



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, HOSPITAL DE  
CARDIOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

**COSTO DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL  
PULMONAR EN EL HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO  
NACIONAL SIGLO XXI.**

ALUMNO: Dr. Carlos Willehado Avalos Arredondo.  
Residente de Cardiología del Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

**TUTOR: Dra. Belinda Elizabeth González Díaz.**

Médico Cardiólogo adscrito al servicio de Cardiología Intervencionista del Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**COSTO DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL  
PULMONAR EN EL HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO  
NACIONAL SIGLO XXI.**

PRESENTA

DR CARLOS WILLEHADO AVALOS ARREDONDO

Médico Residente de la Especialidad de Cardiología.

Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

TUTOR

---

Dra. BELINDA ELIZABETH GONZALEZ DIAZ

Médico Especialista en Cardiología.

Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

COSTO DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR EN EL  
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

HOJA DE APROBACION DE TESIS

---

DR. MOISES CUTIEL CALDERON ABBO.

Médico Especialista en Cirugía Cardiorácica.

Director General del Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

---

DR JESUS SALVADOR VALENCIA SANCHEZ

Médico Especialista en Cardiología.

Director de Educación e Investigación en Salud del HCCMNSXXI.

---

DR JOSE ANTONIO MAGAÑA SERRANO

Médico Especialista en Cardiología.

Encargado de la División de Educación en Salud del HCCMNSXXI.

## INDICE

	Número de Páginas.
1. RESUMEN.....	5
2. ANTECEDENTES.....	6
• Historia.	
• Prevalencia e incidencia.	
• Clasificación.	
• Fisiopatología.	
• Cuadro clínico.	
• Diagnóstico.	
• Tratamiento.	
• Costos de los medicamentos.	
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
4. JUSTIFICACION.....	21
5. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	22
6. OBJETIVOS.....	23
7. HIPOTESIS.....	24
8. MATERIAL Y METODOS.....	25
9. VARIABLES.....	26
10. ANALISIS ESTADISTICO.....	30
11. ASPECTOS ETICOS.....	31
12. CRONOGRAMA.....	32
13. RESULTADOS.....	33
14. CONCLUSIONES.....	38
14. REFERENCIAS.....	39
15. ANEXOS.....	44

## RESUMEN

### **COSTO DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR EN EL HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

La hipertensión arterial pulmonar definida por un incremento en la presión arterial pulmonar media en reposo de 25 mm Hg, tiene una sobrevida 2.8 años al momento del diagnóstico, si no se trata lleva al paciente a la muerte.

**Material y Métodos:** 50 pacientes que corresponden a un periodo de 7 años (enero 2003 a diciembre 2009), de todos aquellos pacientes con diagnóstico confirmatorio de HAP por ecocardiograma y cateterismo cardiaco derecho, enviados al Hospital de Cardiología CMNSXXI IMSS. Se obtuvo información de las características sociodemográficas, estudios paraclínicos, valores del cateterismo cardiaco, costos hospitalarios y totales por paciente. Se construyó una matriz que integró costos del sistema institucional de costos unitarios vigente.

**Análisis estadístico:** a manera de registro se realizó un análisis de tipo descriptivo de los datos empleando medidas de tendencia central y dispersión en una distribución no normal y comparaciones con la prueba de U de Mann Whitney, así como análisis por tipo de HAP. Se empleó la prueba de t de Student para las muestras independientes. Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando el coeficiente de alfa fue  $\leq 0.05$ .

**Resultados:** el costo del tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar es alto, porque la estancia hospitalaria, el número de reingresos e insumos son altos, el tratamiento específico se da en un bajo porcentaje de los pacientes, solo hubo significancia estadística para la clase funcional del ingreso, la cual indirectamente es pronóstico en la mortalidad.

**Conclusiones:** este trabajo sirve como base para realizar un registro, estratificar y ajustar el tratamiento de los pacientes con HAP, ya que al mejorar la clase funcional es predictor indirecto de sobrevida.

## INTRODUCCION

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un complejo de enfermedades que causan morbilidad y mortalidad significativa y se caracteriza clínicamente por un incremento en la resistencia vascular pulmonar así como incremento en la presión arterial pulmonar media en reposo de 25 mm Hg y 30 mm Hg durante el ejercicio en ausencia de presión elevada del corazón izquierdo (presión capilar pulmonar < 15 mm Hg) <sup>(1)</sup> si no se trata, la HAP lleva a falla ventricular derecha y culmina en la muerte del paciente <sup>(2)</sup>. Fue descrita primeramente en 1891 en un caso reportado por E. Romberg <sup>(3)</sup>, mediante la descripción en una necropsia, el paciente presentaba engrosamiento de la arteria pulmonar sin datos de enfermedad cardíaca o pulmonar. En 1901, Ayerza y cols, demostraron cianosis asociada a insuficiencia cardíaca derecha, describiendo la enfermedad como “cardiacos negros” <sup>(4)</sup>. El término hipertensión arterial pulmonar primaria (HAPP) fue primeramente usado en 1951 cuando Dresdale y cols <sup>(5)</sup> reportaron las características clínicas y hemodinámicas de 39 pacientes en EE.UU.

Entre 1967 y 1973 se produjo un incremento inexplicable en Europa atribuido al consumo de derivados anfetamínicos para el control del apetito. Más recientemente en EE.UU y Francia la HAPP se ha asociado con el consumo de anorexígenos como la fenfluramina y dexfenfluramina, retirados en 1997. Antes del desarrollo del tratamiento específico, ésta enfermedad en la década de los ochentas fue considerada universalmente fatal con una sobrevida media de 2.8 años después del diagnóstico por cateterismo cardíaco <sup>(6)</sup>. Actualmente, el término HAP comprende las formas idiopáticas (formalmente, HAP primaria) así como manifestaciones derivadas de otras enfermedades, tales como enfermedades de la colágena vascular, hemoglobinopatías, enfermedades cardiovasculares congénitas con corto circuitos sistémico pulmonares, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, hipertensión portal, drogas y toxinas, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido y síndromes mieloproliferativos, entre otros <sup>(6)</sup>. Aunque la disfunción ventricular derecha ciertamente contribuye a la descompensación clínica, la incitación de los procesos patológicos parece estar localizados en la misma vasculatura pulmonar. Las características histológicas comunes en casi todos los tipos de HAP ocurren a nivel de las pequeñas arterias pulmonares periféricas; esto incluye fibrosis intimal, localización distal y proliferación de músculo liso vascular, y oclusión arterial pulmonar <sup>(9)</sup>. Los factores necesarios para que se produzca un aumento en las resistencias vascular pulmonar son: 1) vasoconstricción, 2) remodelación de la pared vascular y, 3) trombosis *in situ* <sup>(13)</sup>. Una característica de severidad, del estadio final de la enfermedad es la formación de vasos neointimales, caracterizados por un incremento en el depósito de la matriz extracelular y miofibroblastos <sup>(6)</sup>. El endotelio sirve como un sensor central de estímulos de daño, tales como la hipoxia, el estrés por cizallamiento, inflamación y toxinas. La disregulación vascular de los efectores puede ser el resultado del daño inicial de las células endoteliales o disfunción; sin embargo, estudios más recientes sugieren que la disfunción vascular de otros componentes, tales como los fibroblastos o componentes de

la matriz extracelular, puedan también iniciar la enfermedad vascular pulmonar. Independientemente del proceso inicial, el imbalance de los factores vasoactivos secretados afectan directamente la remodelación vascular vía procesos vasculares patológicos. Estos incluyen la proliferación celular excesiva, vasoconstricción y trombosis, los cuales se asocian con patrones más complejos de inflamación y angiogénesis.

## PREVALENCIA E INCIDENCIA

Los primeros conocimientos relacionados con la epidemiología de la hipertensión arterial pulmonar se originaron en un estudio prospectivo norteamericano liderado por los Institutos Nacionales de la Salud que congregó a 187 pacientes que padecían HAP con las características clínicas como con las que hoy clasificamos a la HAP idiopática <sup>(9)</sup>. Estos pacientes fueron atendidos en 32 centros médicos y fueron seguidos durante un período de 5 años. Se demostró que la enfermedad afectaba a pacientes jóvenes (edad promedio 37 años), era casi dos veces más frecuente en mujeres que en hombres (1.7:1) y tenía una incidencia de 1-2 casos/1.000.000 habitantes/año. El tiempo promedio de supervivencia medido desde el cateterismo cardíaco derecho que confirmaba el diagnóstico no superaba los 2.8 años (IC 95% 1.9 a 3.7 años) y la posibilidad de estar vivo a los 5 años era del 34%.

Recientemente se publicaron los resultados de un registro nacional francés que incorporó 674 pacientes consecutivos mayores de 18 años con HAP documentada por cateterismo cardíaco, atendidos en 17 hospitales universitarios en un lapso de 12 meses <sup>(10)</sup>, donde se determinó que la supervivencia al año (88%) fue un poco mejor que durante la década de los ochentas, (estudio realizado de octubre 2002 a octubre 2003) donde aún no estaban autorizados en Francia los fármacos específicos para esta enfermedad. Se determinó la prevalencia de HAP de 15 casos por millón de habitantes adultos, con una incidencia de 1-2.4 casos por millón de habitantes adultos/año, con una edad promedio al tiempo de diagnóstico de 20-40 años (promedio 23 años), una predisposición del sexo femenino de 3:1, una presión arterial pulmonar media promedio de 55 mm Hg, y un índice de resistencia vascular pulmonar media > 20 unidades Woods relacionadas con el gasto cardíaco de 2.5 l/min, La forma idiopática y familiar constituyen casi el 40%, el 60% restante aparece en pacientes que tienen comorbilidades.

