

Guía de Práctica Clínica GPC

Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión arterial Pulmonar Primaria En el Adulto

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-433-11



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

MTRO. DANIEL KARAM TOUMEH

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. SANTIAGO ECHEVARRÍA ZUNO

TITULAR DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. FERNANDO JOSÉ SANDOVAL CASTELLANOS

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DR. ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

DR LEOPOLDO CANDELAS MONDRAGÓN

COORDINADORA DE EDUCACIÓN

DR. SALVADOR CASARES QUERALT

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

DR. ÁLVARO JULIÁN MAR OBESO

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

DRA. IRMA HORTENSIA FERNÁNDEZ GÁRATE

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

DR. VICTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por IMSS
© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
División de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria en el Adulto** México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/gpc.htm>

CIE-10: I 27.0 Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria GPC: Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria en el Adulto

AUTORES Y COLABORADORES

Coordinadores:

Dra. Ma. Antonia Basavilvazo Rodríguez	Ginecología y Obstetricia	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinadora de Programas Médicos/ División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
--	---------------------------	--------------------------------------	---

Autores:

Dr. Octavio Narváez Porras	Neumología		UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI
Dr. Sergio Eduardo Solorio Meza	Cardiología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. UMAE No. 1 Bajíos León, Guanajuato.
Dr. Héctor Glenn Valdez López	Neumología		Médico Adscrito al servicio de Fisiología Pulmonar y Laboratorio de Sueño. UMAE 34 Monterrey, N.L.

Validación interna:

Dr. Edgar Bautista Bautista	Neumología Terapia Intensiva	Secretaría de Salud	Jefe de Servicio de la Unidad de Terapia Intensiva/ Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria (INER) México, D.F.
Dr. Juan Carlos Cruz García	Cardiología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico no Familiar/ UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza Delegación Norte D.F. México

Validación externa:

Dr. <Nombre>	<Especialidad>	<Institución>	<Cargo/Unidad>
--------------	----------------	---------------	----------------

ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES	4
1. CLASIFICACIÓN.	6
2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA.....	7
3. ASPECTOS GENERALES.....	8
3.1 ANTECEDENTES	8
3.2 JUSTIFICACIÓN	9
3.3 PROPÓSITO	10
3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA	10
3.5 DEFINICIÓN.....	11
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES	12
4.1 CLASIFICACIÓN	13
4.2 DIAGNOSTICO.....	15
4.2.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO (ANEXO 5.3 CUADRO III)	15
4.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (LABORATORIO Y GABINETE)	16
4.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (VER ANEXO 5.4 CUADRO I).....	21
4.5 SEGURIDAD FARMACOLÓGICA	30
4.6 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	31
4.6.1 MEDIDAS GENERALES	31
4.7 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	34
4.8 CRITERIOS DE REFERENCIA	37
4.8.1 DEL PRIMER AL SEGUNDO NIVEL	37
4.9 CRITERIOS DE REFERENCIA	37
4.9.1 DEL SEGUNDO AL TERCER NIVEL.....	37
4.10 CRITERIOS DE CONTRA-REFERENCIA.....	38
4.10.1 DEL TERCER A PRIMER O SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN.....	38
4.11 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO	38
5. ANEXOS	39
5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	39
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	41
5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD.....	46
5.4 MEDICAMENTOS	50
5.5 ALGORITMOS	53
6. GLOSARIO	55
7. BIBLIOGRAFÍA.	56
8. AGRADECIMIENTOS.....	60
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	61

1. CLASIFICACIÓN.

Catálogo maestro: IMSS-433-11	
Profesionales de la salud.	Médicos Neumólogos, Médicos cardiólogos.
Clasificación de la enfermedad.	CIE-10: I 27.0 Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria
Categoría de GPC.	Segundo y Tercer nivel
Usuarios potenciales.	Medicina Interna, Neumología, Cardiología, Médicos de Urgencias, Intensivistas.
Tipo de organización desarrolladora.	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco.	Hombres y Mujeres mayores de 16 años
Fuente de financiamiento / patrocinador.	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas.	Historia Clínica - Biometría Hemática, Oximetría de pulso ECG, Tele de Tórax, Pruebas de Funcionamiento Pulmonar, , radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, TAC, Cateterismo cardíaco, Prueba del ejercicio cardiopulmonar, Prueba de vasoreactividad, gasometría, ecocardiograma, Gamagrama pulmonar, Tomografía computarizada, angiografía pulmonar, resonancia magnética ecografía abdominal, Pruebas de función pulmonar --- Marcadores bioquímicos estudios inmunológicos. Tratamiento Farmacológico : Nifedipina, Amlodipino, Diltiazem, Inhibidores de fosfodiesterasa, Sildenafil Tadalafil, Iloprost, Treprostinil, Antagonistas de receptores de Endotelina, Bosentan, Sitaxetan , , Anticoagulantes orales, Diuréticos, Oxígeno, Digoxina Oxigenoterapia Trasplante Pulmonar y Cardíaco Rehabilitación supervisada
Impacto esperado en salud.	• Mejorar calidad de vida y Clase funcional • Reducción de Mortalidad. • Reducción de costos • Diagnóstico oportuno • Retrasar el deterioro clínico • Mejorar sobrevida
Metodología^a.	Adopción de guías de práctica clínica o elaboración de guía de nueva creación: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor, de acuerdo con la escala utilizada, selección o elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada.>
Método de validación y adecuación.	Enfoque de la GPC: enfoque a responder preguntas clínicas mediante la adopción de guías y/o enfoque a preguntas clínicas mediante la revisión sistemática de evidencias en una guía de nueva creación> Elaboración de preguntas clínicas. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda. <especificar cuáles se utilizaron, de las siguientes: Revisión sistemática de la literatura. Búsquedas mediante bases de datos electrónicas. Búsqueda de guías en centros elaboradores o ó compiladores. Búsqueda en páginas Web especializadas Búsqueda manual de la literatura.> Número de fuentes documentales revisadas: 4 Guías seleccionadas: 6 Revisiones sistemáticas: 3 Ensayos controlados aleatorizados: 15 Reporte de casos: 2 Estudios de Cohorte: 7 Revisiones Clínicas: 7 Observaciones Epidemiológicas: 3 Consenso: 4
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda: <institución que validó el protocolo de búsqueda>. Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: <institución que validó por pares> Revisión institucional: Institución que realizó la revisión> Validación externa: <institución que realizó la validación externa> Verificación final: <institución que realizó la verificación>
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro	IMSS-433-11
Actualización	Fecha de publicación: 29/09/2011. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE DIRIGIR SU CORRESPONDENCIA A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA, CON DOMICILIO EN DURANGO No. 289 Piso 2^a, COL. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06700, TELÉFONO 52 86 29 95.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Cómo se define la Hipertensión Arterial Pulmonar?
2. ¿Cómo se clasifica la Hipertensión Arterial Pulmonar?
3. ¿Cuál es el abordaje Inicial de la Hipertensión Pulmonar?
4. ¿Qué estudios diagnósticos se requieren para la evaluación de los pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar?
5. ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales de HAP?
6. ¿Cómo se estratifica clínicamente?
7. ¿Cuál es la utilidad del ECO cardiograma en HAP?
8. ¿Cuál es la utilidad de los biomarcadores en HAP?
9. ¿Cuál es la utilidad de la caminata de 6 minutos?
10. ¿Cuál es la utilidad del cateterismo cardiaco?
11. ¿Qué tratamientos se emplean en el manejo de HAP?
12. ¿Cuál es la utilidad de los inhibidores de la Fosfodiesterasa?
13. ¿Cuál es la utilidad de los antagonistas de los receptores de Endotelina?
14. ¿Cuál es la utilidad de los prostanoides?
15. ¿Cuál es la utilidad de la terapia combinada?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

La Hipertensión Pulmonar Primaria es una Enfermedad compleja, grave, progresiva, de gran letalidad e incurable sin causa conocida de su origen. Su pronóstico se ha modificado favorablemente desde hace unas décadas con la llegada de nuevas terapias farmacológicas, principalmente las derivadas de las prostaciclina, antagonistas de los receptores de la endotelial y los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa. La enfermedad se caracteriza por un aumento en la resistencia al flujo sanguíneo a través de la Arteria Pulmonar, y su diagnóstico se sustenta característicamente al detectar una presión pulmonar arterial media de 25 mmHg o mayor ^{Galié, 2009}

Aunque la incidencia de la HAP idiopática o Primaria entre la población general se ha calculado en 2.4 casos por millón de habitantes. Datos epidemiológicos comparativos acerca de la prevalencia de los diferentes tipos de HAP, por ejemplo en un estudio desarrollado en un laboratorio de ecocardiografía en una población de 4579 pacientes, reportan una prevalencia de la HAP fue de 10.5%, de los cuales el 78% se presentaba cardiopatía izquierda, 9.7 neumopatías e hipoxemia, .6%% Hipertensión arterial pulmonar tromboembólica y el resto sin criterios bien definidos. De acuerdo a la última clasificación, la Hipertensión Arterial Pulmonar se dividió en 5 grupos (Cuadro I anexo 6.3): Entre las diferentes formas de HAP que conforman el primer grupo se encuentra la HAP Idiopática con mayor prevalencia en Mujeres y con una frecuencia de aproximadamente 5.9 casos por Millón. La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) Familiar asociada a una mutación del Receptor-2 de la Proteína Morfogénica del Hueso (BMPR2). La HAP asociada a Enfermedad Cardíaca Congénita, Fármacos y toxinas, Hipertensión Portal, Hemoglobinopatías, Enfermedades del Tejido Conectivo y VIH.

Estadísticas en Francia se reportan de 15 por cada millón adultos y en Bélgica la prevalencia se reporta de 1.7 por millón de adultos.

Los cambios histopatológicos de la enfermedad, se clasifica en varios grados que van inicialmente desde hipertrofia de la pared vascular media y proliferación en la capa íntima así como trombosis y engrosamiento de la adventicia hasta en etapas esclerosis, fibrosis y lesiones plexiformes en las etapas más avanzadas de la enfermedad. Estos cambios generan vasoconstricción del lecho vascular pulmonar, disminución efectiva de la superficie correspondiente a la circulación pulmonar y ambos contribuyen de manera significativa al incremento de la resistencia vascular pulmonar y de la impedancia al ventrículo derecho.

El cuadro clínico de la Hipertensión arterial pulmonar consiste en un grupo de signos y síntomas cardiorrespiratorios inespecíficos, incluyendo disnea, ataque al estado general, angina o dolor precordial, distensión abdominal, elevación preesternal izquierda, intensificación del segundo ruido cardíaco, soplo pan sistólico en foco tricúspide diastólico de insuficiencia pulmonar, distensión venosa yugular, hepatomegalia, edema periférico, ascitis además de los datos clínicos propios de la patología subyacente o asociada en caso de hipertensión arterial secundaria. ^{Humbert, 2004, Humbert, 2009, Humbert, 2006, Galié, 2009, Peacock, 2007}

El abordaje inicial es clínico, con una Historia Clínica completa y exploración física complementando con estudios auxiliares.

La evaluación de pacientes ante la sospecha requiere una serie de estudios de confirmación de la sospecha diagnóstica, además para clarificar el grupo clínico al que pertenece y evaluar el deterioro funcional y hemodinámico.

El diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar definitivo se realiza a través del cateterismo cardiaco con la presencia de Presión Arteria Pulmonar Media mayor de 25 mm Hg (3.3 kPa) y una presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg y con gasto cardiaco normal o bajo.

Otras pruebas diagnósticas complementarias son: Electrocardiograma (ECG) Radiografía torácica, Pruebas de función pulmonar, Prueba del ejercicio cardiopulmonar, gasometría, ecocardiograma, gammagrafía pulmonar, Tomografía computarizada, angiografía pulmonar, resonancia magnética ecografía abdominal, Marcadores bioquímicos estudios inmunológicos, siendo el cateterismo cardíaco derecho la prueba de oro diagnóstica de HP. ^{Galiè, 2009}

El Tratamiento de la HAP se fundamenta en contrarrestar los efectos derivados de la patología del propio lecho vascular pulmonar que ocasiona una elevación de la resistencia vascular pulmonar y alteraciones funcionales y morfológicas del ventrículo derecho inicialmente y en etapas avanzadas la de ambos ventrículos derecho e izquierdo así como su interdependencia, limitando el consumo de Oxígeno sistémico y ocasionando intolerancia a la actividad física por insuficiencia cardiaca.

