA PACIENTE CON HAP



1. INTRODUCCIÓN

Se define Hipertensión Pulmonar (HTP), como el aumento de la presión media de la arteria pulmonar ≥ 25 mmHg (PAPm ≥ 25 mmHg). Por otro lado, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad crónica y progresiva, de baja prevalencia pero alto impacto por su curso grave y potencialmente letal. Se define la HAP, del punto de vista hemodinámico invasivo, al aumento de la presión media de la arteria pulmonar en reposo (PAPm ≥ 25 mmHg), con una presión capilar pulmonar o enclavamiento ≤ 15 mmHg (1).

Se ha estimado para la HAP (fórmula de la National Institute of Health), un promedio de supervivencia de 2,8 años o una supervivencia promedio de 40% a dos años en pacientes adultos y de 10 meses en población pediátrica sin tratamiento. Múltiples son los mecanismos involucrados que conducen a través de una progresiva obliteración del lumen vascular pulmonar, debido a proliferación de la capa media e íntima, a un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP), lo que lleva a un aumento de la presión arterial pulmonar. Existe un sustrato genético para esta condición, que se reconoce tendría el carácter de autosómico dominante con penetrancia incompleta, es decir sólo el 25% de los que acarrean el gen desarrollan la enfermedad (1).

La Hipertensión Arterial Pulmonar es una condición poco reconocida, y de diagnóstico que suele ser tardío, siendo los síntomas más comunes: disnea, dolor torácico, fatiga y síncope (1-3). Dado lo impreciso y vago de la sintomatología inicial de la mayoría de los pacientes, no es infrecuente que sean tratados entre otras condiciones como asmáticos o con cuadros de angustia.

La actual clasificación de la OMS de la Hipertensión Pulmonar comprende los siguientes grupos:

Grupo 1	Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP).
Grupo 2	Hipertensión Pulmonar (HTP) debido a enfermedad cardíaca izquierda.
Grupo 3	HTP Asociada a Enfermedad Pulmonar.
Grupo 4	HTP por Enfermedad Tromboembólica Crónica.
Grupo 5	HTP debida a múltiples Mecanismos.

Clasificación de la clase funcional de la OMS:

Clase I	Sin síntomas en el ejercicio.
Clase II	Disnea, fatiga, mareos, angina o presíncope con la actividad física habitual. Niños: Leve limitación actividad física; alimentación lenta, cansancio con juegos, asistencia escolar 75%; sano en reposo.
Clase III	Marcada limitación a la actividad física, síntomas con actividad física mínima. Niños: marcada limitación física, siestas largas, disnea, síncope o presíncope, retraído, <50% asistencia al colegio, bien en reposo.
Clase IV	Inhabilitados para toda actividad física, síntomas en reposo. Niños: Muy sintomático con actividad física, síncope.

En Chile, se desconoce la real prevalencia de la enfermedad, sin embargo, extrapolando de las prevalencias e incidencias generadas por países con sistemas de salud que permiten un mayor control sobre toda la población, se dispone de datos de prevalencias del orden de 25-50/millón de habitantes, lo que proyectado a una población de 17 millones permite estimar que en Chile podrían existir entre 400-850 pacientes, presentándose unos 30 casos nuevos por año (3). En niños existe una prevalencia de 2-4/millón de niños, lo que proyectado a una población infantil de 4 millones permite estimar 8-16 pacientes, presentándose unos 2 casos nuevos por año (39).

Esta orientación de manejo clínico considera fundamentalmente a la Hipertensión Arterial Pulmonar HAP grupo I (HAP) ya sea idiopática, heredable, asociada a mesenquimopatías, o enfermedades del tejido conectivo.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico de la Hipertensión Pulmonar Grupo I.

2.2. Objetivos Específicos

1. Entregar orientaciones para el diagnóstico oportuno de la Hipertensión Pulmonar Grupo I.
2. Entregar orientaciones para el tratamiento de la Hipertensión Pulmonar Grupo I.
3. Entregar orientaciones para el seguimiento de los pacientes con diagnóstico definitivo de Hipertensión Pulmonar Grupo I.

3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

Esta orientación no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Sospecha Clínica

El diagnóstico suele sospecharse en el contexto de paciente joven, mujer (relación 8:1 con hombres), con síntomas vagos tales como disnea, fatiga, dolor torácico, síncope, palpitaciones entre otros. En niños la disnea es el síntoma más frecuente (66%), así como también fatiga, síncope, dolor torácico, palpitaciones y retraso pondoestatural. El diagnóstico de HAP es complejo, para lo cual se sugiere complementar el estudio inicial con una amplia batería de exámenes de laboratorio e imágenes. El Ecocardiograma es el principal examen de pesquisa, a pesar de la variabilidad inter e intraobservador. En manos expertas, una ecocardiografía que muestre una presión sistólica de arteria pulmonar (PAPS) >36 mmHg con cavidades derechas dilatadas, sumado a un contexto clínico compatible, obligan a efectuar un esfuerzo confirmatorio de esta condición dadas las repercusiones clínicas, psicológicas, laborales, económicas y éticas que involucra el diagnóstico de HAP. El examen

confirmatorio mediante técnica invasiva, en laboratorio de hemodinamia es el cateterismo derecho (1).

