FONDO NACIONAL DE RECURSOS
Medicina Altamente Especializada

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR CON BOSENTAN E ILOPROST

Normativa de Cobertura

Realizada: noviembre de 2010
Actualización: julio de 2023

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR CON BOSENTAN E ILOPROST

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy
La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un organismo público no estatal creado el 1 de diciembre de 1980 y regulado por la ley 16.343 de diciembre de 1992, que otorga cobertura financiera a procedimientos médicos alta- mente especializados y a medicamentos de alto costo, de demostrada efectividad, garantizando que los mismos sean accesibles en condiciones de calidad y eficiencia a personas radicadas en el país, con cobertura sanitaria por el Sistema Nacional Integrado de Salud y cuya situación se encuentre comprendida en la respectiva normativa.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal
4to. Piso Tel: 2901 4091
C.P. 11.100, Montevideo,
Uruguay. Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2023): "*Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar con Bosentan e Iloprost. Normativa de cobertura*". Recuperado: www.fnr.gub.uy - Normativas

Contenido

INTRODUCCIÓN **4**
Hipertensión Pulmonar (HP) 4
Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) 4
TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR **5**
Medidas generales 5
Terapia de apoyo 5
Tratamiento farmacológico específico 5
Terapias de combinación (Bosentan/Iloprost) 6
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR **7**
Criterios de Inclusión 7
Criterios de exclusión 8
Criterios para ser discutidos en forma individualizada 8
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO **9**
Bosentan 9
Iloprost 9
Tratamiento combinado 9
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS **10**
Requisitos del trámite de autorización 10
Ingreso de la solicitud 10
Historia Clínica 10
Paraclínica necesaria para la autorización 11
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS **12**
BIBLIOGRAFÍA **12**

INTRODUCCIÓN

Hipertensión Pulmonar (HP)

La definición de hipertensión pulmonar (HP) se basa en la confirmación hemodinámica mediante cateterismo cardiaco derecho. Si bien este aspecto es central para el diagnóstico, deberán tenerse en cuenta aspectos clínicos y resultados de pruebas complementarias para su clasificación etiológica.

Clasificación etiológica (ESC/ERS 2022)

- Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar.
- Grupo 2: hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda.
- Grupo 3: hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia.
- Grupo 4: hipertensión pulmonar debida a obstrucción arterial pulmonar.
- Grupo 5: hipertensión pulmonar de mecanismos multifactoriales o no aclarados.

El FNR cubre tratamiento para la HP del grupo 1.

Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)

La HAP es una patología de baja incidencia, con una prevalencia de 1%. Los mecanismos patogénicos conocidos implican factores genéticos, moleculares, tóxicos entre otros; produciendo un desbalance en la relación vasoconstricción/vasodilatación con compromiso en la proliferación y apoptosis en las células del endotelio vascular.

Definición: la hipertensión arterial pulmonar se define hemodinámicamente en el cateterismo cardíaco derecho por el hallazgo de presión media arterial pulmonar (PAPm) >20 mmHg en reposo, resistencia vascular pulmonar mayor a 2 U Wood (240 dinas/ seg. /cm-5) con presión de enclavamiento pulmonar (PEP) ≤15 mmHg.

Clasificación

<u>Hipertensión arterial pulmonar</u>
1.1 Idiopática.

1.2 Hereditaria.
1.3 Asociada a drogas y toxinas.
1.4 Asociada a enfermedad del tejido conectivo, VIH, Hipertensión portal, cardiopatías congénitas.
1.5 Afectación venocapilar asociada (hemangiomatosis capilar y venoclusiva).
1.6 HP persistente del recién nacido.

TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

El manejo de pacientes con HAP requiere de una estrategia de tratamiento integral y atención multidimensional en la que se integren medidas generales como tratamiento vasodilatador específico siendo el principal objetivo mantener al paciente en una condición de menor riesgo de mortalidad. Para ello es indispensable realizar una evaluación multimodal de riesgo al inicio y durante el seguimiento.

Medidas generales

- Se aconseja reacondicionamiento físico supervisado.
- Asesoramiento de método anticonceptivo y planificación familiar (alta morbimortalidad durante el embarazo).
- Prevención de infecciones: vacunación antigripal, antineumocócica y de virus respiratorios prevalentes.
- Apoyo psicosocial por equipo multidisciplinario.