El tratamiento farmacológico incluye como primera línea vasodilatadores del tipo calcio antagonistas y más recientemente los derivados de la prostaciclina, Óxido nítrico y antagonistas de los receptores de la endotelina. ^{Humbert, 2004, McLaughlin, 2004}

La prueba de vasoreactividad orienta el tratamiento farmacológico, Cuando la prueba es positiva está indicado los calcioantagonistas, en caso de ser negativa y son clase III o IV están indicados los antagonistas de la endotelina (Bosentan o Análogos de prostaciclina, cuando no hay mejoría ante el Tratamiento médico se indicará Atrioseptostomía o Trasplante de Pulmón.

La Hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad progresiva y grave que amenaza la vida. La supervivencia de la HAP se calcula en 68% a 2.8 años, en 48% entre 1 y 3 años y en un 34% a 5 años. Y aunque, avances recientes en la terapia farmacológica de la enfermedad han permitido disminuir la magnitud de su repercusión hemodinámica así como los síntomas, el deterioro gradual es inevitable y la única intervención capaz de cambiar el desenlace de la misma podría ser el trasplante Pulmonar sin embargo esta condición esta poco explorada hasta el momento y la dificultad en tener más casos centros y mayor número de centros capaces de desarrollar esta intervención la hace incierta con respecto a su efectividad como tratamiento de esta enfermedad. ^{Humbert, 2004, McLaughlin, 2004}

3.2 JUSTIFICACIÓN

El desarrollo de esta guía se justifica por la importancia que juega el personal de salud en la identificación y manejo del paciente con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAPP). En los últimos años han surgido nuevas formas de abordaje diagnóstico y terapéutico de la HAP y aunque existen lineamientos generales de manejo, la información tiene evidencia clínica limitada en algunas áreas, y existe debate sobre algunas conductas terapéuticas. La enfermedad aún se considera incurable y en muchos casos el efecto de los diversos fármacos y tratamiento quirúrgico modifica poco la evolución natural de la enfermedad condicionando un deterioro significativo de la calidad de vida y gran impacto económico.

El enfoque de esta guía se centra en el Diagnóstico y tratamiento de pacientes con HAP del Grupo I de acuerdo a la última clasificación de HAP de Dana Point 2008.

3.3 PROPÓSITO

El propósito de la Guía es proporcionar información actualizada al personal de salud involucrado en el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), uniformar criterios basados en la evidencia clínica disponible y emitir recomendaciones prácticas con fundamento científico para proporcionar atención y diagnóstico oportuno de la enfermedad, tratamiento efectivo y optimización de los recursos y reestableciendo en la medida de lo posible a los pacientes con HAP a su actividad cotidiana habitual con mejor calidad de vida.

3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica: **Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria en el Adulto** forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

- Como identificar a los pacientes con sospecha de Hipertensión Arterial Pulmonar.
- Componentes de la Historia Clínica y Exploración Física en HAP.
- Estudios complementarios de diagnóstico inicial.
- Actualización Médica.
- Incrementar la referencia oportuna y eficiente de pacientes con sospecha de HAP a segundo y tercer nivel.
- Mejorar la Calidad asistencial.

Esta guía pone a disposición del personal de segundo y tercer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para:

- Determinar la utilidad de los estudios complementarios de diagnóstico.
- Utilidad del ECO cardiograma como método de exploración y diagnóstico inicial.
- Utilidad del cateterismo cardiaco derecho y sus indicaciones y contraindicaciones.
- Información sustentada de la utilidad de los nuevos fármacos para el tratamiento de HAP.

- Información sobre la utilidad de los biomarcadores como pronóstico en la HAP
- Utilidad de la caminata de 6 minutos como marcador de evolución y pronóstico.
- Determinar el rol de la rehabilitación pulmonar en la HAP
- Cuál es el estado actual del trasplante pulmonar en México.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central de los servicios de salud.

3.5 DEFINICIÓN

Hipertensión Arterial Pulmonar: Enfermedad compleja, grave, progresiva, de gran letalidad e incurable.

Se define Hemodinámicamente como una Presión de Arteria Pulmonar Media mayor de 25 mm Hg (3.3 kPa) y una presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg medidas por cateterismo cardiaco derecho con gasto cardiaco normal o bajo. Deberá sospecharse siempre que se evidencie a través de ecocardiografia una Presión arterial pulmonar sistólica PAPs mayor de 36 mmHg y o una velocidad de regurgitación tricuspidea mayor de 3 l/s. No existe evidencia actual para fundamentar la definición de HAP en ejercicio mayor de 30 mmHg medida por cateterismo cardiaco.

Se han descrito diferentes vías patogénicas en esta enfermedad entre las cuales figura la disfunción endotelial como mecanismo central con varios mecanismos biológicos, patológicos y moleculares que convergen hacia la misma. Su prevalencia se calcula en 15 casos por millón en todas sus formas.

Hipertensión arterial Primaria: Hipertensión Pulmonar sin causa conocida, caracterizada con un aumento progresivo de la presión pulmonar arterial y de las resistencias pulmonares. ^{Sitbon, 2005}

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

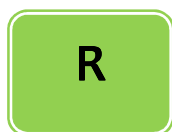
Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	1a [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

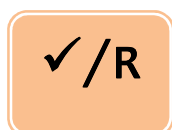
Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4.1 CLASIFICACIÓN

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	La Hipertensión Arterial Pulmonar se define hemodinamicamente como una Presión Arterial media mayor de 25 mmHg y Presión Capilar Pulmonar menor de 15 mmHg en presencia de un gasto cardiaco bajo o normal medido a través de Cateterismo cardiaco.(HAP Precapilar) . Considerándose como Hipertensión Pulmonar Primaria o Idiopática cuando no existe causa conocida, IV [E: Shekelle] <i>Galié, 2008</i> III [E: Shekelle] <i>Humbert, 2009</i> IV [E: Shekelle] <i>Sitbon, 2005</i>

La Clasificación actualizada de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es la siguiente (Ver anexo 5.3 cuadro I)

- 1.1 Idiopática
- 1.2 Heredable
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK-1 endoglin (Con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)
 - 1.2.3 Desconocida
- Inducida por Fármacos o toxinas
- HAP asociada a:
 - Enfermedades del tejido conectivo
 - VIH
 - Hipertensión Portal
 - Enfermedad Cardíaca Congénita
 - Esquistosomiasis
 - Anemia Hemolítica Crónica
 - Hipertensión Arterial Pulmonar persistente del recién nacido
- 1.6 Enfermedad Veno Oclusiva Pulmonar y/o Hemangiomatosis Capilar Pulmonar
2. Hipertensión Pulmonar causada por Cardiopatía Izquierda
 - 2.1 Disfunción Sistólica
 - 2.2 Disfunción Diastólica
 - 2.3 Enfermedad Valvular
3. Hipertensión Pulmonar por Enfermedades Pulmonares y/O hipoxia
 - 3.1 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
 - 3.2 Enfermedad Pulmonar Intersticial
 - 3.3 Enfermedad Pulmonar con patrón mixto restrictivo y obstructivo
 - 3.4 Trastorno respiratorio del Sueño
 - 3.5 Trastorno de hipoventilación
 - 3.6 Exposición crónica a gran altitud
 - 3.7 Anomalías del Desarrollo
4. Hipertensión Pulmonar Tromboembólica crónica
5. Hipertensión Pulmonar por mecanismos poco claros o multifactoriales
 - 5.1 Desórdenes Hematológicos; Desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía.
 - 5.2 Desórdenes sistémicos: Linfangioleiomiomatosis, Histiocitosis de Células de Langerhans, Sarcoidosis, Vasculitis, Neurofibromatosis.
 - 5.3 Defectos Metabólicos: Enfermedad de Gaucher, Trastornos tiroideos, Enfermedad del almacenamiento del

E

IV

[E: Shekelle]

Galié, 2008

III

[E: Shekelle]

Simonneau, 2009

glucógeno.

5.4 Otros: Enfermedad Tumoral, Mediastinitis Fibrosa, Insuficiencia Renal Crónica con diálisis, ALK-1 Cinasa tipo 1 similar a receptores de activina; BMPR-2 Receptor de proteínas morfógenas óseas tipo 2; HAPA Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a; VIH Virus de Inmunodeficiencia Humana.

4.2 DIAGNOSTICO

4.2.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO (ANEXO 5.3 CUADRO III)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Las manifestaciones clínicas de la Hipertensión Arterial pulmonar son poco específicas siendo los más frecuentes: Disnea Debilidad o fatiga Sincope Cianosis Segundo ruido pulmonar reforzado y a veces un cuarto ruido Soplos de Insuficiencia tricuspídea y pulmonar.	IV [E: Shekelle] <i>Galié, 2009</i>
		III [E: Shekelle] <i>Baumgartner, 2010</i>
R	Una historia clínica completa para la detección del Hipertensión Pulmonar debe incluir: Antecedentes Heredo Familiares y Personales Patológicos de defectos cardiacos o genéticos.	C <i>Marelli, 2009</i>
	Interrogatorio dirigido a sintomatología cardiorrespiratoria. Exploración Física- Componente pulmonar del segundo ruido acentuado, soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea, tercer ruido del Ventrículo derecho, distensión venosa yugular, hepatomegalia, edema periférico y ascitis en etapas avanzadas, así como cianosis.	D [E: Shekelle] <i>Galié, 2009</i>

4.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (LABORATORIO Y GABINETE)

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E El diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar definitivo se realiza a través del cateterismo cardiaco derecho (CCD) con la presencia de Presión Arterial Pulmonar Media mayor de 25 mm Hg (3.3 kPa) y una presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg y con gasto cardiaco normal o bajo, es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esta enfermedad.	III [E: Shekelle] Galié, 2009
R Se recomienda Cateterismo Cardiaco Derecho en todos los pacientes con HAP para confirmar diagnóstico, evaluar severidad y valorar tratamiento farmacológico para HAP. En el caso de Hipertensión arterial Primaria o Idiopática el diagnóstico se hace por exclusión, posterior a descartar una patología causal de la Hipertensión	I, C [Galié, 2009] D [E: Shekelle] Sitbon, 2005
E La Realización del Cateterismo Cardiaco Derecho (CCD) en HAP es útil para: • Confirmación del Diagnóstico • Evaluar la Gravedad • Planteamiento de Terapia farmacológica • Evaluación de eficacia Farmacológico • Evaluación del Deterioro clínico • Evaluación de Terapia Combinada •	I-C [E: Shekelle] Galié, 2009
✓/R Ante la confirmación de Hipertensión arterial Pulmonar se debe de realizar estudios auxiliares diagnósticos con fines de determinar si es Hipertensión arterial Primaria o Idiopática o Secundaria	Punto de buena práctica.

R

Otras pruebas diagnósticas útiles en HAP son: Electrocardiograma (ECG) Radiografía torácica, Pruebas de función pulmonar, Prueba del ejercicio cardiopulmonar, gasometría, ecocardiograma, gammagrama pulmonar, Tomografía computarizada, angiografía pulmonar, resonancia magnética ecografía abdominal, Marcadores bioquímicos estudios inmunológicos.

D

[E: Shekelle]

Galié, 2009

E

El cateterismo cardíaco derecho (CCD) tienen bajos índices de morbilidad (1.1%) y mortalidad (0,055%) cuando son realizados en centros especializados.

III

[E: Shekelle]

Galié, 2009

III

[E: Shekelle]

Hoeper, 2006

E

Prueba de vaso-reactividad

El cateterismo cardíaco derecho en manos expertas CCD tienen bajos índices de morbilidad (1.1%) y mortalidad (0,055%) cuando son realizados en centros especializados.

Los vasodilatadores más frecuentemente utilizados son Óxido nítrico inhalado, Epoprostenol IV y adenosina IV

Se considera positivo el Test de Vasoreactividad cuando hay una disminución mayor o igual a 10 mmHg de la presión arterial pulmonar media PAPm o bien una disminución de la PAPm a un valor absoluto menor de 40 mmHg y en cualquiera de las dos condiciones se asocie a un incremento del Gasto cardíaco o que este se mantenga sin cambio. Aunque se calcula que solo el 10% de los pacientes van a ser respondedores, se considera que la mitad de estos serán respondedores a largo plazo.

III

[E: Shekelle]

Galié, 2009

III

[E: Shekelle]

Hoeper, 2006

R

El Cateterismo Cardíaco Derecho con Prueba de Vasoreactividad (VR) debe realizarse en el momento del diagnóstico para identificar a los pacientes que puedan beneficiarse de una terapia a largo plazo con bloqueadores de calcio.