En etapas iniciales la hipertensión arterial pulmonar puede ser asintomática. No obstante, cuando están presentes, los síntomas son inespecíficos y a menudo son difíciles de diferenciar de otras enfermedades pulmonares o cardiovasculares. El intervalo entre el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico puede ir entre 2 y 3 años (4, 5). La disnea de ejercicio es el síntoma de presentación más frecuente, le siguen en importancia el dolor torácico, la fatiga y el síncope. En raras ocasiones, los pacientes pueden presentar hemoptisis (6, 7). En el estudio de Zagolin y cols, el 83% de los pacientes tenía dos o más síntomas en el momento de la consulta al centro de referencia (5).

Tabla 1. Síntomas Frecuentes en Pacientes con Hipertensión Pulmonar

Síntomas	Rich et al. N=187	Zagolin et al. N=29
Disnea	60%	100%
Dolor Torácico	13%	48%
Fatiga	19%	38%
Síncope	13%	38%
Fenómeno de Raynaud	10%	

Un examen físico normal no descarta hipertensión pulmonar. Pero, cuando presentan anormalidades del examen físico tienden a localizarse en el sistema cardiovascular. Un examen cuidadoso suele detectar signos de la hipertensión pulmonar y de hipertrofia ventricular derecha. Aunque no se han realizado análisis rigurosos de la sensibilidad y especificidad de los hallazgos en el examen físico, la experiencia sugiere que la probabilidad de HAP aumenta cuando ciertos hallazgos están presentes tales como: 1) el componente pulmonar acentuado del segundo ruido cardíaco (P2) que se observa en > 90% de los pacientes con HAP; y 2) un soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea. La distensión venosa yugular (onda a), la hepatomegalia, el edema periférico, la ascitis y las extremidades frías caracterizan a un paciente en un estado más avanzado (4, 6). Por lo general, la auscultación pulmonar es normal.

4.2. Confirmación diagnóstica

El diagnóstico de HAP se realiza junto a la búsqueda dirigida de otras enfermedades que podrían ocasionar disnea, fatiga, dolor torácico o síncope (Tabla 1).

Los exámenes básicos necesarios antes de derivar a un centro de referencia donde se efectuará el examen confirmatorio, cateterismo derecho, son:

1. Ecocardiografía compatible con HAP según los siguientes criterios: PAPS >50 mmHg o PAPS entre 36–50 mmHg con cavidades derechas dilatadas o signos de insuficiencia de ventrículo derecho (VD), asociado o no a derrame pericárdico. La sensibilidad y especificidad de la ecocardiografía en el diagnóstico de HAP es de 69% y 94%, respectivamente, lo que implica que en un porcentaje de pacientes la ecocardiografía puede subestimar o sobreestimar la PAPm (9,10,11).

En pacientes asintomáticos con Esclerodermia se recomienda realizar un ecocardiograma anual buscando hipertensión pulmonar. En otras enfermedades del colágeno se recomienda la ecocardiografía sólo si hay síntomas (9,10,11,12,13,14).

2. AngioTAC de Tórax permite descartar enfermedad tromboembólica pulmonar y otras patologías pulmonares. Una arteria pulmonar (AP) >29 mm tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad del 89% para diagnóstico de HAP(9). El AngioTAC no sustituye al cintigrama pulmonar de ventilación perfusión en el proceso de descarte de enfermedad tromboembólica crónica.
3. En los centros de referencia se realizará el Cintigrama Ventilación Perfusión, para el descarte de enfermedad tromboembólica pulmonar crónica.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de Hipertensión Pulmonar.

1. Cuadros de angustia (evaluación por psiquiatra).
2. Asma Bronquial, (espirometría-contexto clínico- test cutáneo).
3. Insuficiencia Cardíaca Izquierda, valvular o miocárdica (ecocardiografía, evaluación por cardiólogo).
4. Patología pulmonar parenquimatosa (espirometría, DLCO, TAC de Tórax).
5. Apnea del sueño (clínica, test Epworth, polisomnografía).
6. Enfermedad tromboembólica crónica: (AngioTAC, Cintigrama perfusión pulmonar).

Tabla 3. Resultado de exámenes sugerentes de HAP para derivar a centro de referencia.