Terapia de apoyo

- Oxigenoterapia crónica y anticoagulación cuando estén indicadas.
- Tratamiento fisiopatológico de la retención hidrosalina y la disfunción del ventrículo derecho ajustado al paciente (diuréticos, digoxina, etc.).

Tratamiento farmacológico específico

Las drogas para la hipertensión pulmonar tienen mayor evidencia de beneficio en el grupo 1 (HAP).

Calcioantagonistas

Deben realizarse a altas dosis. Indicados en pacientes con test de vasoreactividad pulmonar positivo en el cateterismo cardíaco derecho, realizado en la HAP idiopática, heredable o asociada a fármacos. En el resto de los subgrupos los calcioantagonistas no han demostrado un efecto significativo o sostenido en el tiempo. Están contraindicados si hay disfunción severa del VD; deben ser usados en dosis progresivas, se recomienda el uso de formas de liberación sostenida y la elección del fármaco se basa en la frecuencia cardíaca del paciente en situación basal.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (iPDE-5)

Sildenafil: es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5 activo por vía oral. Ha demostrado mejoría en la capacidad del ejercicio, parámetros hemodinámicos y en la clase funcional a las 12 semanas. En la práctica clínica se necesita un ajuste ascendente iniciando con 25 mg 3 veces al día.

Tadalafilo: en la práctica clínica se necesita un ajuste ascendente iniciando con 20 mg que se aumenta a 40 mg.

Antagonistas del receptor de la endotelina (ARE)

Bosentan: es un antagonista dual del receptor de la endotelina A y B, activo por vía oral. Mostró mejoría en la capacidad del ejercicio, en la clase funcional, en los parámetros hemodinámicos y en enlentecer el deterioro clínico.

Prostanoides

Iloprost: Prostaciclina químicamente estable disponible para su administración i.v, oral o en aerosol. Mostró mejoría en la capacidad de ejercicio, en la clase funcional y en los parámetros hemodinámicos.

Terapias de combinación (Bosentan/Iloprost)

Podría considerarse para los pacientes que no respondan adecuadamente a la monoterapia y/o los de alto riesgo.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

El FNR cubrirá el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) con los medicamentos Bosentan e Iloprost.

Hipertensión pulmonar grupo 1

Criterios de Inclusión

- Diagnóstico confirmado de hipertensión arterial pulmonar.
- HAP con criterios de severidad (riesgo intermedio-alto).

Tabla 1:

	Riesgo Bajo	**Riesgo Intermedio**	**Riesgo alto**
Signos de ICD	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de síntomas	No	Lenta	Rápida
Sincope	No	Ocasional	Repetido
CF-OMS	I, II	III	IV
PM6M	>440m	165-440m	<165m
Biomarcadores: BNP o NT-proBNP	BNP<50 ng/l NT-proBNP<300 ng/l	BNP 50-800 ng/l NT-proBNP<300 ng/l	BNP>800 ng/l NT-proBNP<1100 ng/l
Ecocardiografía	Área AD<18cm2 TAPSE/PAPs>0,32mm/mmHg Sin derrame pericárdico	Área AD 18-26cm2 TAPSE/PAPs 0,19-0,32mm/mmHg Derrame pericárdico mínimo	Área AD>26cm2 TAPSE/PAPs 0,19mm/mmHg Derrame pericárdico moderado o grande
Parámetros Hemodinámicos	PAD<8mmHg IC≥2,5l/min/m2 iSV>38ml/m2 SvO2AP>65%	PAD 8-14 mmHg IC 2-2,4l/min/m2 iSV 31-38ml/m2 SvO2AP 60-65%	PAD >14 mmHg IC<2l/min/m2 iSV<31ml/m2 SvO2AP< 60%
CardioRM	FEVD < 54% iSV>40ml/m2 iVSFVD < 42 ml/m2	37-54% 26-40 42-54	<37% <26 >54
TECP	vO2 pico>15 ml/min/k (>65% pred) VE/VCO2 slope<36	11-15 (35-65%) 36-44	<11 (<35%) >44

AD: aurícula derecha. **PAD:** presión aurícula derecha. **IC:** índice cardiaco. **iSV:** índice volumen latido. **SvO2:** Saturación de oxígeno en sangre venosa en la Arteria Pulmonar. **FEVD:** fracción de eyección del ventrículo derecho. **iVSFVD:** índice volumen sistólico final del ventrículo derecho. **TECP:** Test de ejercicio cardio-pulmonar.