La prueba de VR se debe realizar solamente en centros especializados

Ila-C

(Galié, 2009)

Se recomienda realizar prueba de VR con los siguientes fármacos:

Óxido Nítrico Inhalado de 10-20 ppm en duración de 5 minutos

R

Adenosina 50-350 mcgrs/kg/min con incrementos de 50 mcgrs/kg/min con duración de dos minutos

Otros:

Iloprost Inhalado (Nebulizado) Con Nebulizador Ultrasónico para partículas de 3-5 Micras

Ila C

Galié, 2009

R

Son útiles las mediciones de las resistencias pulmonares antes y después de la administración de vasodilatadores pulmonares (O₂ 100% u óxido nítrico, adenosina o prostaciclina) con el fin de discriminar a los pacientes que tienen hipertensión fija o irreversible de aquellos con hipertensión pulmonar reversible.

El estudio debe ser realizado con mucho cuidado, procurando evitar la administración excesiva de material de contraste

C

[E: Shekelle]

Garofalo, 2003

R

Otras pruebas auxiliares de Laboratorio complementarios son:

-Biometría Hemática completa

Química sanguínea

-Pruebas de función hepática

- Pruebas de Coagulación

-Pruebas de funcionamiento renal

-Niveles Séricos de ácido úrico

- Ferritina sérica y saturación de transferrina

1C

Warnes, 2008

E

Electrocardiograma- 55% de sensibilidad y 70% de especificidad son insuficientes para diagnosticar HAP significativa

IV

[E: Shekelle]

Galié, 2009

E

El electrocardiograma muestra agrandamiento de la aurícula derecha, hipertrofia del ventrículo derecho o hipertrofia biventricular. Y, como antes se dijo, las arritmias auriculares y ventriculares son frecuentes.

III

[E: Shekelle]

Garofalo, 2003

R

La radiografía de Tórax es anormal en 90% de los pacientes al momento de realizar el Diagnóstico. Dilatación hilar 90%, 80% aumento del diámetro de la pulmonar, 51% red vascular periférica visible.

D

[E: Shekelle]

Galié, 2009

R

En la radiografía de tórax se puede observar el agrandamiento del ventrículo derecho y un tronco de la arteria pulmonar dilatado con reducción del calibre de los vasos en la periferia de los campos pulmonares.

C

[E: Shekelle]

Garofalo, 2003

R

Se recomienda realizar Ecocardiograma Transtorácico a todos los pacientes con sospecha de HAP como estudio de detección.

El ecocardiograma bidimensional es de utilidad tanto para el diagnóstico del tipo de cardiopatía como para la localización del defecto. El Eco Doppler color puede detectar la presencia de cortocircuitos, aunque a veces es difícil evidenciarlos porque son pequeños. En estos casos es importante la realización de un ecocardiograma con contraste.

C

[E: Shekelle]

Barst, 2004

C

[E: Shekelle]

Garofalo, 2003

R

El ecocardiograma se recomienda realizar anualmente para detección de hipertensión pulmonar en pacientes asintomáticos

Se considera diagnóstico probable HAP cuando la velocidad de regurgitación tricuspídea es mayor de 3.4 y PAPs de 50 mmHg, con o sin otros datos sugestivos de HAP.

D

[E: Shekelle]

Galié, 2009

R

Si la HAP es identificada pero las causas no son completamente reconocidas los estudios deben incluir:

Test de función pulmonar con capacidad de difusión y determinación de volúmenes pulmonares a través de pletismografía.

Tomografía computada con ventana de parénquima pulmonar.

Cateterismo cardíaco con prueba de vasoreactividad

1C

Warnes, 2008

R

Los Biomarcadores bioquímicos son una herramienta no invasiva para la evaluación y pronóstico de pacientes con HAP, Siendo los marcadores más utilizados el péptido natriurético auricular ANP y el péptido natriurético cerebral (BNP) y su precursor de alto peso molecular pro BNP separado en su segmento terminal N (NT proBNP), La troponina T es de utilidad en Tromboembolia pulmonar especialmente y el ácido úrico ha sido utilizado como factor pronóstico también en pacientes con HAP

Ila C
Galié, 2009

E

Los Biomarcadores bioquímicos son una herramienta no invasiva para la evaluación y pronóstico de pacientes con HAP, Siendo los marcadores más utilizados el péptido natriurético auricular y el péptido natriurético cerebral (BNP), Péptido natriurético auricular (ANP), las catecolaminas y el ácido úrico.

C
McLaughlin, V, 2004

E

El biomarcador BNP muestra una alta especificidad en el diagnóstico de estados hipóxicos con disnea aguda, en donde los pacientes con valores menores de 180 A 200 pg/mL muestran una menor mortalidad en relación a los pacientes con niveles mayores. Reportando una especificidad de 91%

III
[E: Shekelle]
Karpaliotis, 2007

Péptido natriurético cerebral (BNP). Aplicación clínica en la detección y seguimiento de la insuficiencia del VD en HAP

Los niveles séricos de BNP/NT-proBNP pueden reflejar la gravedad de la disfunción del VD

Considerando un valor basal del BNP entre 150 y 180 pg/ml algunos estudios sugieren que un valor superior podría asociarse con un pronóstico adverso en pacientes con HAP

Los valores de NT-proBNP por debajo de una mediana de 553 pg/ml estuvieron relacionados con una mejor supervivencia a 6 meses y 1 año.

Un estudio donde se efectuó un análisis ROC se detectó un punto de corte en los valores de NT-proBNP por debajo de 1.400 pg/ml como útil para la identificación de pacientes con un mejor pronóstico

IV
[E: Shekelle]
Galié, 2009

E	Un incremento de las troponinas, Ac. Úrico y Anticuerpos antinucleares también se han relacionado con mal pronóstico.	Ia [E: Shekelle] McLaughlin,V, 2004
R	Las pruebas bioquímicas sistemáticas, hematológicas, inmunológicas y las de función tiroidea son aconsejables en los pacientes con HAP para identificar enfermedades específicas asociadas	I-C (Galié, 2009)
E	La Caminata de 6 minutos es una prueba estandarizada, confiable y reproducible que correlaciona directamente con la clase funcional, la hemodinamia y la sobrevida de los pacientes con HAP. Se a relacionado a mal pronóstico una distancia de 332 mts Otra referencia relaciona una distancia 250 mts y desaturación del 10% con mal pronóstico Una distancia de 380 mts o mayor a los 3 meses pos tratamiento con Epoprostenol se ha relacionado a un incremento en la sobrevida en los pacientes con HAPI	C [E: Shekelle] Paciocco , 2001
R	No se recomienda la biopsia pulmonar abierta o toracoscopica en pacientes con HAP	III-C (Galié, 2009)

4.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (VER ANEXO 5.4 CUADRO I)

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
R Siendo el cuadro de características irreversibles, el tratamiento de estos pacientes es fundamentalmente es sintomático. Por lo tanto es de suma importancia el control estricto de todas las variables en juego.	C [E: Shekelle] Garofalo, 2003

E

El tratamiento Farmacológico de la HAP se fundamenta principalmente en las bases biológicas, patológicas, moleculares y fisiopatológicas de la enfermedad, teniendo como mecanismo central la vasoconstricción y trombosis,, además de los cambios morfológicos del lecho vascular pulmonar observados en todas las capas del lecho vascular pulmonar incluyendo el endotelio , la capa muscular y la adventicia pero considerando además los mecanismos moleculares así como las alteraciones genéticas y funcionales del metabolismo celular pulmonar y 66%vascular pulmonar y los mecanismos que regulan su crecimiento y apoptosis.

IIa, C
(Galié, 2009)
III
[E: Shekelle]
Baumgartner, 2010
IIb
[E: Shekelle]
Sitbon, 2005

E

El Tratamiento Farmacológico se divide en Específico y de Soporte

III
[E: Shekelle]
Galié, 2009
III
[E: Shekelle]
Badesch, 2004

R

El tratamiento Farmacológico específico de la HAP se basa principalmente en medicamentos con efecto vasodilatador(piedra angular) siendo los más utilizados:

- Bloqueadores de los canales de Calcio (BCC)
 - Nifedipina
 - Amlodipino
 - Dilitazem
- Inhibidores de fosfodiesterasa
 - Sildenafil
 - Tadalafil
- Los prostanoides
 - Iloprost
 - Treprostinil
- Antagonistas de receptores de Endotelina 1
 - Sitaxetan
 - Ambrisetan
- Terapia Combinada

A
(Badesch, 2004)
IV
[E: Shekelle]
Galié, 2009
A
[E: Shekelle]
Sitbon, 2005

E

La terapia de soporte comprende

- Anticoagulantes orales
- Diuréticos
- Oxígeno
- Digoxina

IV

[E: Shekelle]

Galié, 2009

III

[E: Shekelle]

Badesch, 2004

I

[E: Shekelle]

Sitbon, 2005

R

La primer línea de tratamiento específico en la HAP está representada por los bloqueadores de los canales de calcio considerándose en general como el único tratamiento específico ofrecido a estos pacientes, desafortunadamente se ha demostrado que este tratamiento solo es de beneficio para un pequeño grupo de enfermos (10%) y que este beneficio no se mantiene a largo plazo en todos sino aproximadamente solo en la mitad (50%)

Por ello es necesario señalar que el uso y la selección de los mismos depende de dos elementos de juicio al menos

- El cateterismo con reto vasodilatador o prueba de vasoreactividad positiva
- La frecuencia cardiaca basal del paciente

A

[E: Shekelle]

Sitbon, 2005

A

(Badesch, 2004)

R

Los pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática o Primaria (HAPI) deben someterse prueba aguda de vasoreactividad con adenosina, el óxido nítrico (NO) inhalado.

A

(Badesch, 2004)

R

Para los pacientes con tendencia a la bradicardia los más recomendables son:

- Nifedipina con titulaciones de 120 hasta 240 mgs pudiéndose utilizar una dosis pequeña de 30 mgs de liberación lenta dos veces al día o 60 mgs o amlodipino 20 mg una vez al día e ir incrementando la dosis con precaución y en forma progresiva.

En aquellos con tendencia a la taquicardia diltiazem 240 hasta 720 mg

A

[E: Shekelle]

Sitbon, 2005

A

(Badesch, 2004)

R

Los pacientes con HAPI, en ausencia de insuficiencia cardíaca derecha, con respuesta favorable aguda a vasodilatadores (definido como una caída en la PAPm de al menos 10 mm Hg a <40 mm Hg, con un incremento o sin cambios CO), deben ser considerados candidatos para prescribir tratamiento oral con calcio antagonista

B
(Badesch, 2004)

E

Prostanoides

Se ha demostrado alteración en el metabolismo de la prostaciclina en pacientes con HAP siendo fundamento del uso clínico de la prostaciclina en estos pacientes se ha extendido a través de sus análogos cada uno con diferentes propiedades farmacocinéticas pero similares efectos farmacodinámicos.

Ia
[E: Shekelle]
Paramothayan, 2008

III
[E: Shekelle]
Badesch, 2004

E

Para fines de la guía abordaremos Epoprostenol, Iloprost, Hay reportes de uso por primera vez en 1980 para HAP, en 1995 se aprueba Epoprostenol para manejo de HAPI.

I
Galié, 2009
III
[E: Shekelle]
Albert- Spiro, 2008

E

En un metanálisis de ensayos clínicos controlados la prostaciclina oral o intravenosa o inhalatoria y el treprostinil (análogo de la prostaciclina) mostraron mejoría significativa en la capacidad para el ejercicio , en la hemodinámica cardiopulmonar y en la clase funcional cardíaca en pacientes con Hipertensión arterial Pulmonar primaria o secundaria a partir de los 3 días a 12 semanas de su uso

Ia
[E: Shekelle]
Paramothayan, 2008

E

La dosis del epoprostenol inicial es de 2 a 4 ng·kg min la dosis optima en promedio se encuentra entre 20 y 40 ng kg min es una prostaciclina sintética, disponible para su administración IV. Vida media corta de 3-5 minutos estable a temperatura ambiente por 8 hrs. Debe ser administrado con bomba de infusión.

Su eficacia del epoprostenol en pacientes con HAP Idiopática y asociada a escleroderma, demostró mejoría sintomática y mejoría en la sobrevida aun a largo plazo.