Examen	Resultado Sugerente
Clínica compatible	Presencia de disnea, fatiga, dolor torácico, síncope.
ECG	Signos de crecimiento de cavidades derechas en D2, V1-V2, Bloqueo incompleto de rama derecha o Bloqueo completo de rama derecha, signo S1Q3, T3.
Radiografía Tórax	Elementos de crecimiento de aurícula o ventrículo derecho y de interlobar (>16 mm) a derecha.
Test función pulmonar	Espirometría normal con DLCO moderada o severamente disminuida es sugerente.
Angio-TAC de Tórax	Signos sugerentes de crecimiento de AP (diámetro mayor que aorta, o >29 mm) con parénquima normal o con mínimas alteraciones.
Ecocardiografía	PAPS>50 mmHg o >36 mmHg con cavidades derechas dilatadas o con elementos de disfunción VD.

Criterios de derivación a centros de referencia

Se recomienda derivar a centros de referencia aquellos pacientes con sospecha clínica y Ecocardiograma compatibles, habiendo descartado razonablemente otras entidades que sean la causa de los síntomas, o de la elevación de la presión de arteria pulmonar. Esta derivación no debiera tardar más de 8 semanas en concretarse.

La Hipertensión Pulmonar (HAP) es una condición hemodinámica y fisiopatológica definida de manera invasiva mediante cateterismo derecho por el aumento de la presión media de arteria

pulmonar igual o mayor a 25 mmHg, y PCP menor o igual a 15 mmHg en reposo, obtenida durante un cateterismo derecho (15,16,17,18). Este diagnóstico debe ser efectuado en centros con experiencia en el estudio y diagnóstico de pacientes con HAP. Estos centros deben disponer de servicio de radiología (TAC, angioTAC, Angiografía pulmonar), pabellón de hemodinamia y cateterismo derecho, angiografía pulmonar, y test de vasoreactividad.

El registro de la presión de enclavamiento o presión de capilar pulmonar permitirá diferenciar a aquellos pacientes con HAP con presión de enclavamiento igual o inferior a 15 mmHg (precapilar: Grupos I, III, IV y V de la OMS), de aquellos con presiones sobre 15 mmHg que corresponderán a pacientes con hipertensión venocapilar pulmonar secundaria a patología del corazón izquierdo (valvulopatía mitral o aórtica, disfunción sistólica ventricular izquierda: grupo II de la clasificación OMS).

El cateterismo derecho permitirá la medición del gasto cardíaco por termodilución. Además, debe realizarse toma de muestras para oximetría (vena cava superior, arteria pulmonar y muestra sistémica), para descartar la presencia de cortocircuito intracardíaco.

Por otra parte, el cateterismo cardíaco permitirá realizar la prueba de reactividad vascular pulmonar para definir a aquellos pacientes con HAP idiopática respondedores que pueden ser tratados con BCC. El óxido nítrico inhalado (10 y 20 partes por millón), es el patrón de referencia para el test de reactividad vascular pulmonar. Alternativas aceptadas son epoprostenol endovenoso (2 a 12 ng/kg/min), adenosina intravenosa (50 a 250 ug/min).

El uso de oxígeno, BCC, inhibidores de fosfodiesterasas, nitroprusiato u otros vasodilatadores no han demostrado utilidad para reconocer a los respondedores. Se define como respondedor a aquel paciente en quien se logra un descenso de la PAPm \geq 10mmHg, alcanzando un valor igual o menor a 40 mmHg de la PAPm con gasto cardíaco normal o aumentado durante el test vasodilatador (9).

El diagnóstico de HAP estará dado por los siguientes hallazgos del cateterismo derecho: PAPm \geq 25 mmHg, con PCP < 15 mmHg, y en ausencia de patología pulmonar, enfermedad pulmonar tromboembólica crónica u otras patologías poco frecuentes.

5. TRATAMIENTO

Una vez efectuado el diagnóstico de HAP, mediante cateterismo derecho, el paciente recibirá una terapia acorde con la capacidad funcional en que se encuentre, etiología y estratificación de riesgo.

Las terapias en HAP son “objetivo-específicas”, es decir están dirigidas a algunas de la vías patogénica conocidas, ya sea de la vía del óxido nítrico (NO), prostaciclina o endotelina como se comenta a continuación. Es así, que en la etiopatogenia de la HAP juega un rol preponderante la disfunción del endotelio, pérdida de los mecanismos normales de vaso dilatación, entre los que participa el óxido nítrico y las prostaciclina y aumento del efecto vasoconstrictor de diversos mediadores como endotelina, tromboxano (19). En la vasodilatación mediada por óxido nítrico participa el GMPc (guanilato monofostato cíclico), que es el responsable de la vasodilatación y es destruido por diversas fosfodiesterasas. El Sildenafil y el tadalafil son inhibidores de la fosfodiesterasa 5, que se encuentra ampliamente distribuida en el territorio pulmonar. Al interferir en esta inhibición, permite mayor concentración de GMPc activo disponible para dilatar territorio vascular pulmonar. Se ha observado que estos pacientes tienen tanto aumentado los niveles de endotelina como disminuidos los de prostaglandinas, de manera que tienen aumento de la vasoconstricción y proliferación del endotelio; y un bloqueador de las primeras como bosentán, macitentán o ambrisentán, o un análogo sintético de las segundas permite suplir el defecto fisiológico (1,2,3).