Un estudio escocés que sustrae datos de un centro dedicado al diagnóstico y tratamiento de la HAP (*Scottish Pulmonary Vascular Unit*), donde son derivados los pacientes escoceses que padecen esta enfermedad <sup>(11)</sup>. Durante un período de 16 años (1986-2001) egresaron 4,794 pacientes de todos los hospitales de Escocia, se identificaron 374 pacientes con HAP idiopática, asociada a colagenopatías o cardiopatías congénitas. La prevalencia e incidencia fue de 52 casos por 1,000,000 habitantes de 16 a 65 años, mucho más alta que la señalada en Francia y 7.1 casos por 1,000,000 habitantes año respectivamente.

Se estima que la HAP idiopática, tiene una incidencia anual de uno a dos casos por millón de personas tanto en Estados Unidos y Europa <sup>(15)</sup>. Basado sobre la frecuencia, se estima de 300 a 600 casos nuevos de HAP idiopática que ocurren por año en Estados Unidos, o 30 a 60 nuevos casos en Canadá.

## CLASIFICACION

Las causas de HAP fueron reclasificadas en el 2003 de acuerdo al diagnóstico clínico y algunos ajustes menores se realizaron en el Consenso de Expertos en el 2009 <sup>(7)</sup>.

1. Hipertensión arterial pulmonar.
  - 1.1 Hipertensión arterial primaria o idiopática.
  - 1.2 Familiar.
  - 1.3 HAP asociada con:
    - 1.3.1 Enfermedad del tejido conectivo.
    - 1.3.2 Cortocircuitos sistémico pulmonares congénitos.
    - 1.3.3 Hipertensión portal.
    - 1.3.4 infección por VIH.
    - 1.3.5 Drogas y toxinas.
    - 1.3.6 Otras: (alteraciones tiroideas, enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, alteración mieloproliferativa crónica, esplenectomía.
  - 1.4 Asociado a participación significativa capilar o venosa:
    - 1.4.1 Enfermedad veno-oclusiva pulmonar.
    - 1.4.2 Hemangiomatosis capilar pulmonar.
  - 1.5 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.
2. Hipertensión arterial pulmonar asociadas con enfermedades cardiacas izquierdas:
  - 2.1 Enfermedad cardiaca ventricular o auricular del lado izquierdo.
  - 2.2 Enfermedad cardiaca valvular del lado izquierdo.
3. Hipertensión arterial pulmonar asociado a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia:
  - 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

- 3.1 Enfermedad pulmonar intersticial.
- 3.2 Apnea del sueño.
- 3.3 Alteraciones en la hipoventilación alveolar.
- 3.4 Exposición crónica a grandes alturas.
- 3.6 Anomalías del desarrollo.
- 4 Hipertensión arterial pulmonar causada por enfermedad trombotica crónica y/o embolica.
  - 4.1 Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales.
  - 4.2 Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales.
  - 4.3 Embolismo pulmonar no trombótico (tumores, parasitos o material olvidado).
- 5 Misceláneos:
  - Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosante).

## FISIOPATOLOGIA

Asociación genética: la comprensión de los mecanismos de predisposición genética a HAP es de suma importancia para la identificación de las raíces de la patogénesis. La variedad familiar de la HAP idiopática abarca el 6% de todas las causas de HAP <sup>(12)</sup>. Las mutaciones en el receptor de transformación beta del factor de crecimiento de la superfamilia han sido genéticamente ligadas a HAP y parecen jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad.

Vías similares, la vía de la serotonina ha sido también implicada como una potencial factor causal de HAP a través de observación de influencias genéticas y fisiológicas <sup>(14)</sup>. La serotonina es tanto un vasoconstrictor y mitógeno que promueve la hiperplasia e hipertrofia del músculo liso. Principalmente almacenada en los gránulos de las plaquetas, secretada se une a la proteína G acoplada a los receptores presentes en las células del músculo liso de la arteria pulmonar. La activación de estos receptores llevan a un descenso en la adenil ciclasa y el AMP cíclico, resultando en un incremento en la contracción. Además la superficie celular transporta la serotonina al espacio extracelular (citoplasma) de las células de músculo liso, de este modo la activación de la proliferación celular directamente a través de la acción de la serotonina o indirectamente por la vía de mecanismos pleiotrópicos. En la HAP idiopática, la expresión pulmonar de receptores de serotonina están incrementados.

Efectores vasculares: los procesos histopatológicos que predominan en los estadios posteriores de la enfermedad incluyen vasoconstricción, proliferación celular y trombosis. Las moléculas vasoactivas gaseosas regulan la homeostasis vascular pulmonar, y alteraciones en su producción endógena han sido vinculados a la progresión de HAP. El óxido nítrico (ON) es el mejor descrito de estos factores. Es un potente vasodilatador arterial pulmonar así como también un inhibidor directo de la activación plaquetaria y la proliferación de células de músculo liso vascular. La isoforma endotelial es regulada por una multitud de factores vasoactivos y estímulos fisiológicos incluyendo la hipoxia, inflamación y estrés oxidativo. Los niveles reducidos de eNOS han sido demostrados en la vasculatura pulmonar de pacientes con HAP, sugieren un mecanismo de vasoconstricción disregulada. El impacto del ON se ha reflejado en su papel terapéutico en HAP, como ON inhalado, y el Sildenafil un inhibidor del ON dependiente de la fosfodiesterasa tipo 5 <sup>(16)</sup>. Sin embargo, los mecanismos exactos de la disregulación del ON y la eNOS en HAP no han sido dilucidados.

Los metabolitos del ácido araquidónico: las prostaciclínas y el tromboxano A2 juegan un papel crucial en la vasoconstricción, trombosis y en un cierto grado, la proliferación en la pared de los vasos. La prostaciclina (PG I<sub>2</sub>) activa la monofosfato de adenosina cíclica (AMPc) dependiente de vías y sirve como un vasodilatador, un agente antiproliferativo para el músculo liso vascular, y un inhibidor de la activación y agregación plaquetaria. En contraste, el Tx A<sub>2</sub> incrementa la vasoconstricción y activación de las plaquetas. Los niveles de proteínas de la sintetasa de prostaciclina se encuentran disminuidos en las arterias pulmonares de pequeño y mediano calibre en los pacientes con HAP, particularmente en la forma idiopática.

La endotelina 1 (ET-1) se expresa por las células endoteliales pulmonares y han sido identificadas como un mediador vascular significativo en HAP. Este actúa tanto como un potente vasoconstrictor arterial pulmonar y mitógeno de células de músculo liso pulmonar <sup>(17)</sup>. La respuesta vasoconstrictora responsable depende de la unión a los receptores de endotelina A (receptor ETA) sobre las células del músculo liso vasculares. Esto conduce a un incremento en el calcio intracelular, junto con la activación de la proteína quinasa C, una proteína quinasa activadora de mitógenos y la temprana respuesta de los genes del crecimiento c-fos y c-jun <sup>(18)</sup>. Los receptores ETA predominantemente median en el tronco de la arteria pulmonar, mientras que la mitogénesis en las arterias de resistencia contribuyen ambos subtipos. El resultado de vasoconstricción, mitogénesis y remodelación vascular llevan a cambios hemodinámicos en la vasculatura pulmonar y a HAP. Los niveles plasmáticos de endotelina 1 están incrementados en los pacientes que sufren de HAP debido a una gran variedad de etiologías <sup>(19)</sup>. La mejoría del estado clínico, hemodinámico y la supervivencia de los pacientes con HAP tratados con antagonistas de los receptores ET destacan la significancia de estos efectos <sup>(20)</sup>.

La regulación a la baja del péptido intestinal vasoactivo (VIP) puede también jugar un papel patogénico. El VIP es un vasodilatador pulmonar, un inhibidor de la proliferación de las células del músculo liso vascular y un inhibidor de la agregación plaquetaria <sup>(21)</sup>. La disminución en las concentraciones del VIP ha sido reportada en la sangre y pulmones de pacientes con HAP.

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es un mitógeno celular endotelial bien estudiado y factor angiogénico. En la circulación pulmonar, es transportado por las células endoteliales vía receptores tirosina kinasa (dos subtipos VEGFR-1/KDR y VEGFR-2/Flt). La producción de VEGF y sus receptores incrementan en el tejido pulmonar humano, tanto en la hipoxia aguda y la crónica <sup>(22)</sup>. La expresión incrementada de VEGF también ha sido observada en HAP, acompañada por los niveles elevados de VEGFR-1 en el endotelio pulmonar afectado y específicamente los niveles elevados de VEGFR-2 en las lesiones plexiformes.

## CUADRO CLINICO

Los signos y síntomas de la HAP no son específicos y dependerán del estadio de la enfermedad. Los síntomas más tempranos son la disnea de esfuerzo, la cual progresa hasta convertirse en el síntoma universal de los pacientes con HAP. En etapas avanzadas o terminales, el enfermo presenta disnea de mínimo esfuerzo y puede referir ortopnea y disnea paroxística nocturna como reflejo de disfunción ventricular derecha y fenómenos de interdependencia ventricular, que afectan la función del ventrículo izquierdo. Los signos cardiovasculares dependen también del estadio de la enfermedad, y en general destacan: aumento del 2P, soplo de insuficiencia tricuspídea, y galope ventricular derecho (S4). Conforme la enfermedad progresa, aparecerán datos de congestión venosa sistémica (indicadores de disfunción de VD) <sup>(2,4,6)</sup>.

Para estadificar a los pacientes se toma en cuenta la clasificación de la NYHA modificada por la Organización Mundial de la Salud como sigue:

Clase I: pacientes con HAP pero sin limitación de la actividad física. La actividad física habitual no causa disnea o fatiga, dolor torácico o pre síncope.

Clase II: pacientes con HAP con ligera limitación de la actividad física. Hay alivio en el reposo. La actividad física ordinaria causa ligera disnea, fatiga, y dolor torácico o pre síncope.

Clase III: los pacientes con HAP presentan marcada limitación de la actividad física. Hay alivio en el reposo. Menor a la actividad física habitual causa disnea, fatiga, y dolor torácico o pre síncope.