III
[E: Shekelle]
Albert- Spiro, 2008
I
(Galié, 2009)

E	Otros Efectos de los prostanoides en pacientes con HAP son:	IIb [E: Shekelle] Benza, 2008
	- Mejoría del Índice cardiaco y disminución de la PAPm y RVP	IIb [E: Shekelle] Olschewski, 2002
	- Mejoría en la capacidad de desarrollar ejercicio y mejoría sintomática	IIb [E: Shekelle] Barst, 2006
	- Retraso de deterioro clínico	Ib [E: Shekelle] Simoneau, 2002
	- Mejoría hemodinámica: mejoró GC e Índice cardiaco, y disminuyó la PAPm, RVP y PCPC	IIb [E: Shekelle] McLaughlin, 2002
	- Mejoría en la sobrevida 55% vs placebo 28% a 120 meses.	I Galié, 2009
	- mejoría en la calidad de vida de acuerdo al Perfil de Salud de Nottingham	
	- Mejoría sobre la Clase Funcional	

✓/R	Los Fármacos disponibles para el tratamiento específico de la Hipertensión arterial Pulmonar son: Calcio-antagonista (Nifedipina, amlodipino) - Inhibidores de Fosfodiesterasa Sildenafil y Tadalafil Los prostanoides no se encuentran disponibles en el cuadro básico Institucional.	Punto de buena práctica.
-----	---	--------------------------

E	Inhibidores de Fosfodiesterasa (Sildenafil y Tadalafil)	Ia [E: Shekelle] Galié, 2005
	El Sildenafil a dosis de 20,40 y 80 mg 3 veces/día. Evidenció mejoría de la Capacidad Funcional durante 12 semanas de tratamiento, pero no de la disnea.	I Galié, 2009

E	Se recomienda Sildenafil para manejo de HAP Grupo 1 en Clase Funcional II	
	Clase Funcional III	III [E: Shekelle] Albert- Spiro, 2008
	Clase Funcional IV	I Galié, 2009
	Se recomienda Tadalafil para manejo de HAPI en Clase Funcional II	
	Clase Funcional III	
	Clase Funcional IV	

E	Antagonistas de Receptores de Endotelina (ARE) como Bosentan, Sitaxetan y Ambrisentan sobre la PC6M:	
	- Bosentan a dosis de 250 mg 2 veces al día y 2 veces /día durante 16 semanas presentó mejoría en la tolerancia al ejercicio en PC6M	IIb [E: Shekelle] Rubin, 2002
	- Sitaxetan a dosis de 100 mg./día mostró mejoría en la tolerancia al ejercicio en la PC6M	IIb [E: Shekelle] Barst, 2006
	- Ambrisentan de 10 mg por día, durante 2 a 12 semanas mostró mejoría en la PC6M.	IIb [E: Shekelle] Galié, 2008

E	Efecto de ARE sobre la Clase Funcional:	
	Bosentan durante 16 semanas a dosis de 125 mg 2 veces al día y 250 mg 2 veces /día, ambas dosis mostraron mejoría de la CF II, III y IV	IIb [E: Shekelle] Galié, 2008
	Sitaxentan: a dosis de 100 y 300 mg por día, durante 12 semanas mostró mejoría de la CF a ambas dosis.	Ib [E: Shekelle] Barst, 2004
	- Ambrisentan : Dosis de 5 y 10 mg por día, durante 12 semanas, mejoraron la CF Dosis menores no mostraron mejoría significativa de CF.	IIb [E: Shekelle] Barst, 2006

E	Efectos de los Antagonistas de Receptores de Endotelina (ARE) sobre la hemodinamia en HAP y HAPI (Índice Cardíaco, y disminuyeron las RVP, PAPm y PCPC):	
	Bosentan Bosentan 62.5 mg un mes y posteriormente 125 mg 2 veces/día mostró mejoría	IIb [E: Shekelle] Channick, 2001
	Dosis de 100 y 300 mg por día, durante 12 semanas mostró mejoría	IV [E: Shekelle] Galié, 2009
	Ambrisentan 220 a dosis de 1, 2.5, 5 y 10 mg una vez al día mostró mejoría	Ib [E: Shekelle] Barst, 2004

Otros efectos de los Antagonistas de Receptores de Endotelina (ARE) sobre:

- Empeoramiento clínico

- Bosentan durante 16 semanas a 6 meses con a dosis de 125 mg 2 veces al día y 250 mg 2 veces /día, retrasó el tiempo de empeoramiento clínico.
- Bosentan 62.5 mg un mes y posteriormente 125 mg 2 veces/día logró retrasar el tiempo de empeoramiento clínico.
- Sitaxentan a dosis de 100 y 300 mg y 50 y 100 mg una vez al día respectivamente, no lograron retrasar el tiempo de deterioro clínico.
- Ambrisentan: La dosis de 2.5 y 5 mg a las 12 semanas si fue significativo.

IIb
[E: Shekelle]

Rubin, 2002

IIb
[E: Shekelle]

Galié,, 2008

IIb
[E: Shekelle]

Channick, 2001

Ib
[E: Shekelle]

Barst, 2004

IIb
[E: Shekelle]

Barst, 2006

Efectos de los Antagonistas de Receptores de Endotelina (ARE) sobre sobrevida y capacidad de ejercicio físico en HAP o HAPI:

Bosentan durante 3 años, aumentaron la sobrevida sobre el predicho 85.6% vs 48.2%.

Sitaxentan durante 1 año mostró mejoría de la capacidad de ejercicio

Ambrisentan durante 2 años del AMB 220 mejoró la sobrevida sobre el predicho de 89% vs 62%

IIb
[E: Shekelle]

McLaughlin, , 2005

Ia
[E: Shekelle]

Galié, 2005

Terapia Combinada

Se define como uso simultaneo de más de una clase de fármacos para HAP.

La Terapia secuencial es un uso escalonado de la terapia de combinación.

IIa-C, IIa-B
(Galié, 2009)

Ib
[E: Shekelle]

McLaughlin,2006

R

La terapia combinada inicial está indicada en Clase Funcional IV

La terapia secuencial combinada está indicada en las clases funcionales de la OMS II, III y IV.

IIa-C, IIa-B
(Galié, 2009)
Ib
[E: Shekelle]
Hoepfer, 2004
Ib
[E: Shekelle]
McLaughlin, 2006

E

Las Terapias combinadas que mostraron mejoría en la PC6M en la capacidad del ejercicio, retraso en el empeoramiento son:

- Iloprost Inhalado 10 mcg + Bosentan 125 mg 2 veces al día.
- Iloprost inhalado vs placebo
- Bosentan más Iloprost
- Bosentan 125 mg 2 veces por día + Sildenafil 25 mg 3 veces al día.
- ildenafil más Bosentan

Ib
[E: Shekelle]
McLaughlin, 2006
Ib
[E: Shekelle]
Hoepfer, 2004

Tratamiento Farmacológico de Soporte

E

La terapia de soporte comprende el uso de:

- Anticoagulantes orales
- Diuréticos
- Oxígeno
- Digoxina
- Antiarrítmicos

IV
[E: Shekelle]
Galié, 2009
III
[E: Shekelle]
Badesch, 2004
Iib
[E: Shekelle]
Sitbon, 2005
III
[E: Shekelle]
Beghetti, 2009

E

Otros fármacos complementarios en tratamiento de la HAP SE se limita a medidas paliativas o trasplante cardiopulmonar; contemplándose los siguientes de acuerdo a el cuadro clínico en cada caso, Sin embargo ninguno de los medicamentos modifica la sobrevida.

III
Beghetti, 2009

R

Las arritmias sintomáticas deben ser tratadas en forma individualizada con terapia antiarrítmica

C
Jersides, 2009

E

Soporte para la insuficiencia cardíaca derecha
 La Insuficiencia Cardíaca derecha causa retención hídrica, Incremento del retorno venoso, congestión hepática, ascitis y edema periférico. Aunque no existen estudios randomizados, controlados acerca del uso de diuréticos, la experiencia clínica demuestra claramente el beneficio sintomático de los pacientes con sobrecarga de líquidos. La dosis y la elección del diurético es en realidad libre aunque se sugiere el uso de los antagonistas de la aldosterona. El uso de diuréticos se aplica aproximadamente en un 49-70% de los casos. Se recomienda monitoreo de la diuresis y bioquímico con el fin de prevenir la pérdida de potasio así como causar disminución excesiva de la precarga por el riesgo asociado de caída del gasto cardíaco y fallar renal de tipo pre-renal. La espironolactona es benéfica en IC moderada y los diuréticos de Asa son más efectivos para el control hídrico, sin embargo, producen mayor trastorno electrolítico y depleción de volumen intravascular.

C
[E: Shekelle]
Albert- Spiro, 2008

E

La digoxina mejora el GC en forma aguda en al HAPI pero su uso prolongado no se recomienda. Ha demostrado utilidad particularmente en pacientes con HAP que desarrollan taqui arritmias supraventriculares en las cuales contribuye a disminuir la respuesta ventricular.

C
[E: Shekelle]
Albert- Spiro, 2008

R

Los diuréticos se recomiendan en pacientes con HAP y signos de IC derecha con edema, ascitis y congestión hepática

I, C
Galié, 2009
C
[E: Shekelle]
Albert- Spiro, 2008

R

El uso de anticoagulantes como la warfarina deberá administrarse en pacientes con HAPI.

B
(Badesch, 2004)

4.5 SEGURIDAD FARMACOLÓGICA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Prostanoides:	Ib [E: Shekelle]
	Los efectos secundarios de los prostanoides más frecuentes son:	Ib [E: Shekelle]
	Cefalea, diarrea, náuseas, sepsis e infección del catéter diarrea y náuseas., dolor y sangrado en sitio infusión, y Tos	Ib [E: Shekelle] Olschewski, 2002
E	Antagonistas de Receptores de Endotelina (ARE) en HAP y HAP1:	
	Pruebas Funcionales Hepáticas:	I
	Bosentan 10% de pruebas funcionales hepáticas alteradas.	Galié, 2009
E	Del 10% con alteración de las pruebas de función hepática solo 3.2% suspendieron definitivamente el tratamiento y el resto continuo con el mismo.	Ib [E: Shekelle]
	Sitaxentan 3-5% de pruebas funcionales hepáticas alteradas.	Ib [E: Shekelle]
	Ambrisentan 0.8-3% de pruebas funcionales hepáticas alteradas.	Ib [E: Shekelle]
E	INR y TP:	
	Incremento del INR y TP para Sitaxentan en 14% ajustado para placebo.	
	Antagonistas de Receptores de Endotelina (ARE) en HAP y HAP1:	I
E	Pruebas Funcionales Hepáticas:	I
	Bosentan 10% de pruebas funcionales hepáticas alteradas.	Galié, 2009
	Del 10% con alteración de las pruebas de función hepática solo 3.2% suspendieron definitivamente el tratamiento y el resto continuo con el mismo.	Ib [E: Shekelle] Humbert, ERJ 2007
E		Ib [E: Shekelle]
		Ib [E: Shekelle]
		Ib [E: Shekelle]

Sitaxentan 3-5% de pruebas funcionales hepáticas alteradas.

Ambrisentan 0.8-3% de pruebas funcionales hepáticas alteradas.

INR y TP:

Incremento del INR y TP para Sitaxentan en 14% ajustado para placebo.

4.6 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

4.6.1 MEDIDAS GENERALES

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
R En los pacientes con HP es recomendable Actividad física no excesiva, ya que incrementa la PAP y genera arritmias empeorando los síntomas, pero es deseable un programa de entrenamiento físico y rehabilitación dirigida que evite la pérdida de masa muscular y secundariamente disminución de la tolerancia al ejercicio. (Ver GPC rehabilitación respiratoria)	III, C (Galié, 2009) Ib [E: Shekelle] Mereles, 2006
R Los pacientes con HAP con mal estado físico deberán realizar una rehabilitación supervisada	IIa, C (Galié, 2009)
R En eventos quirúrgicos utilizar anestesia epidural en lugar de la General de preferencia cirugía electiva	IIa, C (Galié, 2009)
R Ofrecer apoyo psicológico de acuerdo a cada caso	IIa, C (Galié, 2009) C [E: Shekelle] Loewe, 2004

La administración de oxígeno en el HP se recomienda en las siguientes circunstancias:

R

- Pacientes con clase Funcional II y IV de la OMS
- Pacientes con presión de oxígeno en sangre arterial sistemáticamente <8 kPa (60 mmHg)
- Pacientes con datos clínicos importantes de hipoxemia y que el uso de oxígeno mejora la sintomatología o incrementa la saturación de oxígeno por lo menos un 10%.