En la actualidad existe consenso que previo al inicio de cualquier terapia, probada o experimental es fundamental efectuar un estudio hemodinámico mediante catéter de Swan-Ganz y junto con confirmar el diagnóstico, evaluar la respuesta vasodilatadora que da cuenta de la reactividad vascular del territorio vascular remanente, y susceptible de responder a terapia (20). Puede realizarse con Óxido nítrico, adenosina o prostaglandinas (1,21). La prevalencia de vasoreactividad en la literatura es de 12% según el estudio francés de Sitbon y col. (22) y en la experiencia nacional es muy similar, de 11% (19). En niños la vasoreactividad puede ser mayor, hasta un 40% (39). Sólo los pacientes vasoreactivos se benefician del uso de bloqueadores del calcio tipo diltiazem o dihidropiridinas (Amlodipino o Nifedipino) (19). En aquellos en los que no se logra una respuesta vasodilatadora adecuada (no vasoreactivos), se benefician de las terapias objetivo específicas disponibles, de demostrada eficacia que involucran las principales vías patogénicas de la HAP:

- I. En la vía de las prostaciclina; Epoprostenol (prostaglandina endovenosa), Iloprost o treprostinil (prostaglandina nebulizada), teprostinil (prostaglandina subcutánea), treprostinil o beraprost, y selexipag (análogo no porostanoide oral).
- II. En la vía de los inhibidores de fosfodiesterasas como Sildenafil-tadalafil (inhibidor fosfodiesterasa 5); y los recientemente aprobados estimuladores de la guanilato ciclase Riociguat (23,24).
- III. En la vía de los antagonistas de receptores de endotelina como Bosentán-Ambrisentán-Macitentan (ERAs).

La terapia con prostaciclina endovenosa es la mejor terapia disponible ya que ha demostrado mejorar supervivencia, calidad de vida, variables hemodinámicas, Capacidad Funcional y de la distancia recorrida, sin embargo su uso es complejo y muy costoso (23). Sildenafil ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de pacientes con HAP y es la principal droga utilizada en su terapia debido a la mejor relación costo-efectividad para nuestro país (23,24,25,26).

Se recomienda que los pacientes no respondedores a la terapia inicial luego de tres meses, escalen a terapia de combinación (bivariada) con Ambrisentán o Bosentán, y si luego de otros tres meses no hay respuesta satisfactoria, se procede a terapia trivariada sumando Iloprost nebulizado, e incorporación al programa de trasplante pulmonar (23,27,28). Esta modalidad de terapia escalonada según metas es lo que se ha denominado "terapia guiada por objetivos". Los parámetros que se evalúan para considerar respuesta o no son: clase funcional de la OMS, distancia recorrida en caminata de 6 min, presión arterial sistólica de la arteria pulmonar (PAPS), presencia de derrame pericárdico y excursión sistólica antero - posterior del anillo tricuspídeo (TAPSE) en Ecocardiografía, consumo de oxígeno peak en Test Cardiopulmonar cuando se dispone de él, BNP o Pro-BNP y algunos parámetros hemodinámicos cuando se repite el cateterismo tales como PAPm, presión de aurícula derecha (PAD) (23,27,28).

Se debe considerar que estas drogas específicas pueden asociarse unas con otras, sin ajuste de dosis, ya que no se ha observado una potenciación de efectos adversos. La única excepción la constituye la asociación de Sildenafil con Riociguat por aumento del efecto hipotensor (23).

En pacientes vírgenes a tratamiento con ERAs se sugiere inicio con Ambrisentán, y continuar tratamiento en aquellos que se encuentren con Bosentán, cambiando a Ambrisentán sólo en caso de intolerancia conocida o alergia. Pacientes en tratamiento con Iloprost se sugiere mantener terapia y agregar ERAs ante falla de tratamiento. En niños no existen reportes con el uso de Ambrisentán por lo que se sugiere mantener el uso con Bosentán.

Las terapias farmacológicas son clave en el enfrentamiento de esta patología sin embargo, desde el consenso de expertos 2013 se ha recomendado asociar la Rehabilitación pulmonar con indicación IA debido a que en conjunto con la terapia farmacológica logra una mejor estabilización de estos pacientes y una clara mejoría funcional y de calidad de vida (23).