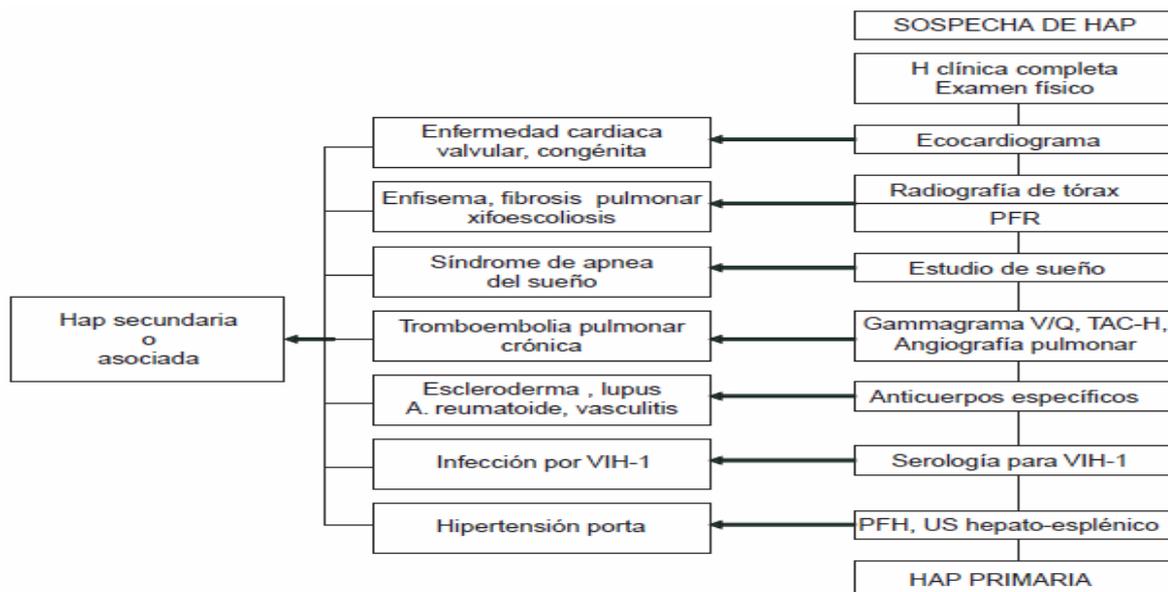
Clase IV: los pacientes con HAP con incapacidad de realizar cualquier actividad física libre de síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de falla cardíaca derecha. La disnea y/o fatiga pueden estar presentes incluso en el reposo. La disnea se incrementa por cualquier actividad física.

## DIAGNOSTICO

Los estudios de laboratorio y gabinete deberán realizarse de acuerdo a la sospecha clínica. Los estudios hematológicos apoyan o descartan etiologías definidas e incluyen: biometría hemática completa, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, pruebas de función hepática, perfil tiroideo, perfil inmunológico y VIH, así como estudios para descartar enfermedad de la colágena o autoinmunes como lupus o esclerodermia, entre otras, un análisis de los gases arteriales debe ser realizado para excluir hipoxia y acidosis como contribuyentes de la hipertensión arterial pulmonar.

El electrocardiograma puede demostrar signos de hipertrofia ventricular derecha, tales como ondas R altas en las precordiales derechas, desviación del eje a la derecha, sobrecarga de volumen del ventrículo derecho como bloqueo incompleto de rama derecha. Los estudios de gabinete, aunque no específicos, contribuyen a reforzar la impresión clínica de HP e incluyen: radiografía de tórax puede evidenciar enfermedad pulmonar subyacente, ecocardiograma es la modalidad de estudio para detectar la hipertensión pulmonar y excluir enfermedad cardíaca subyacente, la confirmación de HAP se basa en identificar la insuficiencia tricuspídea, medición de la presión sistólica de la arteria pulmonar, gammagrama ventilatorio/perfusorio que diferencia el trombo embolismo venoso crónico de la HAP primaria y tomografía helicoidal que sirve para excluir enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis mediastinal.

El cateterismo cardíaco derecho sigue siendo el gold standard para su diagnóstico y estadificación, así como para realizar prueba reto con vasodilatadores (epoprostenol, la adenosina y el óxido nítrico) para establecer el tratamiento y el pronóstico, una respuesta positiva es definida como una reducción de la presión arterial pulmonar y resistencias vasculares pulmonares del 20% de la basal con epoprostenol u óxido nítrico, la Sociedad Europea de Cardiología propuso como positivo una disminución en PAP media al menos 10 mm Hg o menor a 40 mm Hg sin reducción significativa en el GC o la presencia de hipotensión arterial sistémica, es particularmente útil en el diagnóstico de fístulas, enfermedad cardíaca congénita y estenosis de la arteria pulmonar. La caminata de los 6 minutos para identificar la clase funcional y de igual manera sugerir el tratamiento.



Cuadro 1. Algoritmo de diagnóstico de la HAP <sup>(80)</sup>.

## TRATAMIENTO

No hay cura para la HAP <sup>(23)</sup>. Sin embargo, el tratamiento ha mejorado dramáticamente durante la década pasada, tanto para mejorar el alivio de los síntomas y prolongar la sobrevida. Los pilares de la terapia médica actual incluyen vasodilatadores, anticoagulantes, antiplaquetarios, antiinflamatorios y terapia de remodelación vascular. Muchos de estos con efectos pleiotrópicos. Los pacientes con HAP tienen una circulación pulmonar restringida. Un incremento en la demanda de oxígeno puede empeorar la HAP y falla cardíaca derecha <sup>(24)</sup>. El tratamiento se enfoca principalmente para alivio de los síntomas, mejorar la actividad física e incrementar la sobrevida.

Terapia con oxígeno: el valor de la terapia a largo plazo con oxígeno suplementario en los pacientes con HAP no ha sido evaluado por estudios clínicos bien diseñados <sup>(25)</sup>. Las recomendaciones y guías para la terapia con oxígeno se ha extrapolado de la información clínica disponible para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Fisiopatológicamente, la hipoxemia es un potente estímulo para la vasoconstricción pulmonar. Muchos pacientes que tienen HAP presentan hipoxemia al reposo, con el ejercicio, o durante el sueño. Se piensa que la hipoxemia en la HAP es causada por una tensión baja de oxígeno venosa mezclada, secundaria al bajo gasto cardíaco, capacidad de difusión alterada y un desajuste en la ventilación perfusión. Algunos pacientes con HAP se presentan con empeoramiento relativamente rápido de hipoxemia secundario a la apertura del foramen oval, el cual resulta en corto circuito de derecha a izquierda. En tales pacientes, la hipoxemia es relativamente refractaria al oxígeno suplementario. Las guías actuales americanas y europeas recomiendan que todos los pacientes con HAP con PsO<sub>2</sub> constante de < 55 mm Hg, o en los que la saturación de la oxihemoglobina es menor o igual de 88% en reposo, durante el sueño, o

a la deambulación debe ser prescrita terapia con oxígeno suplementario para mantener la oximetría de pulso de saturación de oxihemoglobina > 90% durante todo el tiempo. En los pacientes con hallazgos clínicos, por laboratorio (Hto > 55%), signos clínicos, electrocardiográficos o ecocardiográficos de falla cardíaca derecha (FCD), debe ser iniciada a largo plazo la terapia de oxígeno suplementario con PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg o saturación de oxihemoglobina de menor o igual de 89%. Tales pacientes deben ser reevaluados para el requerimiento de oxígeno a los 3 meses de iniciado la terapia con oxígeno. Todos los pacientes con moderada a severa disminución de la capacidad de difusión < 60% de lo predicho en reposo deben ser estudiados por la posibilidad de desaturación de oxihemoglobina con actividad y durante el sueño. Muchos pacientes con enfermedad cardíaca congénita tienen hipoxemia secundaria al corto circuito de derecha a izquierda. Tal hipoxemia es relativamente refractaria a la terapia suplementaria con oxígeno. Los pacientes con síndrome de Eisenmenger aun es controversial el uso de oxígeno suplementario. En un estudio controlado, prospectivo de pacientes con HAP y síndrome de Eisenmenger, el uso de oxígeno suplementario nocturno en los pacientes con hipoxemia no se asoció con ninguna mejoría en el hematocrito, caminata de 6 minutos o sobrevida. Otro estudio sugiere que el oxígeno suplementario en estos pacientes puede reducir la necesidad de flebotomía y pueden reducir las complicaciones neurológicas <sup>(26)</sup>. Un estudio de 15 pacientes pediátricos con HAP asociado con enfermedad cardíaca congénita e hipoxemia inicial reportan mejoría en la mortalidad con oxígeno suplementario por un mínimo de 12 horas por 5 años <sup>(27)</sup>.

Diuréticos: a largo plazo el uso de diuréticos en la insuficiencia cardíaca (IC) e HAP no ha sido sistemáticamente estudiado. El uso de diuréticos en pacientes con HAP y edema periférico secundario a FC es universalmente aceptada, aunque hay estudios que demuestran la disminución de morbimortalidad en la falla cardíaca izquierda NYHA III a IV, no hay estudios que evalúen a largo plazo el papel de los antagonistas de aldosterona en pacientes que tienen HAP e IC <sup>(28)</sup>. Los análogos de la amiloride han mostrado inhibir el desarrollo de la hipoxia inducida por HAP en modelos animales <sup>(29)</sup>. El mecanismo propuesto es la inhibición del intercambio sodio/protón (Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>) para evitar la alcalinización intracelular, lo que parece desempeñar un papel que permite la proliferación de las células de músculo liso en la arteria pulmonar en el proceso de remodelación vascular.

Digoxina: en los pacientes que tienen HAP e IC derecha, una administración de digoxina ha mostrado un incremento en el gasto cardíaco (GC), y disminución en los niveles de la norepinefrina circulante en un estudio pequeño, corto y no controlado <sup>(30)</sup>. La seguridad, eficacia e impacto en la morbilidad o mortalidad a largo plazo en pacientes que tienen HAP e insuficiencia cardíaca derecha no se conoce. Actualmente, la digoxina se usa en los pacientes con HAP y signos de IC derecha y en pacientes que tienen alteraciones en el ritmo cardíaco.

