



## Protocolo institucional para el uso de vasodilatadores en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) e Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica (HPTC)

### 1. DEFINICION

Se define la hipertensión pulmonar (HP) como un aumento en la presión arterial pulmonar media (PAPm),  $\geq 25$  mmHg en reposo, medida durante el cateterismo cardiaco derecho (CCD) (cuadro 1). El término hipertensión arterial pulmonar (HAP) se refiere a un grupo de pacientes con HP caracterizada hemodinámicamente por la presencia de HP precapilar y esto incluye una PEAP (presión enclavada en la arteria pulmonar) al final de la espiración  $\leq 15$  mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP)  $>3$  unidades Wood, luego de haber descartado las otras causas de HP precapilar.

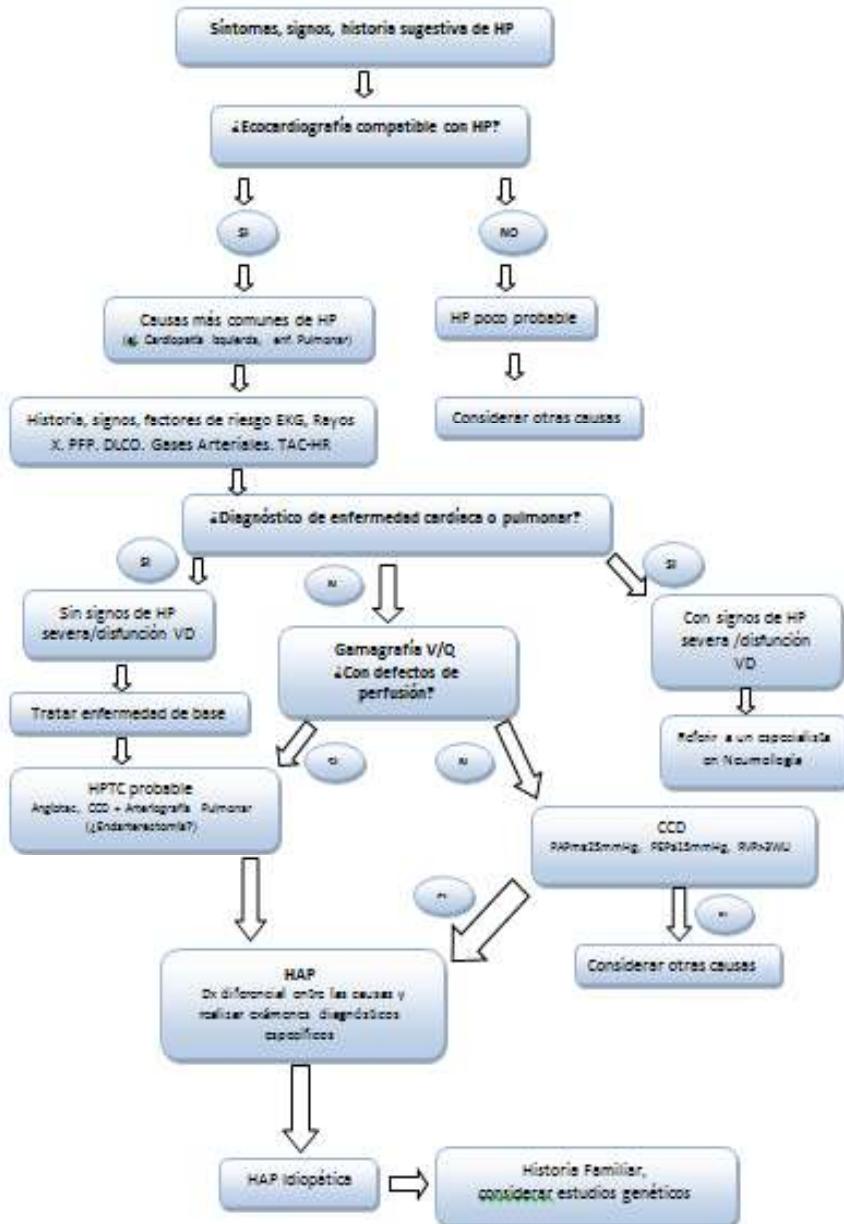
**Cuadro 1. Definiciones hemodinámicas de la hipertensión pulmonar**