Se deben monitorizar los posibles efectos adversos asociados a la terapia específica tales como: cefalea o dispepsia en sildenafil; Edema de extremidades o elevación significativa de las pruebas hepáticas con antagonistas de receptores de endotelinas; mialgias, diarrea, dolor mandibular y cefalea con prostanoïdes; hipotensión en el caso de riociguat; rash alérgico con cualquiera de ellos, entre otros.

Terapia Combinada se refiere al uso simultáneo de más de una terapia específica para HAP:

- a. Sildenafil/Tadalafil + prostaciclina (iloprost o treprostinil o selexipag), o
- b. Sildenafil/Tadalafil + antagonistas receptores endotelinas (bosentán, macitentán o ambrisentán), o
- c. Prostaciclina + antagonistas receptores endotelinas, o
- d. La combinación de alguna de las drogas clásicas con nuevas sustancias.

Existen numerosos ensayos que demuestran que la combinación de estas sustancias es segura y efectiva (27,29,30,31). Un reciente meta-análisis de 6 ensayos randomizados controlados con terapia combinada, que incluyeron 858 pacientes comparó con grupo control y terapia combinada, redujo el riesgo de deterioro clínico en manera significativa (RR 0,48;95% IC:0,26-0,91;p=0,023), incrementó la distancia recorrida en 22 metros, y redujo la PAPm, la presión de aurícula derecha, así como la resistencia vascular pulmonar. La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos (32).

Se sugiere la terapia combinada en clase funcional de la OMS III y IV en los casos en que de acuerdo a la aproximación "Terapia guiada por objetivos" (Tabla N°4) no se logren los objetivos que sugieren buena respuesta al tercer mes de monoterapia (9,23). Los objetivos Terapéuticos son:

1. Clase Funcional: Mejoría / paso a Clase Funcional OMS I - II.
2. Normalización o disminución significativa > 50% del NT-proBNP o BNP.
3. Caminata de 6 min superior a 400 metros, o un incremento de la distancia recorrida superior a 30 metros con Presión Sistólica Sistémica post ejercicio superior a 120mmHg.
4. Ecocardiograma: Función ventrículo derecho: TAPSE mayor de 18 mm, y derrame pericárdico no mayor a leve.

Tabla N° 4: Terapia guiada por Objetivos adaptada por equipo *

EVALUACIÓN	BUEN CONTROL	MAL CONTROL
Clase funcional OMS	I-II	Persistencia o paso a clase III-IV
BNP o proBNP o Nt-proBNP	Normalización o disminución >50% respecto al basal	Persistencia elevado o disminución <50% respecto al basal
Caminata de 6 min	>400 m o incremento >30m respecto al previo con Presión Sistólica sistémica post ejercicio>120mmHg Niños: solo en mayores de 5 años	<400 m o incremento inferior a 30 m respecto al previo con presiones sistólicas <120mmHg post ejercicio
Eco cardiografía	Sin derrame o leve si previamente era moderado, y TAPSE>18mm	Derrame pericárdico mayor que leve o TAPSE<18 mm.

*Los autores de esta orientación han efectuado la adaptación de las guías europeo-americanas para la situación nacional en atención a la disponibilidad de recursos.

El eje central de la evaluación “Terapia guiada por objetivos” es la distancia recorrida en el Test de caminata de 6 minutos, y se requiere el no cumplimiento de un 2º objetivo, luego de 3 meses de terapia, para añadir una nueva droga específica, de acuerdo a la disponibilidad del centro y características del paciente, y de no cumplirse estos objetivos en 3 meses, se recomienda añadir otra droga y enlistar para trasplante bipulmonar.

Resumen de terapias según clase funcional (23,33) de acuerdo a las drogas disponibles en el país:

Terapias en Clase funcional II	Terapias en Clase funcional III	Terapias en Clase funcional IV
Sildenafil/tadalafil Bosentán/macitentan Ambrisentan Iloprost nebulizado Riociguat	Sildenafil/tadalafil Bosentán/macitentan Ambrisentan Iloprost nebulizado o treprostinil v.o. o nebulizado o selexipag Riociguat	Epoprostenol endovenoso en bomba infusión continua (*)
	Iloprost e.v. (*) Treprostinil e.v. (*)	Sildenafil/tadalafil Bosentán/macitentan Ambrisentan Treprostinil, iloprost, selexipag Riociguat Solos o en combinación de 2-3 drogas
	Terapia combinada inicial (2 drogas)	Terapia combinada inicial

*Terapia no existente en el país aún, pero recomendada en guías internacionales

5.1. Criterios de Inclusión

- Diagnóstico confirmado de HAP invasivamente.
- HAP idiopática, heredable, asociada a mesenquimopatías o enfermedades del tejido conectivo.
- En Clase funcional II- III luego de optimizada la terapia inicial en dosis plena (inhibidor de la fosfodiesterasa 5), en nivel máximo, en tratamiento continuo por 3 meses, sin respuesta.
- En Clase funcional IV luego de optimizada la terapia inicial en dosis plena (inhibidor de la fosfodiesterasa 5), en nivel máximo, en tratamiento continuo por un periodo breve de 2 semanas a 1 mes, sin respuesta.
- Personas con riesgo vital.