Anticoagulación: hasta la fecha existe 1 estudio prospectivo y 2 retrospectivos <sup>(31,32)</sup> que apoyan la anticoagulación en estos pacientes. Actualmente, es ampliamente aceptada en

la práctica clínica el uso de anticoagulación en pacientes con HAP <sup>(33)</sup>. Existe evidencia de estudios en humanos que demuestran un estado protrombótico en los pacientes que tiene HAP. Estudios clínicos retrospectivos <sup>(34,35)</sup> mostraron que el uso de anticoagulación con warfarina en los pacientes parece conferir una ventaja en la supervivencia. No hay datos de estudios en humanos que demuestren diferencias en la eficacia entre la warfarina, heparina no fraccionada, o heparinas de bajo peso molecular. Los mecanismos de acción de la heparina sobre la vasculatura pulmonar no están completamente entendidos. Dentro de los mecanismos propuestos incluyen inhibición del factor de crecimiento derivado de las plaquetas <sup>(36)</sup> e inhibición del crecimiento de las células del músculo liso de la arteria pulmonar, probablemente por *up regulation* de la expresión del ciclo celular del gen p27, el cual influye en los niveles de inhibidores de quinasa dependientes de ciclina <sup>(37)</sup>. La quinasa dependiente de ciclina y los inhibidores de quinasa dependiente de ciclina juegan un papel en el balance entre la proliferación celular. En la práctica clínica, la warfarina es el agente más usado. El INR en la mayoría de los centros de US es entre 1.5 y 2.5 y en muchos centros Europeos es de 2 a 3.

Bloqueadores de canales de calcio: la característica distintiva de la HAP es un incremento en las resistencias vasculares pulmonares (RVP), lo cual compromete la capacidad del ventrículo derecho para mantener el gasto cardíaco <sup>(38)</sup>. El incremento del volumen latido del VD en contra del incremento anormal de las RVP se piensa que sea la causa de hipertrofia y dilatación del VD, eventualmente, la falla de bomba efectiva (mantener el GC) en contra del incremento de la resistencia. La idea de intentar disminuir las RVP en la HAP por vasodilatación ha sido siempre tentador <sup>(39)</sup>. Múltiples experimentos y estudios clínicos sugieren que en modelos animales de HAP y en pacientes que tienen HAP, los mediadores de la vasodilatación pulmonaria están disminuidos, y los mediadores de vasoconstricción están sobre expresados <sup>(40-42)</sup>. Estudios clínicos demuestran la habilidad para producir con éxito vasodilatación ciertos agentes con propiedades vasodilatadoras conocidas (Ej Calcioanagonistas <sup>(43)</sup>, prostaciclina IV <sup>(44,45)</sup>, óxido nítrico inhalado <sup>(46,47)</sup>, adenosina IV <sup>(48)</sup>, o iloprost inhalado <sup>(49)</sup>. Los pacientes que tienen vasodilatación pulmonar significativa sin una vasodilatación sistémica significativa (evaluado por los cambios en el índice RVP/RVS o caída clínica inaceptable en la presión sanguínea sistémica) las pruebas de vasoreactividad aguda son llamadas “respondedoras” y son candidatos para terapia con calcio antagonistas a largo plazo (nifedipino, amlodipino o diltiazem son los más usados). Los “respondedores” de acuerdo a los criterios de Rich comprenden 10 al 26% de los pacientes con HAP idiopática que realizan tal estudio. Un reciente reporte sugiere que solo una pequeña minoría (6.8%) de todos los pacientes que tienen HAP pueden ser manejados con inhibidores de los canales de calcio a largo plazo sin necesidad de terapia adicional específica para HAP, debido a que más de la mitad de los pacientes con calcioantagonistas se deterioran en años subsecuentes <sup>(50)</sup>.

Los calcioantagonistas no son usados en pacientes que tienen IC derecha significativa debido a sus efectos cardiodepresores.

Prostaciclina: estas han demostrado utilidad en la mejoría de los cambios hemodinámicos, tolerancia al ejercicio y la sobrevida, constituyen la primera línea terapéutica de medicamentos aprobados para el tratamiento de la clase funcional III a IV de la NYHA. Flolan (epoprostenol), fue la primer prostaciclina IV aprobada, en octubre de 2002, se aprobó Remodulin (treprostinil sódico) se aplicación SC.

Prostaciclina intravenosa: la PG I<sub>2</sub> induce relajación del músculo liso en el endotelio vascular al estimular la producción de AMPc e inhibir el factor de crecimiento de músculo liso en las células <sup>(51)</sup>. La prostaciclina IV (epoprostenol) en un estudio prospectivo de 81 pacientes con HAP CF III o IV NYHA <sup>(52)</sup> demostró mejoría hemodinámica, en la caminata de 6 minutos y en la sobrevida, por lo que desde mediados de los noventa se ha aceptado para el tratamiento de la HAP.

Antagonistas de los receptores de endotelina:

Bosentan: además de ejercer un efecto vasoconstrictor directo, la endotelina-1 estimula la proliferación del músculo liso vascular de las células, actúa también como mitógeno, induce fibrosis y es un mediador proinflamatorio en virtud de su capacidad de favorecer la expresión de moléculas de adhesión <sup>(53-55)</sup>. Los efectos de la endotelina-1 son mediados a través de los receptores de endotelina ET(a) y ET (b) <sup>(56,57)</sup>. La activación de los receptores ETa causa vasoconstricción sostenida y proliferación del músculo liso vascular de las células, y la activación de los receptores ETb mediante el aclaramiento de la endotelina pulmonar e induce la producción del ON y PC por las células endoteliales <sup>(58)</sup>. El bosentan es un péptido no activo antagonista oral con actividad dual (ETa y ETb) que se sitúan sobre la membrana de la célula muscular lisa de los receptores de endotelina. Los receptores ETb también se encuentran sobre el endotelio celular, que actúa como un mecanismo de retroalimentación negativo fisiológico por aclaramiento del ET-1 e inductor de la producción del ON y prostaciclina. Los estudios que han demostrado beneficio son el BREATHE 1 (bosentan: estudio aleatorizado de terapia para los antagonistas de los receptores de endotelina para HAP) <sup>(58,59)</sup>. Está indicado como tratamiento para los pacientes en CF III NYHA con HAP. La dosis propuesta por la asociación de HAP de Norte América en el 2001 y europea 2002 es de 125 mg dos veces al día.

Sitaxsentan y Ambrisentan: son bloqueadores selectivos de los receptores de endotelina ETa, y mantienen las funciones de aclaramiento inducidas por el receptor ETb, ambos están siendo investigados con estudios controlados con placebo para el tratamiento de la HAP. En un estudio piloto abierto los efectos de sitaxsentan son positivos demostrando mejoría en la capacidad del ejercicio y la hemodinamia cardiopulmonar.

Sin embargo, este estudio no ha demostrado una ventaja adicional sobre el bosentan STRIDE 1 (Sitaxsentan para mejorar la tolerancia al ejercicio) <sup>(59)</sup>. El STRIDE 2 tampoco demostró superioridad con respecto a bosentan <sup>(60)</sup>.

Oxido nítrico: es un vasodilatador potente endógeno derivado del endotelio que directamente relaja el músculo liso vascular a través de la estimulación de la GMPc <sup>(61)</sup>. A corto plazo la inhalación del ON presenta un sustancial efecto vasodilatador pulmonar específico en humanos <sup>(62,63)</sup>. A largo plazo el ON inhalado no se ha demostrado su beneficio.

Sildenafil: (inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5): otra estrategia para incrementar la actividad del ON endógeno en la HAP es mejorar la dependencia del ON, la vasodilatación pulmonar mediada por GMPc a través de la inhibición de la degradación del GMPc por la fosfodiesterasa tipo 5 <sup>(64)</sup>. El Sildenafil tiene un efecto vasodilatador pulmonar agudo <sup>(65,66)</sup>. Lo anterior debido a que es un potente y altamente específico inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, la cual demostró que mejora la capacidad al ejercicio, la falla cardíaca y los cambios hemodinámicos en pacientes con HAP en el estudio SUPER (uso de sildenafil en HAP <sup>(67)</sup>. Donde se determinó que la dosis fue 80 mg tres veces al día, pero la FDA la aprobó desde el 2005 a dosis de 20 mg tres veces al día en pacientes e CF II. La FDA aprobó una formulación intravenosa (Revatio Pfizer) para el tratamiento continuo de los pacientes con HAP que no son capaces de tomar el medicamento oral, a dosis de 10 mg (2.5 ml) que corresponde a 20 mg VO, administrado 3 veces al día, como eventos adversos puede presentar epistaxis, cefalea, dispepsia, estornudos e insomnio.

Tratamiento quirúrgico:

Septostomía interatrial: involucra la creación de un corto circuito interatrial de derecha a izquierda para incrementar el gasto cardíaco, el cual, a pesar de la reducción en la saturación arterial sistémica de oxígeno, puede incrementar el transporte sistémico de oxígeno sistémico, con reducción de los signos y síntomas de falla cardíaca derecha, puede ser benéfica en pacientes con HAP severa <sup>(68)</sup>, pero la baja saturación arterial de oxígeno, puede promover isquemia del VD y empeorar la insuficiencia cardíaca derecha, la disminución de la presión de la AD, permite una mejoría de la congestión venosa sistémica, disminución de la ascitis y del edema de miembros inferiores. El resultado de varios estudios demostraron mejoría significativa clínica y hemodinámica e incrementa la capacidad física <sup>(69)</sup>. A pesar del efecto positivo de la septostomía atrial en pacientes seleccionados con HAP severa, la intervención es con carácter paliativo y debe ser interpretada como un puente al trasplante pulmonar <sup>(70)</sup>, se considera un procedimiento de alto riesgo 15% (rango 5 a 50% en diferentes centros) y el índice de éxito va de 30 al 40%. Surgió como tratamiento paliativo a partir de observaciones de Rozkovec y cols. Glanville y cols hicieron la misma observación en un grupo de pacientes con HAPP referidos para trasplante pulmonar los cuales presentaban un cortocircuito interatrial de derecha a izquierda por síndrome de Eisenmenger, o persistencia de un foramen oval, que tenían mejor sobrevida que los pacientes sin dicha comunicación. Rich y Lam <sup>(71)</sup> fueron los primeros en llevar a cabo la atrioseptostomía en 1983, sin embargo, existe poca experiencia a nivel mundial con esta técnica.