<u>Definición</u>	<u>Características</u>	<u>Grupos clínicos</u>
<b>Hipertensión pulmonar (HP)</b>	PAP media $\geq 25$ mmHg	Todos
<b>HP precapilar</b>	PAP media $\geq 25$ mmHg PEAP $\leq 15$ mmHg GC normal o reducido	1. H. Arterial Pulmonar 3. HP 2 <sup>ra</sup> a enfermedades pulmonares 4. HP tromboembólica crónica 5. HP por mecanismo poco claro o multifactorial
<b>HP postcapilar</b>	PAPmedia $\geq 25$ mmHg; PEAP $> 15$ mmHg GC normal o reducido	2. HP causada por cardiopatía izquierda

GC: gasto cardiaco; PAP: presión arterial pulmonar; PEAP: presión de enclavamiento pulmonar.<sup>a</sup> Todos los valores medidos en reposo.

### 2. DIAGNOSTICO

La evaluación de un paciente con probable hipertensión pulmonar se realiza según el siguiente algoritmo:





### 3. CLASIFICACION

Una vez estudiado el paciente y confirmada la presencia de HP mediante el cateterismo cardiaco derecho, se debe ubicar el caso según la siguiente clasificación Niza 2013 (cuadro 2).

#### **Cuadro 2. Clasificación de la Hipertensión Pulmonar (HP)**

##### **1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**

- 1.1. Idiopática
- 1.2. Heredable
  - 1.2.1. BMPR2
  - 1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
  - 1.2.3. Desconocido
- 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
- 1.4. Asociado a (HAPA)
  - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
  - 1.4.2. Infección por el VIH
  - 1.4.3. Hipertensión portal
  - 1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita
  - 1.4.5. Esquistosomiasis

##### **1.a. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar y/o hemangiomas capilar pulmonar**

##### **1.b. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido**

##### **2. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda**

- 2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
- 2.2. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo
- 2.3. Enfermedad valvular
- 2.4. Obstrucción del tracto de entrada/salida del corazón izquierdo congénita/adquirida y cardiomiopatías congénitas

##### **3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia**

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos
- 3.4. Trastorno respiratorio del sueño
- 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
- 3.6. Exposición crónica en altitud o zonas altas
- 3.7. Anomalías del desarrollo pulmonar

##### **4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC)\***

##### **5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales**

- 5.1. Desórdenes hematológicos: anemias hemolíticas crónicas, desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía
- 5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis
- 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
- 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, HP segmentaria

ALK-1: cinasa tipo I similar a los receptores de activina; BMPR2: receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

\*algunos pacientes de este grupo son candidatos a tromboendarterectomía.



#### **4. CATETERISMO CARDIACO DERECHO Y PRUEBA DE VASOREACTIVIDAD**

El cateterismo cardiaco derecho es la prueba referente para **confirmar** el diagnóstico de HP. Está indicado en **todos** los pacientes con HAP y HP tromboembólica (grupos 1 y 4).

A **todos los pacientes con HAP del grupo 1 y 4 se les debe realizar la Prueba de vasoreactividad aguda durante el cateterismo cardiaco derecho** con Adenosina, Óxido Nítrico o Iloprost inhalado de acuerdo a la disponibilidad de la institución. Los pacientes que responden **positivamente** tienen más probabilidades de responder al tratamiento de larga duración y a **altas** dosis de calcio-antagonistas.

Definición de respuesta positiva aguda o Test de vasoreactividad aguda positiva: cuando la PAP media cae  $\geq 10$  mmHg, para llegar a una PAP media  $\leq 40$  mmHg con un Gasto Cardiaco que no varía o aumenta.

Los pacientes con **HAP idiopática con** respuesta positiva a la **Prueba de vasoreactividad aguda** deben recibir tratamiento oral con calcioantagonistas, **amlodipina** LOM a dosis altas: 20 mg titulado (iniciar con dosis de 5mg hasta llegar a un máximo de 20mg).