5.2. Criterios de Exclusión

- Personas con HAP perteneciente al Grupo I, con alergia conocida a estos medicamentos
- Falta de asistencia sistemática a controles
- No adherencia a indicaciones, adicciones activas tales como tabaquismo, alcoholismo.
- Daño orgánico cerebral con postración
- Embarazo en caso de ERAs.

5.3. Tratamiento no farmacológico

Junto con la terapia farmacológica específica, se considera de crucial importancia la adherencia a medidas no farmacológicas específicas que permiten de manera coadyuvante, beneficiar en la mejor calidad de vida y sobrevida de los pacientes. Se enumeran a continuación las medidas más relevantes que deben ser implementadas en estos pacientes:

REHABILITACIÓN

Los pacientes con HAP deben ingresar a un programa de Rehabilitación cardiorespiratoria y muscular. Se recomienda sea supervisada en los primeros 3 meses, controlada con oximetría de pulso y frecuencia cardíaca y si Saturación es $<91\%$ se debe adicionar oxígeno por naricera 3 lt y continuar la rehabilitación luego de una pausa y si la frecuencia cardíaca es $>120/\text{min}$ se debe detener hasta su recuperación. Los ejercicios aprobados son en modalidad aeróbica (cardio) más resistivos y cargas livianas (1-2 kg) asociado a tono, ejercicios respiratorios y equilibrio. Una vez completada la fase supervisada los pacientes pueden continuar su rehabilitación en domicilio (3-5 veces a la semana) (23,34).

TERAPIA ANTICOAGULANTE

Es un hecho reconocido que los fenómenos trombóticos por anomalías en las vías de coagulación y fibrinólisis están presentes en la etiopatogenia y progresión de la enfermedad (35,36).

Se recomienda anticoagulación oral con INR 2-3 en HAP grupo I especialmente en el grupo idiopático (23). No existe suficiente evidencia para su recomendación en HAP asociado a Enfermedad del Tejido conectivo.

TERAPIA DIURÉTICA

Suelen adicionarse diuréticos como furosemida o hidroclorotiazida asociados o no, a medicamentos antialdosterónicos tipo espironolactona fundamentalmente en pacientes con evidencias de VEC (volumen extravascular aumentado) y en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de insuficiencia ventricular derecha.

OXIGENOTERAPIA

Se recomienda oxigenoterapia ambulatoria si la saturación basal es inferior a 91% con el propósito de mantener $PO_2 > 60$ mmHg la mayor parte del tiempo, 15 horas al día al menos (23,37,38).

APOYO PSICOLÓGICO

Como muchas enfermedades crónicas, la HAP sobre todo al momento del diagnóstico produce una ansiedad y aislamiento social significativo (39) por lo que se recomienda que los pacientes asistan a terapia de grupo o personalizada para lograr el apoyo necesario para sobrellevar la enfermedad (23,37,38).

MEDIDAS GENERALES

Se recomienda que los pacientes eviten altura en niveles sobre 1500 m (25,37,38) y si deben efectuar viajes en avión, deben ser con oxígeno 2 ó más litros por naricera previa autorización de su médico tratante. Se recomienda evitar drogas que definitivamente o probablemente puedan provocar HAP tales como aminorex, fenfloramina, dexfenfloramina, cocaína, hierba de San Juan y fenilpropanolamina (23,37,38).

5.4. Tratamiento farmacológico

Dosis y administración

Ambrisentán

Por vía oral, inicio de 5 mg al día, en monodosis. Pudiendo aumentarse la dosis hasta 10mg Vía o al día.

No requiere monitorización de pruebas hepáticas.

Niños: No existe experiencia.

Bosentán:

Adultos: el tratamiento se inicia a una dosis de 62,5 mg cada 12 h vía oral y luego del mes, si las pruebas hepáticas son normales o menos de 3 veces elevadas SGOT y SGPT, podrá ajustarse de manera ascendente a la dosis de 125 mg cada 12 hrs vía oral en forma permanente con control de pruebas hepáticas mensuales.

Niños: 1 mg/kg 2 veces por día, por 4-8 semanas pudiendo aumentar a 2mg/kg/día siempre fraccionado en dos dosis diarias.

Son efectos adversos esperables de Bosentán: congestión nasal, cefalea o rash pasajero o tratable con antialérgicos a nivel de cuello y tronco. Son efectos adversos serios la elevación de pruebas hepáticas >5 veces que obliga a la suspensión del fármaco en forma permanente. El ascenso entre 3-5 veces de las transaminasas obliga a bajar la dosis a la mitad y volver a evaluar al mes siguiente.

Iloprost:

Por vía inhalatoria, a dosis de 5-10 µg por inhalación, 6 a 8 veces al día lo que implica 2-4 ampollas diarias (dosis media diaria entre 30-80 µg/día). Se sugiere partir con 5 µg por

nebulización, 8 veces al día lo que implica efectuar nebulizaciones cada 2-3 h. Si al primer mes no hay respuesta con la dosis inicial y no hay molestias que impidan su ajuste ascendente, se procederá a duplicar la dosis inicialmente utilizada, manteniendo el número de nebulizaciones.

Niños: 2,5 µg por inhalación, 6 a 8 veces al día, pudiéndose aumentar a 5 µg si no hay respuesta después del primer mes de tratamiento.

Tratamiento combinado: podría ser considerado en pacientes seleccionados (Ej.: en lista de trasplante): La asociación de Bosentán e Iloprost, podría considerarse en pacientes refractarios (documentado con evaluación clínica, test de marcha y cateterismo derecho), que se mantienen en clase III-IV luego de un lapso mínimo de 3 meses con uno de estos fármacos.

6. SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes con HAP es clínico, funcional y hemodinámico. Se recomienda que los pacientes sean evaluados luego del diagnóstico definitivo, en un centro de referencia en los meses: 1-3-6-12 y luego del primer año, si se mantiene estable, cada 6 meses (37).

- a. Seguimiento Clínico: Basado en Clase Funcional de la OMS asociado a una evaluación clínica dirigida a la búsqueda de elementos de disfunción ventricular derecha, eventos adversos, nivel funcional, calidad de vida y estado funcional laboral, social y familiar.
- b. Seguimiento de laboratorio: Se sugiere el uso de biomarcadores tales como Pro-BNP o BNP o Nt-ProBNP como estimación del nivel de dilatación del ventrículo derecho. Este examen se recomienda esté disponible en cada control, ya que su nivel marca conducta. Es un marcador de respuesta favorable a la terapia, cuando sus niveles se acercan a la normalidad, o disminuye de un control a otro en más de un 50% para considerar una respuesta favorable.
- c. Seguimiento Funcional: se sugiere en cada control disponer de la información aportada por el test de caminata de 6 min, en el que lo más relevante es: la distancia recorrida, y la presión arterial sistólica post ejercicio. Son elementos de mal pronóstico en el seguimiento de un paciente que ha iniciado terapia, la presencia de una distancia recorrida inferior a 400 m o un incremento inferior a

30 m respecto al estudio previo (mínimo clínicamente significativo) y una presión arterial sistólica inferior a 120 mmHg post ejercicio.

- d. **Ecocardiografía:** Se sugiere una nueva Ecocardiografía de control al menos una vez al año en pacientes estables con buena respuesta clínica, funcional y hemodinámica. La Ecocardiografía permitirá precisar dos elementos pronósticos relevantes para orientar la terapia del pacientes: La presencia o no de derrame pericárdico y el TAPSE como estimación sustituta de la funcionalidad del ventrículo derecho. En los casos de respuesta no satisfactoria a la terapia una monitorización más frecuente con Ecocardiografía, como herramienta de evaluación de los cambios en la terapia (37).

Tabla Resumen de los principales exámenes utilizados en el seguimiento de los pacientes con HAP

Examen	Periodicidad
Clase funcional OMS	En cada consulta médica programada
BPN- NT Pro BNP	Mes 1-3-6-12-18-24 y luego semestral
Caminata 6 min	Mes 1-3-6-12-18-24 y luego semestral
Ecocardiografía (TAPSE, derrame pericardio)	1 al año
Cateterismo derecho	En caso de falla de terapia y nuevas alternativas terapéuticas disponible

7. METODOLOGÍA

7.1. Búsqueda de evidencia

Búsqueda de evidencia Se realizó una búsqueda de literatura científica en Medline y fuentes secundarias (Cochrane Library, Scielo), que privilegió la identificación de revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica de buena calidad, y en ausencia de estas, estudios originales del mejor nivel de evidencia disponible.

8. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

8.1. Grupo Elaborador

Dra. Mónica Zagolín	Médico Cirujano Instituto Nacional del Tórax
Dr. Polenzi Uriarte	Médico Cirujano, Instituto Nacional del Tórax
Dr. Francisco Arancibia	Médico Cirujano, Instituto Nacional del Tórax
Dr. Pablo Castro	Médico Cirujano, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica
Dr. Pablo Sepúlveda	Médico Cirujano, Hospital San Juan de Dios
Dr. Luis Sepúlveda	Médico Cirujano, Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dr. Marcelo Llancaqueo	Médico Cirujano, Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dr. Ricardo Sepúlveda	Médico Cirujano Asesor Respiratorio, Depto. Enfermedades No Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Dr. Daniel Aguirre	Médico Cardiólogo Pediatra Intervencionista Hospital de Niños Roberto del Río
Dra. María Carolina Cruz	Médico Pediatra Broncopulmonar Hospital de Niños Roberto del Río

8.2. Grupo Revisor

Dra. Tamara Soler	Médico Cirujano Asesor Respiratorio, Depto. Enfermedades No Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Dra. Dolores Tohá Torm	Médico Cirujano Jefa Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica Ministerio de Salud
Dr. Dino Sepúlveda Viveros	Médico Cirujano Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica Ministerio de Salud
Mat. Pamela Burdiles Fraile	Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica Ministerio de Salud

8.3. Declaración de Conflictos de Interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Marius M. Hoeper, Harm Jan Bogaard, Robin Condliffe, Robert Frantz, Dinesh Khanna, Marcin Kurzyna, David Langleben, Alessandra Manes, Toru Satoh, Fernando Torres, Martin R. Wilkins, David B. Badesch. Definition and Diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 (25, Suppl D) World Expert Symposio Nice 2013.
2. Gibbs JSR, Higenbottam TW Recommendations of the management of pulmonary hypertension in clinical practice. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee. *Heart* 2001;86 (suppl 1):il-il3.
3. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007 Jul;30(1):104-9.
4. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann InternMed* 1987;107:216-23.
5. Zagolin M, Wainstein E, Uriarte P, Parra C. Caracterización clínica, funcional y hemodinámica de la población con hipertensión pulmonar arterial evaluada en el Instituto Nacional del Tórax. *RevMéd Chile* 2006; 134: 589-95.
6. McGoon M. The assessment of pulmonary hypertension. *ClinChestMed* 2001; 22:493-508.
7. Fishman A. Fishman A. Pulmonary hypertension and cor pulmonale. In: Fishman A, ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw Hill, 1998:1261-1296.
8. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:719-25.
9. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *EurHeart J*. 2009 Oct;30(20).

10. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J RespirCritCareMed*. 2009 Apr 1;179(7):615-21.
11. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, Barst RJ, Benza RL, Liou TG, Turner M, Giles S, Feldkircher K, Miller DP, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010 Feb;137(2):376-87.
12. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *EurRespir J*. 2012 Sep;40(3):596-603.
13. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1973-81.
14. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians.
15. Hatano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension: Report on a WHO Meeting, Geneva 15-17 October 1973. Geneva, World Health Organization, 1975.
16. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern med* 1991: 343 - 349.
17. Peacock AJ, Murphy N, Mc Murray JJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-109.
18. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493 - 2537 American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am CollCardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1573-619.

19. Zagolin M et al. Vasorreactividad a adenosina en los pacientes con hipertensión pulmonar arterial: Prevalencia y respuesta clínica, funcional y hemodinámica al tratamiento con diltiazem. *Rev Chil Enf Respir* 2009; 25: 8-14.
20. Rubin, LJ, Barst Rj, Kaiser LR, et al. Primary pulmonary hypertension. ACCP Consensus Report. *Chest* 1993;104:236.
21. Morgan JM, McCormack DG, Griffiths MJD et al. Adenosine as a vasodilator in Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 1991;84:1145-1149.
22. Sitbon O., Humbert M, Jais X., Loos V., Provencher S, Garcia G., et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-11.
23. Galie N, Corris P, Frost A, Girgis R, Granton J, Zhi Cheng Jing, Klepetko W et al. Update treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25), Suppl D60-72.
24. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Zhi-Cheng Jing et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:4:330-340.
25. Wilkens H, Guth A, Koenig J et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-1222.
26. Abrahams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84(2):E4.
27. Ghofrani HA, Rose Frank, Shermuly RT et al. Oral Sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158-64.
28. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-1141.
29. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24:353-359.
30. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Euro Respir J* 2004;24:1007-1010.

31. Hoeper M, Taha N, Bekjarova A. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003;22:330-334.
32. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010;31:2080-6.
33. McLaughlin V, Gaine S, Howard L, Leuchte H, Mathier M, Mehta S, Palazzini M et al :treatment goals of pulmonary hypertension. *JAm Coll Cardiol* 2013; 62(25):D73-81.
34. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper M, Halank M et al . Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482-1489.
35. Fuster V, Steele PM, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-587.
36. Herve P, Humbert M, Sitbon O. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;22:451-458.
37. Galie N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, Beghetti M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1235-38.
38. Simmoneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick R, Delcroix M, Denton C, Elliot G et al. *JACC* 2009;54(1):s43-54.
39. Loewe B, Graefe K, Ufer C et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004; 66:831-836.