El procedimiento se lleva a cabo en la sala de hemodinámica, se efectúa CTT izquierdo y derecho. Existen dos técnicas similares: la septostomía bajo dilatación con balón con aguja de Brockenbrough y la dilatación progresiva del orificio durante la introducción de catéteres con balones de tamaño mayor y, la técnica septostomía atrial de Blade que perfora el septum interatrial con la cuchilla de Park. Las potenciales complicaciones son hipoperfusión miocárdica, existe isquemia del ventrículo derecho, insuficiencia ventricular derecha llevando a la muerte, hasta el 2002 se han reportado 64 casos a nivel mundial <sup>(79)</sup>.

Trasplante pulmonar: El trasplante pulmonar es la única terapia curativa para la HAP <sup>(72)</sup> y sigue jugando un rol vital, hasta que los resultados a largo plazo de la terapia actual sigan siendo poco satisfactorios. El trasplante pulmonar ha sido una opción como terapia para pacientes seleccionados con enfermedad pulmonar terminal. Actualmente aproximadamente 4% de aproximadamente 1,700 pacientes con trasplante pulmonar unilateral, bilateral y el de bloque cardiopulmonar se realizan a nivel mundial como indicación primaria de la HAP <sup>(7)</sup>. El Registro de la Sociedad Internacional para el Trasplante de Corazón y Pulmón reportan una supervivencia a 1,3,5 y 10 años de 66%, 57%, 47% y 27% respectivamente <sup>(7,73)</sup>. La mayoría de los centros prefieren el trasplante de ambos pulmones. El trasplante en bloque Cardiopulmonar se reserva generalmente en cardiopatías congénitas complejas. El 11 de junio de 1963, James Hardy lleva a cabo el primer trasplante pulmonar en el mundo, desafortunadamente los malos resultados reportados por diferentes grupos, obligaron en 1974 a la comunidad médica a hacer una pausa en su práctica <sup>(74)</sup>. Reitz y cols <sup>(75)</sup> efectuaron exitosamente el primer trasplante corazón pulmón en un paciente con enfermedad vascular pulmonar. Posteriormente, Cooper y cols <sup>(76)</sup> en 1983 realizaron con éxito el primer trasplante pulmonar unilateral en un paciente con fibrosis pulmonar y en 1986 en trasplante bilateral en un paciente con EPOC, dando inicio a la era moderna del trasplante pulmonar, aumentando progresivamente el número en el mundo hasta llegar a 900 procedimientos al año; la HP fue indicación entre 40 y 50 pacientes, disminuyendo ésta como indicación al trasplante del 17% en 1990 al 5% en 1998 <sup>(77)</sup>.

Indicaciones de Trasplante pulmonar en HAP <sup>(7)</sup>:

Edad < 55-60 años.

Ausencia de afectación significativa en órganos extra torácicos.

En pacientes con tratamiento médico máximo (epoprostenol intravenoso).

Persistencia de clase funcional III-IV.

Distancia recorrida en la prueba de 6 min < 380 m.

Enfermedad rápidamente progresiva.

IC < 2 lt/min/m2.

Presión aurícula derecha > 15 mm Hg.

Trasplante cardiopulmonar si:

Disfunción importante del ventrículo izquierdo u otras estructuras cardíacas.

Síndrome de Eisenmenger con insuficiencia cardíaca derecha grave, refractaria al tratamiento.

Saturación de oxígeno durante el ejercicio < 60%.

Defecto cardíaco de corrección compleja.

Insuficiencia cardíaca derecha grave (fracción de expulsión ventrículo derecho < 20%)

Insuficiencia tricuspidea severa.

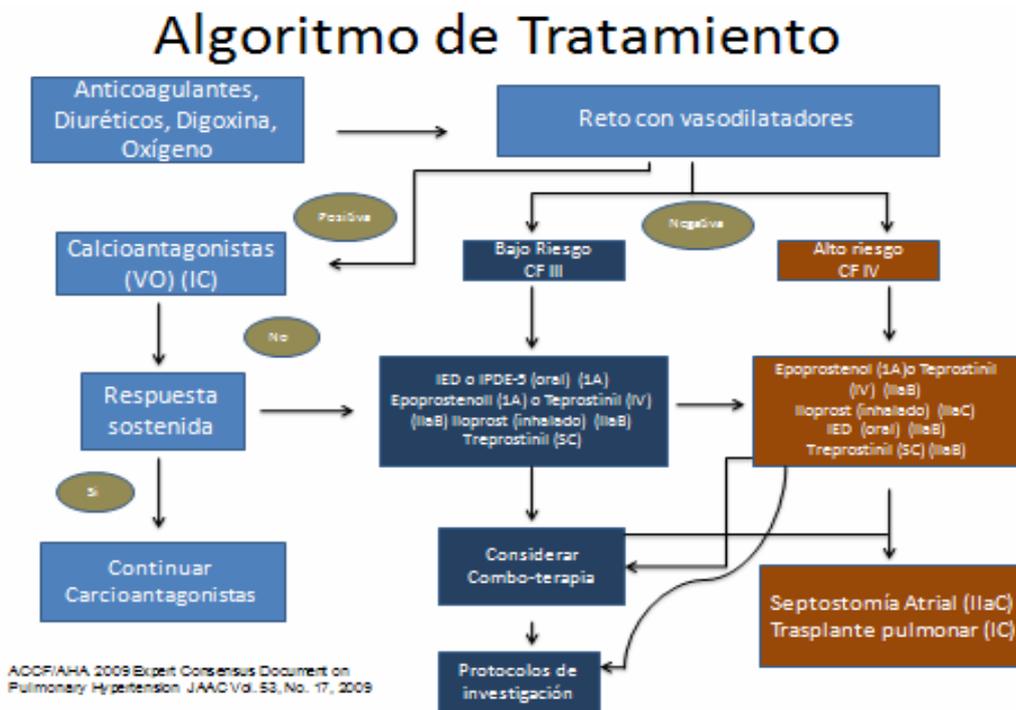


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la HAP.

COSTOS DE LOS MEDICAMENTOS

El costo de la mayoría de los medicamentos es elevado y posiblemente con poca aplicación en nuestro medio. Los enfermos con hipertensión pulmonar, en especial aquéllos con HAP idiopática o con formas asociadas de HAP, deben ser referidos a un centro especializado. En todos debe establecerse la existencia o no de reactividad vascular a través del reto farmacológico. Los pacientes con respuesta positiva al reto (disminución de la PAP a menos de 40 mm Hg) pueden aún ser tratados con calcio antagonistas a largo plazo, esta población representa el 10% del total. Para los pacientes sin respuesta al reto, la opción terapéutica dependerá de la clase funcional en la que se encuentren. Para los pacientes en CF II se recomienda el sildenafil, la primera opción para los pacientes con CF III es el bosentan, para los enfermos en clase IV, el epoprostenol sigue siendo el fármaco de primera elección, sin embargo, la elección depende de múltiples factores como experiencia, disponibilidad y costo <sup>(78)</sup>.

Tabla 1. Costos del tratamiento en Europa para la hipertensión arterial pulmonar <sup>(78)</sup>.

Costos en Euros	Costo sin cuidados en el hogar	Costo con cuidado en el hogar
Bosentan 125 mg c/12 hrs	23,500	21,000
Sitaxsentan 100 mg	23,500	21,000
Iloprost IV	39,000	37,000
Iloprost nebulizado	32,200	31,500
Treprostinil	41,500	35,200
Epoprostinil	35,000	33,000
Sildenafil	5,440 – 6,700	5,000 – 6,700

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La HAP es una enfermedad de baja incidencia; sin embargo, el curso es mortal, después del diagnóstico mediante el cateterismo cardiaco derecho tiene una sobrevida de 2.8 años a pesar del tratamiento, actualmente existen en desarrollo nuevos fármacos que mejoran la clase funcional y la calidad de vida y en algunas etiologías pueden incidir sobre la expectativa de vida, estos fármacos tienen varios años en el mercado del sistema de salud de Europa y Estados Unidos.

En países como el nuestro, el acceso a la terapéutica referida es muy limitado, ya que estos fármacos son caros y hasta ahora no se encuentran disponibles en los sistemas de salud pública, por lo que el curso de la enfermedad sigue la historia natural con pronóstico malo. En consideración a este hecho identificamos que el costo del tratamiento es aparentemente bajo ya que los pacientes fallecen tempranamente en muy malas condiciones referentes a la clase funcional en un segundo nivel de atención, esto tiene implicaciones a nivel del sistema de salud, la sociedad y la economía, ya que la mayoría de estos pacientes tienen entre 20-40 años, lo que representa: pérdida de la productividad de forma precoz, muerte prematura e impacto negativo al sustento familiar.

La presente investigación representa la base para realizar un registro y una evaluación económica del costo directo del tratamiento y curso clínico de la hipertensión arterial pulmonar, con los recursos actualmente disponibles y el contexto real en el sistema de salud pública IMSS e identificar cuál es el impacto de dicho tratamiento desde el punto de vista de el prestador de servicios, para establecer un precedente y en el futuro próximo evaluar nuevas alternativas de tratamiento y si estas son accesibles en nuestro sistema con base en nuestros antecedentes. Es importante destacar que en Latinoamérica existen muy pocos estudios de evaluación económica por lo que consideramos valioso este trabajo.