A todos los pacientes con test de vasoreactividad *positiva* se les debe realizar de nuevo una valoración clínica completa a los **3 - 4 meses, para sustentar la continuación de tratamiento o valorar otra opción.**

**El cateterismo cardiaco derecho se realiza para confirmar el diagnóstico; en caso necesario, se realiza nuevamente ante un deterioro clínico importante.**

##### 4.1. Parámetros del cateterismo cardiaco derecho básicos para reportar en el formulario:

- Presión arterial pulmonar sistólica, diastólica y media
- Presión atrio derecho
- Presión enclavada arterial pulmonar
- Resultado de prueba de vasoreactividad aguda.

##### 4.2. Contraindicaciones absolutas para el cateterismo cardiaco derecho y test de vasoreactividad:

- Alteraciones hemostáticas que comprometan la coagulación (la anticoagulación con medicamentos no constituye una contraindicación)
- Masas o tumores cardiacos



- Endocarditis derecha
- Pacientes con HP clase funcional IV (OMS:NYHA)

#### 4.3. Contraindicación relativa para el cateterismo cardiaco derecho y test de vasoreactividad:

- Pacientes con síndrome de Down y cardiopatías congénitas, con una condición que no favorezca la realización de pruebas invasivas.

Además, en pacientes con **PAPs < 50 mmHg** (estimada con ecocardiograma), se deberá individualizar la decisión de realizar el cateterismo cardiaco derecho en función de la edad, los fundamentos de la sospecha clínica y las comorbilidades.

**En todos los casos, las consideraciones que sustentan la omisión de esta prueba deberán documentarse de forma expresa en el expediente clínico y en el formulario de la solicitud.** Esta información deberá ser verificada por el Comité Local de Farmacoterapia, de previo a la aprobación.

### 1. ESTADO FUNCIONAL

Tras la confirmación diagnóstica, se debe definir el estado funcional del paciente según la *Clasificación Funcional de Hipertensión Pulmonar Modificada*, de la Asociación Cardíaca Internacional de Nueva York (NYHA), OMS 1998 (cuadro 3).

**Cuadro 3.  
Clasificación funcional de HP modificada NYHA-OMS 1998.**

<b>Clase I.</b> Pacientes con HP sin limitación de actividad física. La actividad física habitual no produce disnea o fatiga excesiva, dolor torácico ni pre-síncope.
<b>Clase II.</b> Pacientes con HP resultante en ligera limitación de la actividad física. Se sienten bien en reposo. La actividad física habitual produce disnea o fatiga, dolor torácico o pre-síncope.
<b>Clase III.</b> Pacientes con HP resultante en marcada limitación de la actividad física. Se sienten bien en reposo. Una actividad menor a la habitual produce disnea o fatiga excesiva, dolor torácico o pre-síncope.
<b>Clase IV.</b> Pacientes con HP e incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas, tienen signos de insuficiencia cardíaca derecha. Puede haber disnea y/o fatiga incluso en reposo. El malestar aumenta con cualquier actividad física.



## 2. TRATAMIENTO

Todos los pacientes (y sus familiares o cuidadores) deben ser informados sobre las medidas no farmacológicas útiles para complementar el manejo farmacoterapéutico.

Para aquellos pacientes con una *cardiopatía congénita que desarrolla HP*, la valoración debe ser integral (Neumología y Cardiología), con el propósito de maximizar el beneficio para los pacientes.

Como primera opción para el manejo de los pacientes con HP se tiene la **amlodipina LOM** para pacientes con el **Test de vasoreactividad aguda positiva**.

**Para medicamentos no LOM, la solicitud será resuelta por el Comité Local de Farmacoterapia, en concordancia con los lineamientos de este protocolo.**

### 2.1. Sildenafil:

Medicamento no LOM, tabletas de 50 mg. Nivel 3-A código RE.  
Prescripción exclusiva por especialista en Neumología o Cardiología.

El prescriptor debe completar el FORMULARIO DE PETICIÓN ESTANDARIZADA PARA TRATAMIENTO CRÓNICO CON MEDICAMENTOS NO LOM y el formulario de este protocolo. El caso debe ser presentado para valoración colegiada en la Sesión Clínica del Servicio respectivo.

Los casos del Hospital Dr. Max Peralta deberán ser evaluados en la Sesión Clínica del Servicio de Neumología del HCG.

Los casos del Hospital San Rafael de Alajuela serán evaluados en sesión colegiada de los especialistas en Neumología.