Ila, C
(Galié, 2009)

Aunque no existe evidencia que demuestre beneficio con el uso de Oxígeno suplementario a largo plazo en los pacientes con HAP. Es claro que la mayoría de estos pacientes tendrán grados menores de hipoxemia con excepción de los pacientes con cardiopatías congénitas y cortocircuito de izquierda a derecha o bien pacientes con HAP severa y foramen ovale permeable. Sin embargo, los pacientes con enfermedades pulmonares como por ejemplo EPOC y neumopatías intersticiales podrían verse muy beneficiados al mantener una PaO₂ mayor de 60 mmHg por lo menos por 15 hrs al día. La oxigenoterapia debe administrarse a los pacientes con HAP para mantener una saturación arterial de O₂ de 90% pues reduce la vasoconstricción hipóxico, las resistencias vasculares pulmonares y la vasoconstricción renal, Lo cual mejora el Gasto Cardíaco, la excreción urinaria de sodio y la hipoxia tisular.

R

C
[E: Shekelle]
Sandoval, 2001

R

Son actividades o exposiciones que en los pacientes con HP aumentan el riesgo de morbi-mortalidad

- Fumar
- Viajes aéreos con saturaciones dentro del avión menores a 85%.
- Anestesia general
- No Embarazo

C
(Silversides, 2009)

R

En el embarazo es recomendable la interrupción del mismo en la etapa más temprana posible, esto conlleva alto riesgo materno, sin embargo puede ser razonable hacer un balance contra el riesgo de continuar el embarazo

IC, IIB
(Warnes,2008)

R

Los métodos quirúrgicos de anticoncepción implican riesgo quirúrgico mayor, sin embargo es una opción más segura que el embarazo. Con las nuevas técnicas mínimamente invasivas, el riesgo/beneficio de las modalidades en el manejo de pacientes de alto riesgo, así como con un anestesiólogo cardiovascular. de esterilización debe discutirse con un obstetra experto

Ic
(Warnes,2008)

R

El uso de los métodos anticonceptivos de barrera como único método no está recomendado debido a su frecuencia de falla.

IIIC
(Warnes,2008)

R

Los anticonceptivos que contengan estrógenos orales deben evitarse

IIIC
(Warnes,2008)

4.7 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

Opciones de Tratamiento quirúrgico para HAP son:

Septostomia Auricular con Balón

- Deberá limitarse a pacientes con Insuficiencia cardiaca derecha y síncope y en quienes se ha agotado la terapia médica.
- Debe conceptualizarse como puente hacia el trasplante pulmonar (unilateral, bilateral, corazón-pulmón)
- El procedimiento produce un corto circuito intracardiaco derecha-izquierda que descomprime el corazón derecho, aumenta la precarga ventricular izquierda e incrementa el Gasto cardíaco sistémico. B De esta forma a pesar de la desaturación arterial de oxígeno la entrega a nivel tisular puede ser mejorada.
- Este procedimiento quirúrgico tiene morbi-mortalidad elevada por lo que debería realizarse en centros de referencia especializada.
- Una evaluación cuidadosa de cada uno de los casos asegura una reducción de la mortalidad: - No debe realizarse en pacientes en fase terminal con una presión de la Aurícula derecha media mayor de 20 mmHg y saturación arterial de Oxígeno menor de 80% con FIO₂ al 21%. - No debe realizarse sin antes haber agotado el tratamiento farmacológico incluso intravenosos.
- Se benefician pacientes en Clase funcional IV de la OMS que tienen IC derecha refractaria a terapia medicamentosa.
- Deberá evaluarse cuidadosamente en pacientes en espera de trasplante pulmonar cuando no hay tratamiento medicamentoso disponible.
- La septostomia aumenta el Gasto Cardíaco, disminuye la presión de la aurícula derecha y mejora la PC6M.
- Ningún estudio controlado ha comprobado el impacto de la septostomia auricular en la sobrevida a largo plazo en los paciente con HAP.

R

IIb
[E: Shekelle]
Sandoval, 1998
C
[E: Shekelle]
Kuryzna, 2007
I
(Galié, 2009)

R

No se recomienda la Septoplastia Auricular para pacientes con HAP en Clase Funcional I y II.

I C
(Galié, 2009)

Trasplante Pulmonar en HAP

- Los nuevos fármacos han disminuido la indicación de este procedimiento y solo se indica a los pacientes con falla al tratamiento farmacológico.
- Hasta un 25% de los pacientes con HAPI pueden fracasar a los diversos fármacos y permanecer o progresar a clases funcional III y IV de OMS con un pronóstico malo.
- El Pronóstico de la HAP varía de acuerdo a la etiología y el estado funcional, así como de las comorbilidades y la respuesta a tratamiento farmacológico.
- El procedimiento recomendado para HAP es el Trasplante pulmonar bilateral, dado que la post-carga de VD se reduce de inmediato, sin embargo, la función sistólica de VD y la diastólica de VI no mejoran inmediatamente y la inestabilidad hemodinámica es un problema común en el post operatorio.
- En la actualidad solo el 4% de los pacientes con HAPI son sometidos a trasplante y la sobrevida a 1 año es de 65%.
- La sobrevida global para Trasplante Pulmonar en HAP es de 45% a 5 años.

R

B
[E: Shekelle]
Keogh, 2009
IIb
[E: Shekelle]
Sitbon, 2002
IIb
[E: Shekelle]
McLaughlin, 2002

El Trasplante pulmonar con corrección de los defectos cardíacos o el trasplante cardio-pulmonar son opciones en pacientes con HAP, está indicado en los siguientes casos::

R

- Pacientes con pobre pronóstico:
- Supervivencia esperada al cabo de 1 año < 50%
- Síncope
- Falla cardíaca refractaria a tratamiento médico
- Clase funcional de NYHA III o IV.
- Insuficiencia cardíaca derecha
- C6M distancia menor de 300 mts
- Consumo pico de Oxígeno menor de 12 ml/min/kg
- NT pro –BNP o BNP elevados
- Presión de Aurícula derecha mayor de 15 mmHg
- IC menor de 2 litros
- Excursión sistólica del plano anular tricúspide menor de 1.5 cm

D

[E: Shekelle]

Galie, 2008

Ib

[E: Shekelle]

McLaughlin , 2006

R

No se recomienda el Trasplante pulmonar para pacientes con HAP de cualquier etiología en clase Funcional I Y II de la OMS

I C

(Galié, 2009)

R

El trasplante Pulmonar estaría indicado en pacientes con buena función ventricular izquierda, con una fracción de eyección del ventrículo derecho mayor del 10%, sin lesiones valvulares ni coronariopatías, y con un defecto congénito simple (CIV, CIA, ductus). La sobrevida a un año en el trasplante pulmonar se aproxima al 70%- 80%, y a los 4 años es inferior al 50% [31]. En el trasplante cardiopulmonar el pronóstico de vida a un año es semejante (alrededor del 60%-80%) y disminuye al 30% a los 10 años.

C

[E: Shekelle]

Garofalo, 2003

4.8 CRITERIOS DE REFERENCIA

4.8.1 DEL PRIMER AL SEGUNDO NIVEL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
R Enviar pacientes con sospecha de Hipertensión arterial Pulmonar	I -C (Galié, 2009)

4.9 CRITERIOS DE REFERENCIA

4.9.1 DEL SEGUNDO AL TERCER NIVEL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
R Enviar pacientes con sospecha de Hipertensión arterial Pulmonar	I -C (Galié, 2009)
R Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar deben enviarse a centros de 3er nivel cuando persiste con HAP después de operados de corrección de cardiopatía, si el defecto cardíaco es inoperable, en los niños que después del 1er mes de vida continúan con persistencia de HAP, si se sospecha de alteraciones en el parénquima pulmonar, si la causa aún no se ha determinado ó de cualquier otra causa.	D [E: Shekelle] Coughlan, 2008
R Todos los pacientes con HAP deben ser enviados con: Electrocardiograma Radiografía de tórax Ecocardiograma transtorácico Espirometría en adultos Si es posible deben evaluarse antes de enviarse por un médico cardiólogo y por un médico neumólogo.	D [E: Shekelle] Coughlan, 2008

R

Se recomienda la Prueba de caminata de 6 minutos para seguimiento de clase funcional y respuesta a tratamiento cada 3-6 meses, o antes en caso de empeoramiento clínico. **I-C**
(Galié, 2009)

R

La prueba de VR se debe realizar solamente en centros especializados **IIa-C**
(Galié, 2009)

4.10 CRITERIOS DE CONTRA-REFERENCIA

4.10.1 DEL TERCER A PRIMER O SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

R

Los pacientes con uso de medicamentos disponibles en las unidades de adscripción de primer nivel o segundo nivel deben enviarse a Transcripción de Medicamentos indicados por Especialidad correspondiente, continuando su valoración en centros de especialidad correspondiente en forma conjunta y con la periodicidad de acuerdo a cada caso. **I-C**
(Galié, 2009)

4.11 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

R

Los pacientes con HP deben ser evaluados cada 6 a 12 meses en un centro especializado. **IV D**
(Shekelle)
laumgartner, 2010
IC
Warnes, 2008

5. ANEXOS

5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

Ejemplo de un protocolo de Búsqueda

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.
Publicados durante los últimos 10 años.
Documentos enfocados a diagnóstico o tratamiento.

Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema: Diagnóstico y Tratamiento de la hipertensión arterial Pulmonar Primaria en el Adulto. en PubMed.

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: Pulmonary arterial Hypertension, Pulmonary Arterial, hypertension Idiopathic. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): Classification, complications, Diagnosis, therapy, y se limitó a la población de cualquier edad. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 566 resultados, de los cuales se utilizaron 24 fuentes por considerarlas pertinentes y de utilidad en la elaboración de la guía.

Protocolo de búsqueda de GPC.

Resultado Obtenido

("Pulmonary Arterial, hypertension Idiopathic /classification"[Mesh] OR Pulmonary Arterial, hypertension Idiopathic /complications"[Mesh] OR " Pulmonary Arterial, hypertension Idiopathic /diagnosis"[Mesh] OR " Pulmonary Arterial, hypertension Idiopathic /drug therapy"[Mesh] OR " Pulmonary Arterial, hypertension Idiopathic "[Mesh]) AND (("male"[MeSH Terms] OR "female"[MeSH Terms]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "2001/01/08"[PDat] : "2011/01/05"[PDat])

Algoritmo de búsqueda

1. Pulmonary Arterial, hypertension Idiopathic [Mesh]
2. - classification[Subheading]
3. - complications [Subheading]
4. - Diagnosis [Subheading]
5. Drug Therapy [Subheading]
6. Therapy [Subheading]
7. #2 OR #3 OR #4#5#6
8. #1 And #7
9. 2001[PDAT]: 2011[PDAT]
10. Humans [MeSH]
11. #8 and # 10
12. English [lang]
13. Spanish [lang]
14. #12 OR # 13
15. #11 AND # 14
16. Guideline [ptyp]
17. #15 AND #12
18. 19. #17 AND #18
20. - # 1 AND (# 2 OR # 3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #9 AND #10 AND (#12 OR #13) and (#16) and #18

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados considerando el tema de Eisenmenger Syndrome.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 6 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en 4 de estos sitios se obtuvieron 145 documentos, de los cuales se utilizaron 13 documentos para la elaboración de la guía.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	NGC	1	1
2	TripDatabase	143	11
4	Revista española de cardiología	1	1
5	Guía.salud	0	0
Totales		145	13

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de Eisenmenger Syndrome. Se obtuvieron 4 RS, las cuales tuvieron información relevante para la elaboración de la guía

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006).

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

NIVEL DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES DE LA "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (ESC) VERSIÓN ESPAÑOL2008"

Grados de Recomendaciones	Definición
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia
Clase IIb	
Clase III	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión encia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial

Nivel de Evidencias

Nivel de Evidencia	Definición
Nivel de Evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos* con distribución aleatoria o metanálisis
Nivel de Evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico* con distribución aleatoria o de grandes estudios sin distribución aleatoria
Nivel de Evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

FUENTE: REV ESP CARDIOL. 2009;62(12):1464.E1-E58

NIVEL DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TASK FORCE Y ADOPTADO POR EL CONSENSO DE LA SOCIEDAD CANADIENSE CARDIOVASCULAR Y GUÍA DE " MANEJO DE MALFORMACIONES CARDIACAS CONGÉNITAS EN EL ADULTO SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA (ESC) 2008

Clases de Recomendaciones

Grados de Recomendaciones	Definición
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión
Clase III	encia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial

Nivel de Evidencias

Nivel de Evidencia	Definición
Nivel de Evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos* con distribución aleatoria o metaanálisis
Nivel de Evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico* con distribución aleatoria o de grandes estudios sin distribución aleatoria
Nivel de Evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) European Heart Journal Advance Access published August 27, 2010

NIVEL DE RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE LA GUIA "MEDICAL THERAPY FOR PULMONARY ARTERIAL HIPERTENSIÓN ": ACCP EVIDENCE-BASED CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. 2007

Nivel	Recomendación
A	Fuerte
B	Moderada
C	Débil
D	Negativa
I	No es posible emitir recomendación
E/A	Recomendación basada en opiniones de expertos
E/B	Recomendación Moderada basada en conocimientos Técnicos
E/C	Débil Recomendación basada en opiniones de expertos
E/D	Recomendación negativa basada en opiniones de expertos
BENEFICIO NETO	
BENEFICIO INTERMEDIO	
BENEFICIO PEQUEÑO	
EN CONFLICTO O NEGATIVO	

Tomado de Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, McLaughlin VV. Chest 2004 Jul; 126(1 Suppl):35S-62S.