Adaptación de Tabla 16 "Evaluación completa del riesgo en la hipertensión arterial pulmonar (modelo en tres niveles)" tomada de Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

> *En pacientes con test de vasorreactividad positivo (HP idiopática, heredable, asociada a fármacos) deberán haber recibido previamente calcioantagonista a dosis altas por un período de tres meses.*

Criterios de exclusión

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones comórbidas.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa, acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.

Criterios para ser discutidos en forma individualizada

- Progresión de la sintomatología antes de cumplir los plazos establecidos en criterios de inclusión.
- Pacientes que no cumplan con todos los criterios de intermedio o alto riesgo.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Bosentan

- Adultos: el tratamiento se inicia a una dosis de 62,5 mg c/12hs y con un ajuste ascendente de la dosis hasta 125 mg dos veces al día después de 4 semanas.

- Niños: 2 mg/k 2 veces por día, por 4-8 semanas pudiendo aumentar a 4mg/k/día.

Iloprost

- Por vía inhalatoria, a dosis crecientes desde 2.5 hasta 5 mcgrs, 6 a 9 veces al día (dosis media 30 mcgrs/día).

Tratamiento combinado

- Podría ser considerado en pacientes seleccionados de alto riesgo.
- La asociación de Bosentan e Iloprost, podría considerarse también en pacientes refractarios, que mantienen criterios de alto riesgo luego de un lapso mínimo de 3 meses con uno de estos fármacos. Esta situación deberá ser documentada.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

Además del diagnóstico de hipertensión pulmonar, en todos los pacientes se tomará en cuenta una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente.

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

El Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) debe ser completado por el médico tratante.

Este formulario recoge los datos médicos que justifican la indicación del tratamiento solicitado.

El FNR registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:
https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Los exámenes que deberán ser enviados al FNR, deben reflejar el algoritmo diagnóstico y terapéutico, ajustado a la situación clínica del paciente.

- Cateterismo cardíaco derecho, con test de vasoreactividad (si corresponde) mediante el uso de protocolos validados.
- Ecocardiograma Doppler.
- Imagen de tórax (Rx o TC de tórax de alta resolución según situación clínica).
- Funcional respiratorio con DLCO.
- Test de la marcha de 6 minutos, donde se consigne distancia, disnea y saturación de oxígeno.
- Hemograma completo; funcional y enzimograma hepático; ionograma, azoemia y creatininemia, crasis, glicemia, Perfil tiroideo, Serologías virales: VIH, VHB, VHC ferritina y saturación de transferrina.
- BNP o NT-ProBNP.
- Centellograma Pulmonar y/o Angio-TC de Tx.
- Cribado de autoinmunidad: ANA, Anti- scl 70, Anti- centrómero y Ac antifosfolípidos.
- Ecografía abdominal con doppler portal según situación clínica.
- Certificado de vacunación: antigripal, antineumocócica, anti VHB.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos. Así como en caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado la Institución de origen deberá ingresar en **formulario on-line** la solicitud de dosis para el mes siguiente, en formulario diseñado para ese propósito 5 días antes del inicio del siguiente ciclo de tratamiento. Es obligación de la institución declarar las complicaciones o efectos adversos en caso de que hayan ocurrido. Con esta información, el FNR habilitará la entrega de la siguiente dosis de tratamiento.

El seguimiento de los tratamientos autorizados, se realizará a través de controles que deberán ser enviados al FNR de forma semestral y deberán incluir valoración clínica y ecocardiograma.

En los pacientes que reciben Bosentan, es necesario realizar funcional y enzimograma hepático con requerimiento de envío trimestral.

Al finalizar o suspender el tratamiento, el médico tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis mensuales, haciendo constar dosis y fecha de la última serie de tratamiento y en caso de suspensión, causa y fecha de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Humbert, M, Gabor Kovacs , Hoeper M, Badagliacca R, et al. Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar. The European Society of Cardiology 2022. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 53: 1801913 [https://doi.org/ 10.1183/13993003.01913-2018].
3. Galie N, Humbert M, Vachieryc J, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.
4. Hoeper M, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med 2016; 4: 306–322. http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3
5. Olschewski H, Simommeau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med, Vol. 347, No. 5, August 1, 2002. www.nejm.org
6. Humbert M, Segal E, Kiely D, et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2007; 30: 338–344 DOI: 10.1183/09031936.00138706
7. McLaughlin V, Channick R, Ghofrani H, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. ERJ Express. Published on June 25, 2015 as doi: 10.1183/13993003.02044-2014