## JUSTIFICACION

Hemos identificado que los pacientes que acuden al nuestro Hospital CMNSXXI con sospecha o diagnóstico de HAP, acuden en etapas muy tardías, con franco deterioro de la clase funcional III y IV, lo que implica un pobre resultado en salud aunado a escasas alternativas terapéuticas disponibles actualmente solo tratamiento paliativo tal como: calcio antagonistas, digoxina, diuréticos para el manejo de la falla cardiaca y en algunos casos sildenafil en un bajo porcentaje. Es importante destacar que en la literatura se sabe que existe una baja respuesta a calcio antagonistas la cual es favorable entre el 10 al 26% de los casos y los fármacos restantes se usan para manejo de la falla cardiaca. Situación que deja entrever la necesidad de sistematizar nuestras alternativas e indicaciones, también observamos que en los pacientes con cardiopatías congénitas e HAP hasta ahora no tienen indicado este tipo de tratamientos los cuales los llevarían a tolerar mejor el postoperatorio inmediato y menor número de complicaciones quirúrgicas, en nuestro medio se han abandonado casi por completo los procedimientos paliativos intervencionistas y quirúrgicos como son: la septostomía interauricular y el tratamiento definitivo como lo es el trasplante pulmonar o en bloque cardiopulmonar. Existe pobre experiencia en cuanto a la evaluación y ajuste de tratamiento evaluado mediante caminata de 6 minutos.

Por lo anterior es sumamente necesario hacer un diagnóstico de a qué tipo de pacientes atendemos y cuáles son los resultados de nuestro tratamiento, qué alternativas tenemos en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar y cuál es el costo médico directo de la atención dado que actualmente existen nuevos fármacos.

## PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el costo del tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, la sobrevida y el tratamiento de los pacientes atendidos en los últimos 7 años en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

Determinar el costo del tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, la sobrevida y el tratamiento de los pacientes atendidos en los últimos 7 años en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Determinar los costos totales por paciente con HAP.

Determinar la frecuencia del tipo de HAP con base a la causa.

Determinar los costos parciales de las consultas, días de hospitalización, medicamentos, estudios de laboratorio y de gabinete.

Determinar la sobrevida en base a su causa en los pacientes con HAP en el HCCMNSXXI.

Determinar el porcentaje de pacientes con HAP que reciben tratamiento específico y no específico en nuestro medio.

## HIPOTESIS

### HIPOTESIS 1:

La hipertensión arterial pulmonar en nuestro medio tiene un curso similar a la historia natural de la enfermedad con un costo bajo aparente para la institución de salud pública.

## MATERIAL Y METODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Por la maniobra del investigador: observacional, descriptivo de tipo: cohorte retrospectiva y análisis de costos médicos directos con técnica de micro-costeo.

Por la temporalidad del fenómeno y la fuente de información: Longitudinal

Por la naturaleza del estudio: Clínico

Por el propósito: Pronóstico

Punto de vista del prestador de servicios.

Horizonte temporal de 7 años.

Tasa de descuento anual del 5%.

Análisis de costos con: técnica de micro costeo, costos unitarios.

Sitio: Hospital de Cardiología CMNSXXI IMSS.

Periodo: mayo a agosto de 2010.

Población: características socio demográficas, tipo de tratamiento y estancia hospitalaria: se revisaron los expedientes clínicos de 50 pacientes que corresponden a un periodo de 7 años: de enero de 2003 a diciembre de 2009, de todos aquellos pacientes con diagnóstico confirmatorio de HAP por ecocardiograma y cateterismo cardiaco derecho, independientemente de la etiología, enviados a la consulta externa o en el piso del servicio de cardiopatías congénitas, en la consulta externa de la clínica de insuficiencia cardíaca o en los pisos de hospitalización con diagnostico confirmado de HAP del Hospital de Cardiología CMNSXXI IMSS.

Se recolectó información demográfica como edad, sexo, así como clase funcional al inicio y después del tratamiento recibido, etiología confirmada, estudios de gabinete como: electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma, parámetros hemodinámicos, costos del tratamiento recibido, estancia hospitalaria, ingreso a la terapia, consulta externa, ingreso a urgencias, las complicaciones y sobrevida desde el diagnóstico hasta su defunción (en caso de la misma), mediante lo anterior se realizará la evaluación de micro-costeo desde el punto de vista del prestador de Servicios IMSS mediante costos médicos directos.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

Criterios de inclusión:

Pacientes del sexo masculino y femenino con diagnóstico de HAP primaria o congénita confirmado.

Diagnostico confirmado de HAP por al menos datos clínicos y dos estudios para clínicos (ecocardiograma, cateterismo cardiaco derecho).

Expediente completo.

Criterios de no inclusión:

Valvulopatías que condicionan hipertensión arterial pulmonar.

Pacientes con HAP secundaria a EPOC, TEP.

HAP secundaria a VIH.

Criterios de eliminación:

Los pacientes a los que se les perdió el seguimiento por no asistir a sus consultas o el fallecimiento del paciente no documentado en el expediente y pérdida de la información por falta de expedientes en el archivo.

## TIPO DE MUESTREO

No probabilístico casos consecutivos.

Definición de las variables independientes: Definición operacional.

Etiología:

**Congénita:** definida como aquella causa con la que se nació y condicionó HAP como: (comunicación interauricular, comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso, tronco común, drenaje venoso pulmonar anómalo, ventrículo único, entre otras).

**Primaria:** definida como aquella donde se descartó una causa secundaria a pesar de haberse realizado estudios de laboratorio, gabinetes y cateterismo cardiaco.

Tipo de variable: Cualitativa, nominal.

Diagnóstico de HAP congénita o primaria bajo los siguientes criterios hemodinámicos: presión arterial pulmonar media mayor de 25 mm Hg al reposo o mayor de 30 mm Hg durante el ejercicio en presencia de PCP menor de 15 mm Hg, y los parámetros citados abajo, tomados como anormales por arriba de su valor normal alto.

Unidades de resistencias pulmonares normal  $\leq 3$  unidades Wood.

Dependientes:

1. **Clase funcional:** para estadificar a los pacientes se toma en cuenta la clasificación de la NYHA modificada por la Organización Mundial de la Salud como sigue:
  - Clase I: pacientes con HAP pero sin limitación de la actividad física. La actividad física habitual no causa disnea o fatiga, dolor torácico o pre síncope.
  - Clase II: pacientes con HAP con ligera limitación de la actividad física. Hay alivio en el reposo. La actividad física ordinaria causa ligera disnea, fatiga, y dolor torácico o pre síncope.
  - Clase III: los pacientes con HAP presentan marcada limitación de la actividad física. Hay alivio en el reposo. Menor a la actividad física habitual causa disnea, fatiga, y dolor torácico o pre síncope.

- Clase IV: los pacientes con HAP con incapacidad de realizar cualquier actividad física libre de síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de falla cardiaca derecha. La disnea y/o fatiga pueden estar presentes incluso en el reposo. La disnea se incrementa por cualquier actividad física.

Variable cualitativa: Nominal I-IV clase funcional.

## 2. Parámetros ecocardiográficos:

En modo doppler continuo con color la medición de la presión sistólica de la arteria pulmonar a partir de la cual se establece el siguiente grado de severidad:

- Severa  $\geq 60$  mm Hg.

Variable cuantitativa continua en mm Hg y después se convertirá a ordinal.

3. **Respuesta al reto vasodilatador:** los estudios existentes el porcentaje de respondedores es muy bajo va desde 13 al 27% <sup>(7)</sup>.

Una respuesta positiva es definida como una reducción de la presión arterial pulmonar y resistencias vasculares pulmonares del 20% de la basal con epoprostenol, adenosina u óxido nítrico, la Sociedad Europea de Cardiología propuso como positivo una disminución en PAP media al menos 10 mm Hg o menor a 40 mm Hg sin reducción significativa en el GC o la presencia de hipotensión arterial sistémica. Esto fue determinado en la aorta y arteria pulmonar transcurridos 10 minutos de la aplicación del vasodilatador.

Variable nominal dicotómica sí o no.

## 4. Tratamiento general y específico para la enfermedad:

- General: calcioantagonista en casos indicados, anticoagulantes orales, diuréticos, inotrópicos orales o intravenosos como: digoxina, dobutamina o milrinona, oxígeno suplementario, otros.
- Específico: sildenafil o bosentan.

Tipo de variable: Cualitativa, nominal.

5. **Tratamiento quirúrgico:** septostomía interatrial, trasplante pulmonar o en bloque.

Tipo de variable: Cuantitativa numérica: nominal.

6. **Sobrevida a partir del diagnóstico:** Tiempo desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o hasta el momento actual.

Tipo de variable: cuantitativa continua: años.

## 7. Variables sobre Costos directos.

Técnica de micro costeo. Costo unitario: cuantitativa continúa (consultas, internamientos, urgencias, terapia, cirugía, cateterismo, hospitalización).

Tabla 2. Costo unitario de tercer nivel de atención médica.

Conceptos	costo unitario (MN)	Concepto	costo unitario (MN)
Consulta	1.189,00	Internamiento	4.315
Urgencias	1.508,00	Terapia	20.000,00
Cateterismo cardiaco	10.000,00	ECG	639,00
Ecocardiograma	668,00	Rx tórax	321,00
Laboratorios	83,00	Medicamentos variable (costo unitario)	

Fuente: portal de transparencia del IMSS.

## ANALISIS ESTADISTICO

Dentro de la población estudiada será exclusivamente de tipo descriptivo a manera de registro. Se llevó a cabo un análisis descriptivo de los datos para lo cual se emplearon medidas de tendencia central y dispersión en una distribución no normal y comparaciones con la prueba de U de Mann Whitney. Así como análisis por tipo de HAP. Se empleó la prueba de t de Student para las muestras independientes.

Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando el coeficiente de alfa fue  $\leq 0.05$ .