**SISTEMA UTILIZADO POR LA ACC/AHA 2008 PARA CALIFICAR EL NIVEL DE EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN
DE "GUIDELINES FOR
THE MANAGEMENT OF ADULTS WITH
CONGENITAL HEART DISEASE: EXECUTIVE SUMMARY"**

	Clase I Beneficio>>>riesgo Procedimiento/tratamiento Debe ser hecho/Debe ser administrado	Clase IIa Beneficio>>>riesgo Faltan estudios adicionales con objetivos específicos Es razonable hacer el procedimiento/administrar el tratamiento	Clase IIb Beneficio≥riesgo Faltan estudios adicionales con amplios objetivos; registros adicionales podrían ser de ayuda Procedimiento/Tratamiento puede ser considerado	Clase III Riesgo≥Beneficio El procedimiento/tratamiento deberá no realizarse/administrarse puesto que no es de ayuda y puede ocasionar daño
Nivel A Evaluado en múltiples poblaciones. Datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o meta-análisis	Recomendación que el procedimiento o tratamiento es útil/efectivo Suficiente evidencia de múltiples ensayos aleatorizados o meta análisis	Recomendación a favor de tratamiento o procedimiento siendo útil/efectivo Alguna evidencia conflictiva a través de múltiples ensayos aleatorizados o meta análisis	Recomendación de utilidad o eficacia menos bien establecida Mayor evidencia conflictiva a través de múltiples estudios aleatorizados o meta análisis	Recomendación de ese procedimiento o tratamiento no es útil/efectivo y puede ser dañino Suficiente evidencia a través de múltiples ensayos aleatorizados o meta análisis
Nivel B Evaluado en poblaciones limitadas Datos derivados de un ensayo clínico o estudios no aleatorizados	Recomendación de que el procedimiento o tratamiento es útil/efectivo Evidencia de un ensayo o estudios no aleatorizados	Recomendación a favor del tratamiento o procedimiento mostrando utilidad o efectividad. Alguna evidencia conflictiva de un ensayo aleatorizado o no aleatorizado	Recomendación de utilidad o eficacia menos bien establecida Mayor evidencia conflictiva de un ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Recomendación de procedimientos o tratamientos no útiles/efectivos y que pueden causar daño Evidencia a través de un estudio aleatorizado o no aleatorizado
Nivel C Evaluado en poblaciones muy limitadas Consenso de opinión de expertos, estudios de casos y estándares de cuidado	Recomendación que el procedimiento o tratamiento es útil/efectivo Opinión de expertos, estudios de casos o estándares de cuidado	Recomendación a favor de un tratamiento o procedimiento siendo útil/efectivo Discrepancia en la opinión de expertos, estudios de casos o estándares de cuidado.	Recomendación de utilidad/eficacia menos bien establecida Discrepancia en la opinión de expertos, estudios de casos o estándares de cuidado.	Recomendación de ese procedimiento o tratamiento no es de utilidad/efectivo y puede ser dañino Opinión de expertos, series de casos o estándares de cuidado

Warnes. Journal of the American College of Cardiology Vol. 52, No. 23, 2008

5. ANEXOS

5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

CUADRO I. CLASIFICACIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ACTUALIZADA DANA POINT (2008)	
2.	Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)
2.1	Idiopática
2.2	Heredable
2.2.1	BMPR2
2.2.2	ALK-1 endoglina (Con o sin telangectasia hemorrágica hereditaria)
2.2.3	Desconocida
2.3	Inducida por Fármacos o toxinas
2.4	HAP asociada a:
2.4.1	Enfermedades del tejido conectivo
2.4.2	VIH
2.4.3	Hipertensión Portal
2.4.4	Enfermedad Cardíaca Congénita
2.4.5	Esquistosomiasis
2.4.6	Anemia Hemolítica Crónica
2.5	Hipertensión Arterial Pulmonar persistente del recién nacido
1'.6	Enfermedad Veno Oclusiva Pulmonar y/o Hemangiomatosis Capilar Pulmonar
2.	Hipertensión Pulmonar causada por Cardiopatía Izquierda
2.1	Disfunción Sistólica
2.2	Disfunción Diastólica
2.3	Enfermedad Valvular
3.	Hipertensión Pulmonar por Enfermedades Pulmonares y/O hipoxia
3.1	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
3.2	Enfermedad Pulmonar Intersticial
3.3	Enfermedad Pulmonar con patrón mixto restrictivo y obstructivo
3.4	Trastorno respiratorio del Sueño
3.5	Trastorno de hipoventilación
3.6	Exposición crónica a gran altitud
3.7	Anomalías del Desarrollo
4.	Hipertensión Pulmonar Tromboembólica crónica
5.	Hipertensión Pulmonar por mecanismos poco claros o multifactoriales
5.1	Desórdenes Hematológicos; Desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía
5.2	Desórdenes sistémicos: Linfangoioiomatosis, Histiocitosis de Células de Langerhans, Sarcoidosis, Vasculitis, Neurofibromatosis.
5.3	Defectos Metabólicos: Enfermedad de Gaucher, Trastornos tiroideos, Enfermedad del almacenamiento del glucógeno.
5.4	Otros: Enfermedad Tumoral, Mediastinitis Fibrosa, Insuficiencia Renal Crónica con diálisis.
ALK-1 Cinasa tipo 1 similar a receptores de activina; BMPR-2 Receptor de proteínas morfogénicas óseas tipo 2; HAPA Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a; VIH Virus de Inmunodeficiencia Humana.	
Tomado	
Galiè Nazzareno. Yet al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. (coordinador Rev Esp Cardiol. 2009;62(12):1464.e1-e58	
(Reimpresión de Simonneau et al J Am Coll Cardiol 2009)	

CUADRO II. CLASE FUNCIONAL DE ACUERDO A OMS / NYHA

CLASE I	Los pacientes presentan síntomas mínimos que no limitan su actividad física. La actividad física ordinaria no provoca disnea o fatiga excesiva, dolor de pecho, palpitación ni pre-síncope.
CLASE II	Los pacientes presentan síntomas que se traducen en una leve limitación de la actividad física. El paciente está cómodo en reposo, pero experimenta disnea o fatiga excesiva, dolor en el pecho o pre- síncope con la actividad física ordinaria.
CLASE III	Los pacientes presentan síntomas que se traducen en una marcada limitación de la actividad física. El paciente está cómodo en reposo, pero experimenta disnea o fatiga excesiva, dolor en el pecho o pre- síncope con una actividad física inferior a la ordinaria.
CLASE IV	Los pacientes presentan síntomas que se traducen en incapacidad para desarrollar cualquier tipo de actividad física. Puede experimentar disnea y/o fatiga incluso en reposo. El disconfort aumenta con la actividad física. Estos pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardíaca derecha.

Tomado

Galiè Nazzareno. Yet al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. (coordinador Rev Esp Cardiol. 2009;62(12):1464.e1-e58

CUADRO III. ABORDAJE ESCALONADO DE LA HAP DE ACUERDO AL NIVEL DE ATENCIÓN.

Sospecha de HAP
Abordaje escalonado por Nivel de Atención

1	Sospecha	Historia Clínica Examen Físico Electrocardiograma (ECG) Rayos X, Radiografía de Tórax
2	Detección	<u>Ecocardiografía Transtorácica</u> <u>Ecocardiografía en Ejercicio</u>
3	Characterization	Gammaograma V/Q Angiografía Pulmonar, TAC de Tórax Función Pulmonar, Gasometría Arterial Oximetría Nocturna, Polisomnografía VIH, ANA, PFH, Perfil Reumático.
4	Evaluación	Funcional (PC6M, Prueba Cardiopulmonar) Cateterismo Derecho + Prueba Vasorreactividad

1er. Nivel de Atención

2do. Nivel de Atención

3er. Nivel de Atención

CUADRO I. CLASIFICACION CLINICA DE LOS CORTOCIRCUITOS SISTEMICO PULMONARES ASOCIADOS A LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR

Anormalidad	Manifestaciones clínicas
Síndrome de Eisenmenger	Incluye todos los cortocircuitos sistémico-pulmonares debidos a grandes defectos que conducen a grandes aumentos de la RVP y resultan en un cortocircuito inverso (pulmonar-sistémico) o bidireccional. Se observan cianosis, eritrocitosis y afección de múltiples órganos
Hipertensión arterial pulmonar asociada con cortocircuitos sistémico-pulmonares	En pacientes con defectos septales de moderados a graves, el aumento de la RVP es leve-moderado, el cortocircuito sistémico-pulmonar sigue siendo muy prevalente y no hay cianosis en reposo
Hipertensión arterial pulmonar con pequeños defectos septales	Defectos pequeños (suelen ser, en los septos ventricular y auricular respectivamente, < 1 cm y < 2 cm de diámetro efectivo determinados por ecografía); imagen clínica similar a la hipertensión arterial pulmonar idiopática
Hipertensión arterial pulmonar tras cirugía cardiaca correctora	El defecto cardiaco congénito se ha corregido, pero la hipertensión arterial pulmonar persiste inmediatamente tras la cirugía o recurre varios meses o años después, en ausencia de lesiones residuales en el postoperatorio inmediato

Tomado de: Beghetti Maurice y Cecile Tissot. Hipertensión pulmonar en los cortocircuitos congénitos . Rev Esp Cardiol. 2010;63(10):1179-93

5. ANEXOS

5.4 MEDICAMENTOS

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR PRIMARIA EN EL ADULTO

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
Fuera de cuadro Básico	Ambrisestan	Por vía oral 5 o 10 mg por día	Comprimidos 5 mg y 10 mg	durante 12 semanas para valoración médicamente su continuidad	Edema, cefalea, anemia, congestión nasal, estreñimiento, dolor abdominal, rubicundez, palpitaciones, insuficiencia cardíaca	Puede interactuar con: ciclosporina, gliburida, anticonvulsivos, antifúngicos, antibióticos macrólidos, inhibidores de las proteasas del VIH como ritonavir, rifamicinas como rifabutina, amiodarona, cimetidina, tacrolimus.	Hipersensibilidad - Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). - Anemia significativa. Embarazo.
4308	Sildenafil	20, 40 Y 80 mg 3 veces al día durante 12 semanas para valoración continuar dosis de acuerdo a respuesta	Tabletas de 50 mg	De 12 semanas a un año revalorar dosis en base a respuesta para forma continua	Taquicardia, hipotensión, síncope, epistaxis, vómito, dolor ocular, erección persistente o priapismo. Se ha reportado muy rara vez, una asociación por el uso de estos medicamentos y la neuropatía óptica isquémica no arterítica, que causa disminución de la visión permanente o transitoria.	Potencia los efectos hipotensores de los nitratos usados en forma aguda o crónica	Hipersensibilidad al fármaco. Administración concomitante con donadores de óxido nítrico, nitratos o nitritos orgánicos. Neuropatía óptica isquémica. Precauciones: En caso de antecedentes de disminución o pérdida súbita de la visión de uno o ambos ojos, se debe analizar el riesgo en el uso del medicamento. En caso de ocurrir disminución repentina de la visión de uno o ambos ojos, se deberá suspender el medicamento y consultar a su médico.
4309	sildenafil	20, 40 Y 80 mg 3 veces al día durante 12 semanas para valoración continuar dosis de acuerdo a respuesta	Tabletas de 100 mg	De 12 semanas a un año revalorar dosis en base a respuesta para forma continua	Taquicardia, hipotensión, síncope, epistaxis, vómito, dolor ocular, erección persistente o priapismo. Se ha reportado muy rara vez, una asociación por el uso	Potencia los efectos hipotensores de los nitratos usados en forma aguda o crónica	Hipersensibilidad al fármaco. Administración concomitante con donadores de óxido nítrico, nitratos o nitritos orgánicos. Neuropatía óptica isquémica. Precauciones: En caso de antecedentes de disminución o pérdida súbita de la visión de uno o ambos ojos, se debe analizar el riesgo en