Este vasodilatador, inhibidor de la fosfodiesterasa-5, conforma la **primera** línea para el manejo de la HP cuando los pacientes con el Test de vasoreactividad aguda *negativo* y en pacientes con contraindicación documentada para cateterismo cardiaco derecho.

También, conforma la segunda línea en pacientes con Test de vasoreactividad aguda *positiva* que progresan aún con el uso de amlodipino con dosis alta.

#### 2.1.1. Contraindicación para el uso de sildenafil:



- Uso de nitratos,
- Insuficiencia hepática o renal grave,
- Infarto del miocardio reciente,
- Hipersensibilidad al sildenafil.

La documentación individualizada de la contraindicación al uso del sildenafil permite hacer la solicitud de Iloprost como terapia inicial.

## 6.2 Criterios para prescripción del sildenafil:

**Todos** los pacientes candidatos a la terapia con sildenafil, deben cumplir con **todos** los siguientes criterios:

- a) Diagnóstico confirmado de HAP:
  - a. grupo 1
  - b. grupo 4 no candidato a resolución por vía quirúrgica (tromboendarterectomía).
- b) Cateterismo cardiaco derecho con la prueba de vasoreactividad aguda:
  - a. negativa.
  - b. positiva, pero empeora su condición clínica en el control a los 3 meses de seguimiento tras haber iniciado la amlodipina.
- c) Presión arterial pulmonar media  $\geq 25$  mmHg, medida por cateterismo cardiaco derecho y en reposo.
- d) Presión enclavada arterial pulmonar  $\leq 15$  mmHg, medida por cateterismo cardiaco derecho y en reposo.
- e) Clasificación funcional NYHA-OMS:
  - a. Clase funcional II
  - b. Clase funcional III
  - c. Clase funcional IV (enviar los casos al Comité Central de Farmacoterapia, con toda la información pertinente para la solicitud de tratamiento no LOM.)

## 3. EVALUACION PRONOSTICA

Todos los pacientes con HP atendidos en los Servicios de Cardiología, deben ser beneficiados con una evaluación integral conjunta con el Servicio de Neumología.



Durante el seguimiento se valorarán de forma individualizada la condición y el pronóstico con parámetros objetivos para evaluar la respuesta al tratamiento (cuadro 3), usando como referente la condición basal o pretratamiento.

**Cuadro 3:**  
**Parámetros para el pronóstico de los pacientes con Hipertensión Pulmonar.**

Mejor pronóstico	Determinantes del pronóstico	Peor pronóstico
No	Evidencia clínica de insuficiencia del VD	Sí
Lento	Velocidad de progresión de los síntomas	Rápido
No	Síncope	Sí
I,II	CF de la OMS	IV
Más largo (> 500 m) <sup>a</sup>	PM6M	Más corto (< 300 m)
Consumo pico de O <sub>2</sub> > 15 ml/min/kg EqCO <sub>2</sub> < 45 l/min/l/min	Prueba de ejercicio cardiopulmonar	Consumo pico de O <sub>2</sub> < 12 ml/min/kg EqCO <sub>2</sub> > 45 l/min/l/min
NI o casi normal	BNP/NT-proBNP	Muy elevadas y en aumento
No derrame pericárdico ESPA <sup>t</sup> > 2 cm	Ecocardiográficos	Derrame pericárdico ESPA <sup>t</sup> < 1,5 cm
PAD < 8 mmHg IC ≥ 2,5-3.0 l/min/m <sup>2</sup>	Hemodinámicas	PAD > 15 mmHg IC ≤ 2 l/min/m <sup>2</sup>

Según los resultados clínicos, invasivos y no invasivos, para reportar el estado del paciente y su manejo se definen tres condiciones:

- 1. Estable y satisfactoria.** Estos pacientes deben cumplir con la mayoría de los resultados de la columna «Mejor pronóstico» (cuadro 4). El paciente no tiene signos clínicos de insuficiencia del VD, con Clase Funcional I o II NYHA-OMS, está estable o sin síncope, tolera una marcha de 6 min > 500 m, tiene un VO<sub>2</sub> pico > 15 mL/min/kg, concentraciones plasmáticas de NT-proBNP normal o casi normal, ausencia de derrame pericárdico, ESPA<sup>t</sup> > 2 cm, presión auricular derecha < 8 mmHg y un IC ≥ 2,5 L/min/m<sup>2</sup>.
- 2. Estable y no satisfactoria.** El paciente, a pesar de su estabilidad, no alcanza los referentes de la condición anterior. Por tanto, requieren de una *nueva evaluación completa* en el centro de referencia.
- 3. Inestable y empeorando.** La condición del paciente describe lo enunciado en la columna «Peor pronóstico» (cuadro 4). Hay evidencia de progresión de los síntomas y signos de





insuficiencia del VD, empeoramiento de la Clase Funcional NYHA-OMS pasando de II a III o de III a IV; una marcha de 6 min < 300 m, un VO<sub>2</sub> pico < 12 mL/min/kg, aumento de las concentraciones plasmáticas del BNP/NT-proBNP, evidencia de derrame pericárdico, ESPAT < 1.5 cm, presión auricular derecha > 15 mmHg y en aumento, y un IC ≤ 2 L/min/m<sup>2</sup> y en descenso. Los signos clínicos de alerta son el aumento del edema y la necesidad de intensificar la terapia diurética, la aparición o aumento de la frecuencia/gravedad de la angina (puede ser un indicio del deterioro funcional del VD). La aparición o aumento de la frecuencia de los síncope sugiere un mal pronóstico y el paciente requiere atención médica especializada de inmediato, puesto que anuncia una insuficiencia cardiaca con bajo gasto. Las arritmias supraventriculares también pueden presentarse en este estado y contribuyen al deterioro clínico.

#### 4. SEGUIMIENTO

A partir del registro basal, el seguimiento general de los pacientes se muestra en el cuadro 4.

##### Cuadro 4:

Valoración y seguimiento del paciente con diagnóstico de HTP Grupo 1 y 4 de la clasificación NIZA 2013.

VARIABLES	SITUACION BASAL ANTES DE TRATAMIENTO	VALORACION CADA 6 MESES	EN CASO DE EMPEORAMIENTO CLINICO
VALORACION CLINICA CAP. FUNC. OMS,	SI	SI	SI
<b>PM6M</b>	SI	SI	NO
PRUEBA DE EJERCICIO CARDIOPULMONAR	Si es posible	NO	NO
BNP/NT - ProBNP	SI	SI	SI
ECOCARDIOGRAFIA	SI	NO	SI
CCD	SI	NO	NO

Los pacientes que reciben vasodilatadores deben ser valorados a los **3 - 4 meses** tras el inicio del tratamiento, con las siguientes pruebas:



1. Valoración clínica de la Capacidad Funcional,
2. Caminata de 6 minutos,
3. Concentración de Pro-BNP.

La segunda valoración clínica se hace a los 6 - 8 meses de iniciado el tratamiento, con las mismas pruebas.

Con posterioridad, si el paciente se encuentra en condición **estable y satisfactoria**, se puede ampliar los intervalos para el control especializado.

En todo momento, si se percibe que el paciente empeora su condición clínica (condición **Inestable y empeorando**), se debe atender al paciente de forma inmediata y realizar las siguientes pruebas:

1. Valoración clínica de la Capacidad Funcional
2. Ecocardiograma
3. Caminata de 6 minutos
4. Prueba de Ejercicio Cardiopulmonar
5. Concentración de Pro-BNP
6. Cateterismo Cardíaco Derecho

Con el resultado de las pruebas, es permisible revalorar el esquema de tratamiento y proceder con los ajustes pertinentes.

En caso de que el prescriptor considere la opción de agregar una segunda opción (terapia combinada), se debe remitir toda la información del caso al Comité Central de Farmacoterapia para su análisis.

### Formulario para solicitar tratamiento con Sildenafil en los pacientes con Hipertensión Pulmonar

FORMULARIO PARA SOLICITAR SILDENAFIL COMO MONOTERAPIA PARA EL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN PULMONAR	
Anotar el valor de la Presión arterial pulmonar media mmHg durante el cateterismo	_____ mmHg
Valor de la Presión de enclavamiento pulmonar (PCP)	_____ mmHg
Clasificación Funcional OMS, NYHA (II, III, IV) Definir si se trata de un paciente rápidamente progresor	_____
Cateterismo cardíaco derecho. JUSTIFICAR si la respuesta es NO.	[SI] [NO]





ANEXO 1