### Análisis de costos:

Se diseñó un instrumento para recolectar la información sobre el tipo y el número de pruebas diagnósticas pre y postratamiento, así como la hospitalización. Se dividieron en:

- 1) Hospitalización (nombre, afiliación, edad, género, peso, fecha ingreso, fecha egreso, días estancia, diagnóstico ingreso y egreso, CF ingreso, síntomas, AHF, FRCV mayores, tiempo de evolución en meses, en días, saturación periférica, fecha de diagnóstico, diagnóstico final, CF egreso, síntomas, fecha de cateterismo, valores hemodinámicos, prueba reto con vasodilatadores, prueba de esfuerzo, holter de 24 horas, hospitalización, muerte, la fecha de ecocardiograma, espirometría, electroencefalograma).
- 2) Egreso (días de internamiento, reingresos, costo de los internamientos, observaciones, número de cateterismos y el costo, número de consultas y costos, ingresos a urgencias y costos, ingresos al servicio de cardiopatías congénitas y costos, ingresos a la terapia postquirúrgica en su caso y costos).
- 3) Exámenes de gabinete (ECG costo unitario, Rx de tórax costo unitario, ecocardiograma costo unitario, y total).
- 4) Exámenes de laboratorio (con costo unitario de biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, pruebas de función tiroidea, gasometría arterial, dímero D, grupo sanguíneo, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, troponina I, perfil de lípidos, etc.).

- 5) Medicamentos usados durante el/los internamientos.
- 6) Costos totales de días de internamientos, medicamentos, laboratorio, urgencias, consulta externa, cateterismo cardiaco).
- 7) Costos desglosados de los medicamentos por día de estancia.

## CONSIDERACIONES ETICAS

Se apega a las Normas de la declaración de Helsinki, así como a la Ley general de Salud para la investigación de los seres humanos.

El principio de autonomía de los pacientes no aplica en este estudio, la búsqueda del bien (principios de beneficencia y no maleficencia) fueron tomados en cuenta en este estudio.

## FACTIBILIDAD

En el CMN SXXI Hospital de Cardiología se cuenta con elementos necesarios para evaluar a pacientes portadores de HAP que son referidos para su estratificación, diagnóstico y tratamiento.

### Recursos Humanos

- Investigador principal.
- Tutor y co-tutores.

### Recursos físicos:

- Laboratorio de Hemodinámica.
- Departamento de Ecocardiografía.
- Laboratorio clínico.

Es muy factible lograr en el tiempo programado el cumplimiento de los objetivos, así como la recolección de los datos, el vaciamiento de los mismos en la base de datos diseñada, análisis de la información, arrojar los resultados y entrar al programa de titulación oportuna de la tesis.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MARZO 2010	ABRIL 2010	MAYO 2010	JUNIO 2010	JULIO 2010	AGOSTO 2010
ESTADO DEL ARTE						
DISEÑO PROTOCOLO						
COMITÉ LOCAL						
MANIOBRAS						
RECOLECCION DATOS						
ANALISIS RESULTADO						
REDACCION MANUSCRITO						

## RESULTADOS

Encontramos 50 pacientes con HAP de estos 42 (84%) pertenecieron al grupo congénito, 7 (14%) al grupo de HAP primaria y 1 paciente (2%) secundaria a enfermedad de la colágena. Con respecto al sexo 39 pacientes fueron del sexo femenino (78%) y 11 pacientes fueron del sexo masculino (22%), de acuerdo al tipo de HAP la frecuencia del tipo congénito fue de 42 pacientes (84%), la primaria 7 pacientes (14%), y otros, 1 paciente (2%) Con respecto al grupo de HAP secundaria a cardiopatía congénita 4 pacientes en CF I (9.5%), 21 pacientes en CFII (50%), CF III 6 pacientes (14.3%), y CF IV 11 pacientes (26.2%), al egreso la CF fue 8 pacientes CFI (19%), 19 pacientes en CF II (19%), 8 pacientes en CF III (19%), y 7 pacientes en CF IV (16.7%), aunque hubo mejoría de la CF al egreso en este grupo, se observó significancia estadística en la CF al ingreso con 0.02 [Tabla 3].

Con respecto a la edad 15 pacientes tenían menos de 10 años, 7 pacientes entre 11 y 20 años, 11 pacientes 21 a 30 años, 11 pacientes de 31 a 40 años, 3 pacientes de 41 a 50 años, y 3 pacientes de 51 a 60 años. A 18 pacientes se les otorgó incapacidad (36%). Solo se presentaron 4 defunciones (8%).

El promedio de días de estancia hospitalaria fue desde 1 hasta 12, con una media de 6 días. El número de reingresos fue desde 0 (27 pacientes) hasta más de 5 (1 paciente), requirieron incapacidad 18 pacientes (36%) [Tabla 4].

Con respecto a la sintomatología presentada 4 pacientes (8%) se reportaron asintomáticos, 41 pacientes (82%) su principal síntoma fue la disnea, otros síntomas presentados por 5 pacientes (10%). Los factores de riesgo cardiovascular mayores 6 pacientes tuvieron tabaquismo (12%), un paciente (2%) era portador de diabetes mellitus tipo 2, 4 pacientes (8%) presentaban hipertensión arterial sistémica.

Solo a 4 pacientes se les realizó prueba de esfuerzo (8%) para estratificar la CF. El monitoreo Holter se realizó en 4 pacientes (8%). El diagnóstico en meses, en 19 pacientes fue de 1 a 6 meses (38%), 6 pacientes de 7 a 11 meses (12%), 8 pacientes de 1 a 2 años (16%), 6 pacientes de 2 a 5 años (12%), 11 pacientes más de 5 años (22%).

Con respecto al ecocardiograma 10 pacientes (20%) tenían la presión sistólica de la arteria pulmonar menor de 60 mm Hg y 40 pacientes (80%) la tenían por arriba de 60 mm Hg.

El reto vasodilatador por cateterismo se le realizó a 25 pacientes (50%) de los cuales fueron respondedores el 18% y no respondedores 16 pacientes (32%), las unidades de resistencias pulmonares 8 pacientes tuvieron valores por debajo de 3 unidades Wood (16%), 22 pacientes de 3 a 10 unidades (44%), 8 pacientes con 11 a 20 unidades (16%), y 12 pacientes con más de 20 unidades (24%). La presión arterial pulmonar media fue

de 26 a 35 mm HG en 7 pacientes (14%), de 36 a 45 mm Hg 2 pacientes (4%), y más de 45 mm Hg 41 pacientes (82%) [Tabla 5].

La saturación periférica fue más de 90% en 16 pacientes (32%), entre 80 y 90% 22 pacientes (44%), y menos de 80% en 12 pacientes (24%). Se les realizó espirometría a 12 pacientes de los 50 (24%). La enfermedad de Eisenmenger se presentó en 8 de 50 pacientes (16%). A los pacientes del grupo de HAP secundaria a cardiopatías congénitas 5 de los 50 pacientes fueron sometidos a cirugía (10%).

Con respecto al tratamiento con calcio antagonistas 12 pacientes (24%) recibieron este tratamiento, observándose que no correlacionó con el reto a la prueba con vasodilatadores. El tratamiento específico con Sildenafil 19 pacientes lo recibieron (38%), de los cuales 6 pacientes (12%) eran del grupo de HAP primaria. A ningún paciente se le administró bosentan [Tabla 8].

Tabla 3. Distribución de variables socio demográficas de los grupos

Variables	Grupo	HAP congénita		HAP primaria		HAP enf colágena		P
		n	%	n	%	n	%	
Género	Femenino	34	81	4	57.1	1	100	NS*
	Masculino	8	19	3	42.9			NS*
Edad años (promedio y DE)		31 ± 15		20 ± 14		24		NS*
Sobrevida en meses desde el diagnóstico		288 ± 228		36 ± 30		24		
CF ingreso	I	5	12.0	1	14.2			< 0.03
	II	20	47.6	2	28.6	1	100	
	III	6	14.2	2	28.6			
	IV	11	26.2	2	28.6			
CF egreso	I	17	12.0	2	28.6			NS*
	II	10	47.6	3	42.8	1	100	
	III	4	14.2	0	0.0			
	IV	11	26.2	2	28.6			

\* no significativo

Tabla 4. Distribución de variables hospitalización general

VARIABLES	número	mínimo	máximo	media	DE
Días estancia hospitalaria	50	1	30	6.58	6.341
Reingresos	50	1	8	5.52	2.002

Tabla 5 Parámetros del cateterismo cardiaco

Variables	Grupo	HAP sec/otras		HAP primaria		P
		n	%	n	%	
PAPS reposo	26 -35 mm Hg	9	21	1	14.3	NS*
	36 – 45 mm Hg	4	9	0	0	NS*
	> 45 mm Hg	30	70	6	85.7	NS*
Reto vasodilatador	Respondedor	8	18	1	14.3	NS*
	No respondedor	10	23	6	85.7	NS*
	No realizada	25	59	0		NS*

\* no significativo

Tabla 6 costos totales y parciales por paciente MN

VARIABLES	Mínimo	Máximo	Media	DE
Costo total	7985	165563	46188.43	31741.126
Consultas	0	11669	1600.32	2356.532
Días de hospitalización	4769	143070	31380.02	30240.031
Medicamentos y laboratorios	552	10390	3341.44	2795.349
Estudios de gabinete	960	20137	5432.06	3610.455

Tabla 7 Medias y medianas para la sobrevida

Tipo de HAP	Media <sup>a</sup>			
	Estimado	Error Std.	95% Intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
congénita	451.683	35.222	382.649	520.718
primaria y otros	138.375	16.487	106.061	170.689
Porcentaje	449.564	31.827	387.183	511.945

a. La estimación se limita al tiempo de sobrevida si se sobrepasa.

Tabla 8. Distribución de variables según el tratamiento recibido

Variables	Grupo	HAP congénita		HAP primaria		HAP enf colágena		P
		n	%	n	%	n	%	
Calcioantagonistas		10	20	2	4	0	0	NS*
Sildenafil		14	28	4	8	1	2	NS*
Bosentan		0		0		0		

## CONCLUSIONES

Se concluye con este estudio que el costo del tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar es alto debido a que la estancia en estos pacientes es prolongada, así como en el número de reingresos, ya que el tratamiento específico es recibido por un bajo porcentaje de los pacientes.

Con respecto a la supervivencia observamos que solo fallecieron cuatro pacientes de los 50 estudiados, la media de supervivencia desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de realización del estudio es de 200 a 300 meses.

La frecuencia de la HAP primaria y secundaria a cardiopatías congénitas es similar a la reportada en la literatura.

La clase funcional al ingreso tuvo significancia estadística, sin embargo, el resto de las variables demográficas no la tuvo. El único predictor de riesgo es la clase funcional al ingreso ya que a mayor deterioro de la clase funcional, mayor riesgo de muerte y complicaciones.

Es necesario que se realice la caminata de los 6 minutos para estratificar la clase funcional y así instalar el tratamiento específico o ajustar el tratamiento.

Se observó que el porcentaje de pacientes que responden al reto con vasodilatadores en nuestro medio es similar al reportado con la literatura, y a estos pacientes se les agregó como parte de su tratamiento calcioantagonistas.

También se pudo determinar que son pocos los pacientes que reciben el tratamiento específico para la enfermedad, ya que solo 19 pacientes lo recibieron (38%), de los cuales 6 pacientes (12%) eran del grupo de HAP primaria.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Stephen Y. Chan and Joseph Loscalzo. Pathogenic Mechanisms of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Mol Cell Cardiol*. 2008 January; 44(1): 14–30.
- [2] Farber H, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med* 2004;351:1655–1665.
- [3] Romberg E. Ueber sklerose der lungen arterie. *Dtsch Arch Klin Med* 1891;48:197–206.
- [4] Cool C, Stewart J, Werahera P, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol* 1999;155:411–419.
- [5] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
- [6] Simonneau G, Galie N, Rubin L, Langleben D, et al. A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):5S–12S.
- [7] Kelly M. Chin, Lewis J. Rubin. Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Vol. 53, No. 17, 2009*.
- [8] Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension. I: clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951;11(6):686–705.
- [9] Humbert M, Morrell N, Archer S, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S)
- [10] McLaughlin V, McGoon M. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;114:1417–1431.
- [11] Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-109.
- [12] Loscalzo J. Genetic clues to the cause of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:367–371.
- [13] Tuder RM, Lee, SD, Cool CC: *Histopathology of Pulmonary Hypertension*. *Chest* 1998; 114: 1S-6S.
- [14] Newman J, Trembath R, Morse J, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):33S–39S.
- [15] Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:719-25.
- [16] Galié N, Ghofrani H, Torbicki A, et al: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148–2157.
- [17] Hassoun P, Thappa V, Landman M, Fanburg B. Endothelin 1 mitogenic activity on pulmonary artery smooth muscle cells and release from hypoxic endothelial cells. *Proc Soc Exper Biol Med Soc Exper Biol Med* 1992;199:165–170.
- [18] Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70(4): 580–7.

- [19] Jeffery T, Morrell N. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45:173–202.
- [20] Cox C, Linden J, Said S. VIP elevates platelet cyclic AMP (cAMP) levels and inhibits in vitro platelet activation induced by platelet-activating factor (PAF). *Peptides* 1984;5:325–328.
- [21] Maruno K, Absood A, Said S. VIP inhibits basal and histamine-stimulated proliferation of human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1995;268:L1047–1051.
- [22] Weissmann N, Hassell KL, Badesch DB, et al. Hypoxic vasoconstriction in intact lungs: a role for NADPH oxidase-derived H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279(4):L683–90.
- [23] Harrison W, Farber, Joseph Loscalzo. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655-65
- [24] Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003;361:1533-44.
- [25] Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(9):1682–7.
- [26] Kelley MA, Panettieri RA Jr, Krupinski AV. Resting single-breath diffusing capacity as a screening test for exercise-induced hypoxemia. *Am J Med* 1986;80(5):807–12.
- [27] Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, et al. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J* 1986;55(4):385–90.
- [28] Shoaib Alam, Harold I. Palevsky et al. Standard Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Chest Med* 28 (2007) 91–115.
- [29] Quinn DA, Du HK, Thompson BT, et al. Amiloride analogs inhibit chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 1):1263–8.
- [30] Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114(3):787–92.
- [31] Frank H, Mlczoch J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest*.1997;112:714–21.
- [32] Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*.1984;70:580 –7.
- [33] Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):35S–62S.
- [34] Levine MN, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):287S–310S.
- [35] Hassoun PM, Thompson BT, Hales CA. Partial reversal of hypoxic pulmonary hypertension by heparin. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(1):193–6.
- [36] Hales CA, Kradin RL, Brandstetter RD, et al. Impairment of hypoxic pulmonary artery remodeling by heparin in mice. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128(4):747–51.
- [37] Yu L, Quinn DA, Garg HG, et al. Gene expression of cyclin-dependent kinase inhibitors and effect of heparin on their expression in mice with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345(4):1565–72.

- [38] Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107(2):216–23.
- [39] Dresdale DT, Michtom RJ, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension, including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. *Acad Med* 1954;30(3): 195–207.
- [40] Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327(2):70–5.
- [41] Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(6):1925–32.
- [42] Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;114(6):464–9.
- [43] Olivari MT, Levine TB, Weir EK, et al. Hemodynamic effects of nifedipine at rest and during exercise in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1984;86(1):14–9.
- [44] Higenbottam T, Wheeldon D, Wells F, et al. Longterm treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* 1984;1(8385):1046–7.
- [45] Groves B, Badesch DB, Turkevich D, et al. Correlation of acute prostacyclin response in primary (unexplained) pulmonary hypertension and efficacy of treatment with calcium channel blockers and survival. In: Weir K, editor. *Ion flux in pulmonary vascular control*. New York: Plenum Press; 1993. p. 317–30.
- [46] Sitbon O, Brenot F, Denjean A, et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension: a dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1):384–9.
- [47] Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12(2):265–70.
- [48] Ricciardi MJ, Knight BP, Martinez FJ, et al. Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension: a safe and effective agent for predicting response to nifedipine. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(4):1068–73.
- [49] Schrader BJ, Inbar S, Kaufmann L, et al. Comparison of the effects of adenosine and nifedipine in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(5):1060–4.
- [50] Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111(23):3105–11.
- [51] Clapp LH, Finney P, Turcato S, Tran S, Rubin LJ, Tinker A. Differential effects of stable prostacyclin analogues on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:194-201.
- [52] Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
- [53] Yanisagawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5.

- [54] Hirata Y, Katagi Y, Fukuda Y, et al. Endothelin is a potent mitogen for rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1989;78:225-8.
- [55] Fagan KA, McMurtry IF, Rodman DM. Role of endothelin-1 in lung disease. *Respir Res* 2001;2:90-101.
- [56] DiCarlo VS, Chen S-J, Meng QC, et al. ETA-receptor antagonist prevents and reverses chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in rat. *Am J Physiol* 1995;269:L690-L697.
- [57] Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999;353:133-8.
- [58] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
- [59] Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebocontrolled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
- [60] Barst R, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2049 –2056.
- [61] Mehta S. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: exciting, but protection required. *Chest* 2003;123:989-92.
- [62] Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12:265-70.
- [63] Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991;338:1173-4.
- [64] Mehta S. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: exciting, but protection required. *Chest* 2003;123:989-92.
- [65] Wilkens H, Guth A, Konig J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22.
- [66] Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895-900.
- [67] Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148 –2157.
- [68] Rich S, Dodin E, McLaughlin VV. Usefulness of atrial septostomy as a treatment for primary pulmonary hypertension and guidelines for its application. *Am J Cardiol* 1997;80:369-71.
- [69] Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez-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.
- [70] Rothman A, Beltran D, Kriett JM, Smith C, Wolf P, Jamieson SW. Graded balloon dilation atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1993;125:1763-6.
- [71] Rich S, Lam W. Atrial Septostomy as Palliative Therapy for Refractory Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol* 1983;51:1580-1581.

- [72] Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonaryvascular disease. *NEnglJMed* 1982;306:557-64.
- [73] Mendeloff EN, Meyers BF, Sundt TM, et all. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:209 –217.
- [74] Wildevuur CRH, Benfield JR. A Review of 23 Human Lung Transplantation by 20 Surgeons. *Ann Thorac Surg* 1970;9:489-515.
- [75] Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JI, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung Transplantation: Successful Therapy for Patients with Pulmonary Vascular Disease. *N Engl J Med* 1982;306:557-564.
- [76] Cooper JD, Ginsberg RJ, Goldberg M. Unilateral Lung Transplantation for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 1986;314:1140-1144.
- [77] Trulock EP. Lung Transplantation for Primary Pulmonary Hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:583-93.
- [78] Consensus Statement of the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland; *Heart*, March 2008, volume 94 Supplement 1.
- [79] Usseti Gil P, Varela de Ugarte A. Alternativas quirúrgicas en el tratamiento de la hipertensión pulmonar grave. *Arch Bronconeumol* 2002;38(1 Supl ):33S-38S.
- [80] Julio Sandoval Zárate Hipertensión arterial pulmonar. *Arch Cardiol Mex* 2006; 76: S2, 69-75.

ANEXOS

Tabla de recolección de datos

Total de Consultas	Costo	Consultas Urgencias	Costo	Días Hospitalización	Costo
Costo medicamentos	Total estudios de laboratorio	Costo	Total estudios de gabinete	Costos	Costo total
Nombre	Cédula	Edad	Género	Peso	Fecha ingreso
Fecha egreso	Días estancia	Diagnóstico ingreso	CF ingreso	Antecedentes heredo familiares	Factores riesgo cardiovascular
Tiempo de evolución en meses	Saturación periférica	Fecha del diagnóstico	Diagnóstico de egreso	Clase funcional al egreso	Fecha del cateterismo cardiaco
Prueba de esfuerzo	Hospitalizaciones previas	Muerte	Ecocardiograma	Holter de 24 horas	Espirometría
Días de internamiento	Reingreso	Días de internamiento del reingreso	Total de días	Observaciones	Incapacidad
Tipo de medicamentos	Clave	Presentación	Unidades de presentación	Prescripción de medicamentos	Dosis al día
Días con el medicamento	Costo de presentación	Costo total de medicamentos			