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR PRIMARIA EN EL ADULTO

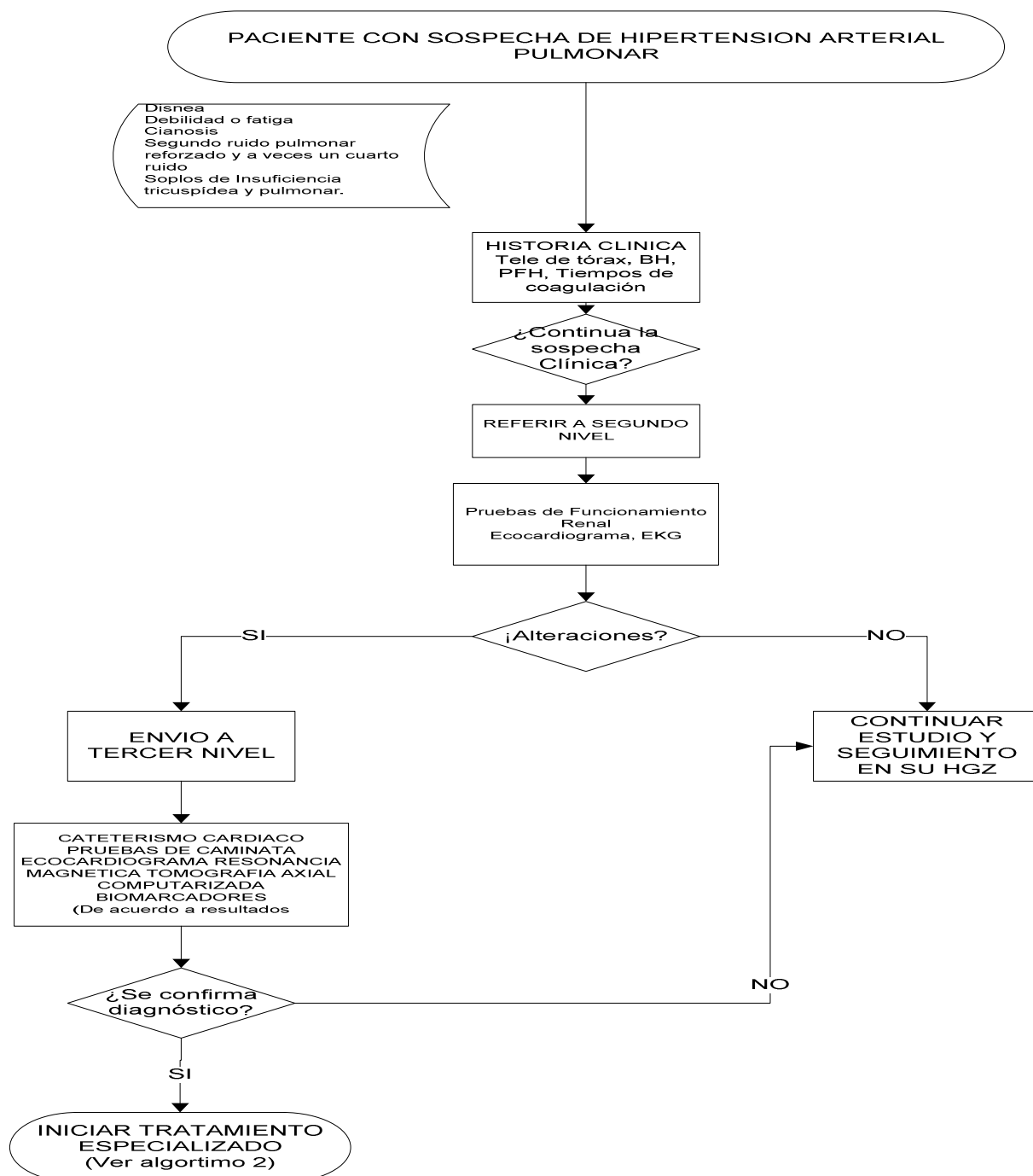
					de estos medicamentos y la neuropatía óptica isquémica no arterítica, que causa disminución de la visión permanente o transitoria.		el uso del medicamento. En caso de ocurrir disminución repentina de la visión de uno o ambos ojos, se deberá suspender el medicamento y consultar a su médico.
0597	Nifedipino	30 a 90 mg/ día; fraccionada en tres tomas. Aumentar la dosis en periodos de 7 a 14 días hasta alcanzar el efecto deseado.	20 cápsulas de gelatina blanda 10 mg	Durante el tiempo necesario hasta alcanzar el efecto deseado.	Náusea	Con betabloqueadores se favorece la hipotensión e insuficiencia cardíaca	Hipersensibilidad al fármaco, choque cardiogénico, bloqueo auriculoventricular, hipotensión arterial, asma y betabloqueadores. Precauciones: En función hepática alterada.
0599	Nifedipino	Comprimidos de Liberación prolongada Adultos: 30 mg cada 24 horas, dosis máxima 60 mg/día.	30 comprimidos de liberación prolongada 30 mg	Durante el tiempo necesario hasta alcanzar el efecto deseado.	Náusea	Toronja puede aumentar su efecto hipotensor	Hipersensibilidad al fármaco, choque cardiogénico, bloqueo auriculoventricular, hipotensión arterial, asma y betabloqueadores. Precauciones: En función hepática alterada.
211	Amlodipino	Adultos: 5 a 10 mg cada 24 horas.	Envase con 10 ó 30 tabletas de Besilato de amlodipino equivalente a 5 mg.	Durante el tiempo necesario hasta alcanzar el efecto deseado.	Cefalea, fatiga, náusea, astenia, somnolencia, edema, palpitaciones, mareo.	Con antihipertensivos aumenta su efecto hipotensor.	Hipersensibilidad al fármaco, ancianos, daño hepático.
0623	warfarina	Adultos y niños mayores de 12 años: 10 a 15 mg al día durante dos a cinco días, después, 2 a 10 mg al día, de acuerdo al tiempo de Protrombina.	Tabletas de 5 mg Envase con 25 tabletas	Adultos y niños mayores de 12 años: 10 a 15 mg al día durante dos a cinco días, después, 2 a 10 mg al día, de acuerdo al tiempo de Protrombina.	El riesgo más frecuente e importante es la hemorragia (6 a 29 %); que ocurre en cualquier parte del organismo. Náusea vómito, diarrea, Alopecia, dermatitis.	La mayoría de los medicamentos aumentan o disminuyen el efecto anticoagulante de la warfarina, por lo que es necesario reajustar la dosis de ésta con base en el tiempo de protrombina cada vez que se adicione o se suspenda la toma de un medicamento.	Hipersensibilidad al fármaco. Embarazo, hemorragia activa, intervenciones quirúrgicas o traumatismos recientes, úlcera péptica activa, amenaza de aborto, embarazo, discrasias sanguíneas, tendencia hemorrágica, hipertensión arterial grave. Precauciones: Lactancia, menores de 18 años. La dosis debe ser menor en ancianos y en pacientes debilitados.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR PRIMARIA EN EL ADULTO

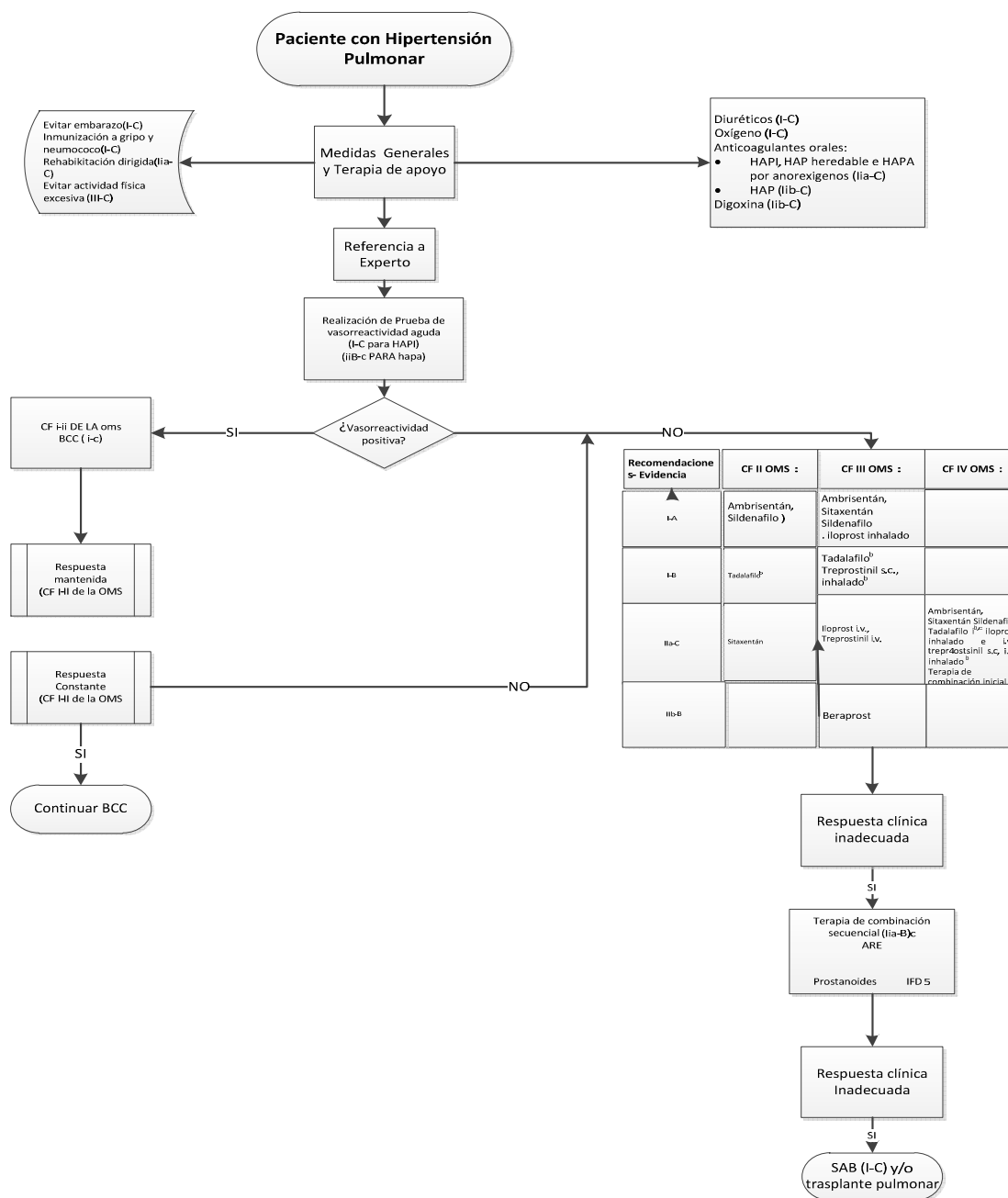
1703	Sulfato ferroso	Adultos: Profilaxis 200 mg/día durante 5 semanas. Tratamiento: 100 mg tres veces al día durante 10 semanas, aumentar gradualmente hasta 200 mg tres veces al día, y de acuerdo a la necesidad del Paciente. Niños: Profilaxis 5 mg/kg/día, cada 8 horas durante 5 semanas. Tratamiento 10 mg/kg/día, dividir en tres tomas. Se debe de administrar después de los alimentos.	Tabletas 200 mg 100 mg cada 8 hrs	Adultos: Profilaxis 200 mg/día durante 5 semanas. Tratamiento: 100 mg tres veces al día durante 10 semanas, aumentar gradualmente hasta 200 mg tres veces al día, y de acuerdo a la necesidad del Paciente. Niños: Profilaxis 5 mg/kg/día, cada 8 horas durante 5 semanas. Tratamiento 10 mg/kg/día, dividir en tres tomas. Se debe de administrar después de los alimentos.	Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, pirosis, oscurecimiento de la orina y heces. La administración crónica produce hemocromatosis.	Las tetraciclinas, antiácidos reducen su absorción y la vitamina C la aumenta. La deferoxamina disminuye los efectos de hierro.	Hipersensibilidad al fármaco, enfermedad ácido péptica, hepatitis, hemosiderosis, hemocromatosis, anemias no ferropénicas y en transfusiones repetidas.
------	-----------------	---	---	---	--	--	--

5.5 ALGORITMOS

ALGORITMO 1 DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR



ALGORITMO 2 TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR



ARE: Antagonistas de receptor de endotelina **BCC:** Bloqueadores de los canales de calcio **CF de la oms:** Clase Funcional de la Organización Mundial de la Salud
ar: Para mantener la presión de O₂ en sangre arterial (8 kPa ≥60 mmHg)
b: Bajo revisión reguladora en la Unión Europea
c: IIa-C para la CF II de la oms

HAPA: Hipertensión

6. GLOSARIO

ARE: antagonista del receptor de la endotelina.
BCC: bloqueadores de canales de calcio
BNP: Péptido natriurético cerebral.
BMPR2: Mutación del Receptor-2 de la Proteína Morfogénica del Hueso
CCD: Cateterismo cardiaco derecho.
CF de la OMS: Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud.
CF: Clase Funcional
CIA: Comunicación interauricular.
ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado
ECC: Enfermedad cardiaca congénita.
ECA: Ensayo clínico controlado aleatorizado.
EKG: Electrocardiograma
GC: Gasto cardiaco.
HAP: hipertensión arterial Pulmonar
HPA: Aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) media ≥ 25 mmHg en reposo calculada por el cateterismo cardiaco derecho
HP: Hipertensión pulmonar.
HAPI: hipertensión arterial Pulmonar Idiopática
I.V: Intravenoso.
NO: Óxido nítrico.
NT-proBNP: Fracción N-terminal del propéptido Natriurético cerebral
OMS: Organización Mundial de la Salud
PAP: Presión arterial pulmonar.
PAD: Presión auricular derecha.
PAP: Presión arterial pulmonar.
PAPm : Presión arterial pulmonar media
RVP: Resistencia vascular pulmonar.
SE: Síndrome de Eisenmenger
TC: Tomografía computarizada.
VD: Ventrículo derecho.
VI: Ventrículo izquierdo.
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
VR: Vasoreactividad

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Albert Richard K., Stephen G. Spiro, BSc, MD, FRCP and James R. Jett, MD . Clinical Respiratory Medicine, 3rd Edition. Expert Consult Reference 1032 Pages Editor: Mosby . ISBN: 978-0-323-04825-5. 2008
2. Badesch David B, Steve H. Abman, Gregory S. Ahearn, Robyn J. Barst, Douglas C. McCrory, Gerald Simonneau and Vallerie V. McLaughlin. Clinical Practice Guidelines Hypertension * : ACCP Evidence-Based Medical Therapy For Pulmonary Arterial. 1_suppl.355 Chest 2004;126:355-625
3. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1996; Febr 1 (5) 334:296-302.
4. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, et al. Longterm outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. Eur Respir J. 2006;28:1195-203. <http://hinari-gw.who.int/whalecomerj.ersjournals.com/whalecom0/content/28/6/1195.full.pdf+html>
5. Barst, Robyn J, David Langleben, Adaani Frost, Evelyn M. Horn, Ronald Oudiz, Shelley Shapiro, Vallerie McLaughlin, Nicholas Hill, Victor F. Tapson, Ivan M. Robbins, Diane Zwicke, Benjamin Duncan. Sitaxsentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 169 2004 <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/reprint/169/4/441>
6. Baumgartner Helmut, Philipp Bonhoeffer (UK), Natasja M. S. De Groot (The Netherlands), Fokko de Haan (Germany), John Erik Deanfield (UK), Nazzareno Galie (Italy), Michael A. Gatzoulis (UK), Christa
7. Beghetti Maurice MD,* Nazzareno Galie, MD†. A Clinical Perspective in a New Therapeutic Era of Pulmonary Arterial Hypertension. JACC Vol. 53, No. 9, 2009
PAH in Eisenmenger Syndrome March 3, 2009:733-40
<http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/53/9/733.pdf>
8. Benza RL, Barst RJ, Galie N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a one year, prospective, open label, observation of outcome and survival. Chest. 2008;134:775-82.
<http://hinari-gw.who.int/whalecomchestjournal.chestpubs.org/whalecom0/content/134/4/775.full.pdf+html>
9. Coghlan Gerry , Sean Gaine , J Simon R , Sheila G Hawor , David G Kiely , Andrew Peacock Joanna Pepke-Zaba . Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK. and Ireland. Thorax 2008;63(Suppl II):ii1-ii41. doi:10.1136/thx.2007.090480
http://www.brit-thoracic.org.uk/Portals/0/Clinical%20Information/Pulmonary%20hypertension/PulmHyper_ThoraxMarch08.pdf
10. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2001;358:1119-23.
<http://pharmacology.ucsd.edu/graduate/courseinfo/Yuan-Bsentan.pdf>
11. Chao Liu, Junmin Chen, Yanqiu Gao, Bao Deng, Kunshen Liu. Antagonistas de los receptores de la endotelina para la hipertensión arterial pulmonar (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
12. Galie Nazzareno. (Italia)*, Marius M. Hoeper (Alemania), Marc Humbert (Francia), Adam Torbicki (Polonia), Jean-Luc Vachiery (Francia), Joan Albert Barberá (España), Maurice Beghetti (Suiza), Paul Corris (Reino Unido), Sean Gaine (Irlanda), J. Simon Gibbs (Reino Unido), Miguel Ángel Gómez-Sánchez (España), Guillaume Jondeau (Francia), Walter Klepetko (Austria), Christian Opitz (Alemania), Andrew Peacock (Reino U. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. [coordinador Rev Esp Cardiol. 2009;62(12):1464.e1-e58
http://www.suc.org.uy/Guias/Guia_HAP_esp_2009.pdf
13. Galie N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2005;46:529-35.

14. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117:3010-9.
<http://hinari-gw.who.int/whalecomcirc.ahajournals.org/whalecom0/cgi/reprint/117/23/3010>
15. Garofalo Fflorencio B. El Síndrome de Eisenmenger en el adulto" *Rev. Fed. Arg Cardiol* 2003;32,p.2-4
<http://hinari-gw.who.int/whalecomerj.ersjournals.com/whalecom0/content/28/6/1195.full.pdf+html>
16. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
<http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.nejm.org/whalecom0/doi/pdf/10.1056/NEJMoa050010>
17. Gohlke-Baerwolf (Germany),. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guideline. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehq249
Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2010/08/26/eurheartj.ehq249.full.pdf>
18. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2004;24:1007-10.
<http://erj.ersjournals.com/content/24/6/1007.full.pdf+html>
19. Hoeper M, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006;28:691-4.
<http://www.erj.ersjournals.com/content/28/4/691.full.pdf+html?sid=f32cfd3a-c2c1-46d8-9343-88d069352e1e>
20. Humbert Marc Joseph P. Lynch III Pulmonary Hypertension. *LUNG BIOLOGY IN HEALTH AND DISEASE*. Executive Editor: Claude Lenfant. Volume 236. www.informahealthcare.com. 2009: 1-497
21. Humbert Marc. Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet encyclopedia*, November, 2004:1-7
<http://www.orpa.net/data/patho/GB/uk-PulmArterHypert.pdf>
22. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:338-44.
23. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-1030. revision
<http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/reprint/173/9/1023.pdf>
24. karpaliotis DimitrKi. Ajay J. Kirtane, Christopher P. Ruisi, Tamar Polonsky, Atul Malhotra, Daniel Talmor, Ioanna Kosmidou, Petr Jarolim, Morrow James A. de Lemos, Marc S. Sabatine, C. Michael Gibson and David Morrow. Diagnostic and Prognostic Utility of Brain Natriuretic Peptide. in Subjects Admitted to Due to Noncardiogenic and Cardiogenic the ICU With Hypoxic Respiratory Failure Pulmonary Edema*. *Chest* 2007;131;964-971
<http://chestjournal.chestpubs.org/content/131/4/964.full.pdf+html>
25. Keogh A, Benza RL, Corris P, Darteville P, Frost A, Kim NH, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S67-77.
http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/54/1_Suppl_S/S67.pdf
26. Kurzyna Marcin, Marek Dabrowski, Dariusz Bielecki, Anna Fijalkowska, Piotr Pruszczyk, Grzegorz Opolski, Witold Z. Tomkowski, Liliana Wawrzynska, Monika Szturmowicz and Janusz Burakowski, Michal Florczyk, Adam Torbicki . Atrial Septostomy in Treatment of End-Stage Right Heart Failure in Patients With Pulmonary Hypertension*. *Chest* 2007;131;977-983
27. Loewe B, Graefe K, Ufer C, Kroenke K, Grünig E, HerzogW, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med*. 2004;66:831-6.

28. Marelli A, Beaulac L, Mital S, Therrien J, Silversides CK et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the Management of adults with congenital heart Disease: Introduction. *Can J Cardiol* Vol 26 No 3 March 2010: e65-e69
Disponible: 3/01/2011
http://www.ccs.ca/download/consensus_conference/consensus_conference_archives/12359_mare.pdf
29. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:78S-92S.
http://chestjournal.chestpubs.org/content/126/1_suppl/78S.full.pdf+html
30. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25:244-9.
<http://hinari-gw.who.int/whalecomerj.ersjournals.com/whalecom0/content/25/2/244.full.pdf+html>
31. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1257-63.
<http://ajrcm.atsjournals.org/cgi/reprint/174/11/1257>
32. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002;106:1477-82.
<http://hinari-gw.who.int/whalecomcirc.ahajournals.org/whalecom0/cgi/reprint/106/12/1477>
33. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;114:1482-9. <http://hinari-gw.who.int/whalecomcirc.ahajournals.org/whalecom0/cgi/reprint/114/14/1482>
34. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9.
<http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.nejm.org/whalecom0/doi/pdf/10.1056/NEJMoa020204>
35. Paciocco G, Martínez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2001;17:647-52. <http://hinari-gw.who.int/whalecomerj.ersjournals.com/whalecom0/content/17/4/647.full.pdf+html>
36. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells AU, Walters EH. Prostaciclina para la hipertensión pulmonar en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
37. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
Disponible:
http://www.google.com.mx/search?as_q=Bosentan+therapy+for+pulmonary+arterial+hypertension&as_epq=&as_oq=&as_eq=&hl=es&biw=1020&bih=592&num=10&lr=&cr=&as_ft=i&as_filetype=pdf&as_qdr=all&as_occt=any&as_dt=i&as_sitesearch=&as_rights=&safe=images&btnG=Buscar+con+Google
38. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:297-304.
<http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/32/2/297.pdf>
39. Silversides Candice K, Marelli Ariane, Beaulac Luc, Dore Annie, Kiess Maria, Salehian Omid et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the Management of adults with congenital heart disease: Executive summary. *Can J Cardiol* Vol 26 No 3 March 2010: 143-150
Disponible: 3/01/2011
http://www.ccs.ca/download/consensus_conference/consensus_conference_archives/12358_silv.pdf
40. Simonneau G, Gladwin, Zhi-Cheng Jing, Michael J. Krowka, David Langleben, Norifumi Marion Delcroix, Christopher P. Denton, C. Gregory Elliott, Sean P. Gaine, Mark T. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009.
http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/54/1_Suppl_S/S43.pdf

41. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martínez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1682-7.
<http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/reprint/164/9/1682.pdf>
42. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:297-304. COHORTE
<http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/32/2/297.pdf>
43. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:800-4.
<http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/reprint/165/6/800>.
44. Simonneau G, Rubin L, Galie N, Barst RJ, Fleming T, Frost A, et al, for the Pulmonary Arterial Hypertension combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES) Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med*. 2008;149:521-30. ECA
<http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.annals.org/whalecom0/content/149/8/521.full.pdf+html>
45. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, García G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:780-8.
<http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/40/4/780.pdf>
46. Stibon O, Humbert Marc, Jais Xavier, loos Vicent, et al. Long-Term Response to calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-3111
47. Warnes Carole A., Roberta G. Williams, Thomas M. Bashore, John S. Child, Heidi M. Connolly, Joseph A. Dearani, Pedro del Nido, James W. Fasules, Thomas P. Graham, Jr, Ziyad M. Hijazi, Sharon A. Hunt, Mary Etta King, Michael J Landzberg, Pamela D. Miner, Martha J. Radford, Edward P. Walsh, and Gary D. Webb Landzberg, Pamela D. Miner, Martha J. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines . Radford. *Journal of the American College of Cardiology JACC* Vol. 52, No. 23, 2008 Guidelines for Adults With CHD December 2, 2008:000-000

8. AGRADECIMIENTOS.

Se agradece a las autoridades de Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Lic. Francisco García	Licenciado e Bibliotecología adscrito al CENAIDS. Instituto Mexicano del Seguro Social
Srita. Martha Alicia Carmona Caudillo	Secretaría División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Je fe de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador