



**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

INFORME DE ACTIVIDADES DEL SERVICIO SOCIAL:

**CARGA DE LA ENFERMEDAD E IMPACTO ECONÓMICO DEL TRATAMIENTO DE LA
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE ACUDEN
AL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” – ISSSTE**

Correspondiente al proyecto genérico:

Aspectos socio sanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del Q.F.B.

PRESENTA:

Mariana López Doroteo

Matricula: 2143062857

ASESORES

M. en C. Alma Elena Ibarra Cázares
Profesora Asociada "D" Tiempo Completo
Número económico. 32807

Mtro. Eduardo Soei Sarmiento Sánchez
Jefe de farmacia del CMN “20 de Noviembre”

Dr. Humberto García Aguilar
Jefe del departamento de Cardio - pediatría

Lugar y Periodo de realización: Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” – ISSSTE

Periodo: 1 de Febrero 2019 - 31 de Julio 2019

Ciudad de México a 25 de Febrero de 2020



DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Protocolo de Servicio social

Alumna: Mariana López Doroteo

Matrícula: 2143062857

Título del proyecto. Carga de la enfermedad e impacto económico del tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes pediátricos que acuden al Centro Médico Nacional "20 de noviembre" – ISSSTE

Proyecto genérico. Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del Q.F.B.

Lugar de realización. Centro Médico Nacional "20 de noviembre" – ISSSTE

Fecha de inicio. 1 de febrero del 2019

Fecha de término. 31 de julio 2019

Asesor Interno

M. en C. Alma Elena Ibarra Cázares
Profesora Asociada "D" Tiempo Completo
Número económico. 32807

Asesor Externo

Mtro. Eduardo Soei Sarmiento Sánchez
Jefe de farmacia del CMN "20 de Noviembre

Índice

1. Introducción.....	4
2.1 Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP).....	5
2.2 Clasificación de HAP.....	5
2.3 Clasificación funcional en la hipertensión arterial pulmonar de la Organización Mundial de la Salud (WHO).....	7
2.4 Síntomas de HAP.....	8
2.5 Factores de riesgo y enfermedades asociadas.....	9
2.6 Diagnóstico.....	11
2.7 Tratamiento farmacológico actual.....	12
2.8 Tratamiento general.....	12
2.9 Tratamiento basado en ensayos clínicos.....	15
2.10 Terapia combinada.....	17
2.11 Tratamiento quirúrgico.....	17
2.12 Futuro tratamiento.....	18
2.13 Epidemiología y carga de la enfermedad.....	19
2.14 Costo de atención de pacientes con HAP.....	20
3. Justificación.....	21
4. Objetivo general.....	21
4.1 Objetivos específicos.....	21
5 Metodología.....	22
5.1 Criterios de inclusión.....	22
5.2 Criterios de exclusión.....	22
5.3 Criterios de eliminación.....	22
6. Actividades realizadas.....	23
7. Resultados.....	23
8. Discusión.....	35
9. Conclusiones.....	36
10. Recomendaciones.....	36
11. Referencias.....	37
12. Anexos.....	42

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un trastorno fisiopatológico que puede implicar múltiples afecciones clínicas y puede complicar la mayoría de las enfermedades cardiovasculares y respiratorias, se caracteriza por un aumento progresivo en la presión de la arteria pulmonar. Durante HAP la función de amortiguamiento pulmonar y la distensibilidad vascular aumentan y la rigidez disminuye; el corazón hace un mayor esfuerzo para bombear la sangre, ocasionando la debilidad del corazón, por lo que no puede cumplir con su función y desarrolla insuficiencia cardíaca.¹ Implicando un progresivo aumento de las resistencias vasculares pulmonares y al final un fallo ventricular derecho y la muerte.²

La HAP se clasifica en varias categorías de acuerdo a su etiología. Siendo: idiopática, hereditaria, inducida por fármacos o toxinas, asociadas con enfermedades de tejido conectivo, enfermedades cardíacas congénitas y esquistosomiasis. Desde el primer encuentro de expertos en Evian 1998, hasta el V encuentro mundial de Niza 2013, se ha complementado y perfeccionado la clasificación de HAP, se realizaron algunas sugerencias para actualizar la clasificación de HAP, detalles que se expondrán más adelante.³

En los últimos años se han realizado numerosos estudios clínicos controlados sobre la HAP, que han permitido sustentar la estrategia terapéutica de la enfermedad en la medicina basada en evidencia. No existe ningún estudio que recomiende algún medicamento específico con mayor énfasis que en otro, los objetivos del tratamiento se dirigen a las vías moleculares alteradas en esta enfermedad, como la del óxido nítrico ((inhibidores de la fosfodiesterasa 5, NO), la de la endotelina (antagonistas de los receptores de la endotelina) y la de la prostaciclina (epoprostenol y análogos), esperando obtener un efecto beneficioso vasodilatador y antiproliferativo.⁴

Aunque los fármacos son eficaces en la reducción de la mortalidad y la morbilidad, la HAP sigue siendo una enfermedad crónica sin una cura. Para los pacientes que no se estabilizan en monoterapia, las terapias de combinación son utilizadas con frecuencia.⁵

El estudio de la epidemiología de la HAP es difícil por dos razones. En primer lugar, porque el diagnóstico suele ser difícil particularmente en el contexto de un paciente con afectación multi-sistémica y, en segundo lugar, porque los pacientes con HAP no siempre son referidos a un centro especializado que pueda registrar las principales características de los pacientes en una base de datos que pueda ser posteriormente analizada para obtener estimaciones sobre prevalencias e incidencias.⁶

La presente propuesta tiene el objetivo de describir la epidemiología de la HAP en instituciones de salud del sector público en México, documentando la carga de la enfermedad y la carga financiera que representa el manejo de los pacientes con el diagnóstico de esta condición para dichas instituciones.

ANTECEDENTES

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es una enfermedad crónica y progresiva, de baja prevalencia pero con un alto impacto debido a su curso grave y potencialmente letal.⁷ Su definición convencional requiere de documentar un aumento en la presión arterial pulmonar media (PAPm) > 25 mmHg en reposo, determinada por cateterismo cardiaco derecho (CCD), una presión de enclavamiento pulmonar (PEP) menor a 15 mmHg y un gasto cardiaco normal o reducido.⁸

Se estima para la HAP un promedio de sobrevida de 2 - 8 años o una sobrevida promedio de 40% a dos años en pacientes adultos, y de 10 meses en población pediátrica sin tratamiento.⁷ Una de las características de la HAP es que es una condición poco reconocida, cuyo diagnóstico suele ser tardío, los síntomas más comunes: disnea, dolor torácico, fatiga y síncope.

En España actualmente, la HAP se encuentra considerada dentro de las condiciones de salud que cubre el Sistema de Protección Financiera para Diagnóstico y Tratamientos de Alto Costo (Ley 20.850). En particular, se entrega cobertura para los medicamentos ambrisentan, bosentán e iloprost para pacientes con HAP del Grupo 1 de la OMS.⁹

Clasificación

La clasificación inicial de la hipertensión pulmonar aparece en 1973, en una conferencia internacional sobre hipertensión pulmonar primaria (HPP) celebrada en Ginebra (Suiza) y respaldada por la Organización Mundial de la Salud. Se designaron sólo dos categorías:

- 1) La hipertensión pulmonar primaria; o
- 2) La hipertensión pulmonar secundaria de acuerdo a la presencia de causas identificadas o factores de riesgo.¹⁰

Desde el primer encuentro de expertos en Evian 1998, la clasificación de HAP estuvo estratificado en 5 grupos.

Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar

Grupo 2: hipertensión pulmonar secundaria a patología de corazón izquierdo

Grupo 3: hipertensión pulmonar secundaria a patología respiratoria

Grupo 4: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Grupo 5: hipertensión pulmonar de origen indeterminado o multifactorial

El 4º Simposio Mundial celebrado en 2008 en Dana Point, California, redefinió la hipertensión pulmonar, modificó parcialmente la clasificación de Venecia, actualizó algunos factores de riesgo y condiciones asociadas con la HAP, dándoles categorías de “fuerza de asociación” y dio grados de recomendación al tratamiento. ¹¹

Durante el Quinto Simposio Mundial celebrado en 2013 en Niza, Francia se realizaron algunas modificaciones y actualizaciones, en especial para el grupo 1, se propusieron según los nuevos datos publicados en los últimos años. (Tabla I) ¹²

Tabla I. Clasificación clínica de la Hipertensión Arterial Pulmonar
<i>1. Hipertensión Arterial Pulmonar</i>
1.1 HAP Idiopática
1.2 HAP Heredable
1.2.1 BMPR2 Receptor de la proteína morfogenética ósea tipo II
1.2.2 ALK-1, ENG (Endogлина), SMAD9, CAV1 (Caveolina-1) KCNK3
1.2.3 Desconocido
1.3 Inducida por fármacos o toxinas
1.4 Asociado con:
1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
1.4.2 Infección por VIH
1.4.3 Hipertensión Portal
1.4.4 Cardiopatías Congénitas
1.4.5 Esquistosomiasis
<i>2. Hipertensión Pulmonar debida a una cardiopatía izquierda</i>
2.1 Disfunción ventricular izquierda
2.2 Disfunción diastólica ventricular izquierda
2.3 Enfermedad Valvular
2.4 Congénita / adquirida izquierdo obstrucción del tracto de entrada / salida del corazón y miocardiopatías congénitas

<i>3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia</i>
3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.2 Enfermedad pulmonar intersticial
3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón restrictivo y obstructivo mixto
3.4 Trastornos respiratorios del sueño
3.5 Trastornos hipoventilación alveolar
3.6 Exposición crónica a gran altitud
3.7 Enfermedades pulmonares del Desarrollo
<i>4. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)</i>
<i>5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales poco claros</i>
5.1 Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, trastornos mielo proliferativos, esplenectomía
5.2 Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar,
5.3 Trastornos metabólicos: enfermedad glycogenstorage, enfermedad de Gaucher, desórdenes tiroideos
5.4 Otros: Obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, hipertensión pulmonar segmentaria

Quinto WSPH Niza 2013. Principales modificaciones de la anterior clasificación de Dana Point. BMPR: receptor de la proteína morfogenética ósea tipo II; CAV1 caveolina-1; ENG: endogлина; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; PAH: Hipertensión Arterial Pulmonar.

Clasificación funcional en la hipertensión arterial pulmonar de la Organización Mundial de la Salud (WHO)

Determina el impacto en base a los síntomas y actividad física en el desarrollo de la vida diaria de los pacientes con HAP. Se clasifican en 4 siendo la clase I la más leve y la clase IV la más avanzada o severa.

Esta clasificación está basada en una versión modificada de las categorías de la New York Heart Association (NYHA) para insuficiencia cardiaca izquierda, así como en la clasificación reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹³

CLASE FUNCIONAL	SÍNTOMAS
I	Pacientes sin limitación de la actividad física
II	Pacientes con leve limitación de la actividad física, sin limitación en reposo, la actividad física ordinaria ocasiona disnea, fatiga, dolor torácico
III	Pacientes con limitación marcada de la actividad física, sin limitación en reposo, la actividad física ordinaria ocasiona disnea, fatiga, dolor torácico.
IV	Pacientes con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física, presentan síntomas por cualquier grado de actividad que realicen.

(Romero Rosa 2010)

Caracterización de la hipertensión arterial pulmonar

Los principales síntomas incluyen:

- Dolor de pecho
- Dificultad para respirar
- Palpitaciones cardíacas repentinas
- Síncope
- Presión baja
- Disnea
- Fatiga rápida
- Disminución de la tolerancia al ejercicio ¹⁴

En la fase inicial de la enfermedad los síntomas no limitan la actividad física habitual o existe un ligero impedimento ya que en reposo se presenta fatiga y pequeñas palpitaciones cuando se realiza cualquier actividad física. Con el progreso de la enfermedad ante la más mínima actividad física habitual hay palpitaciones más severas, disnea y fatiga, para finalmente el paciente puede experimentar todos los síntomas mencionados en estado de reposo. Al final el paciente fallece por insuficiencia respiratoria debido a la falla del ventrículo derecho . ¹⁵

Una vez identificados los signos y/o síntomas debe realizarse un diagnóstico ordenado como se muestra en la figura 1. Que permite establecer la potencia causa de la HAP.

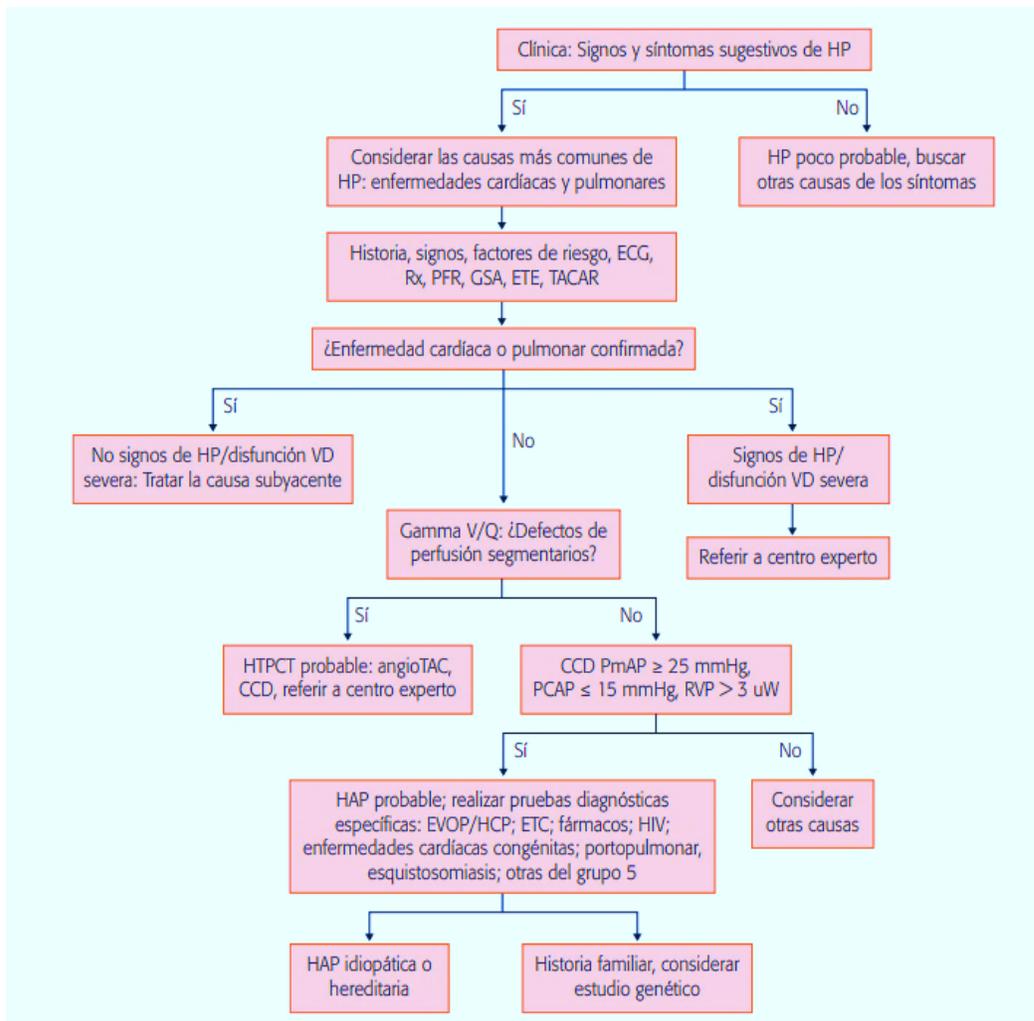


Imagen 1: Caracterización de la HAP. Proceso de estudios diagnósticos para establecer la etiología de la hipertensión pulmonar. El diagnóstico de HAP idiopática se establece por la exclusión de causas secundarias o asociadas. Abreviaturas: PFR: Pruebas de función respiratoria; V/Q: Ventilatorio/perfusorio; TAC-H: Tomografía helicoidal; VIH-1: Virus de la inmunodeficiencia humana; PFH: Pruebas de función hepática; US: Ultrasonido. Tomado de Sánchez Román (2019)¹⁶

Factores de riesgo y enfermedades asociadas

- **HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo:**

En México la Hipertensión Arterial Pulmonar por la esclerodermia (SSc por sus siglas en inglés) tiene una prevalencia de 7 a 12 %, que resulta baja si se compara con los hallazgos de autopsia donde 50% de los casos muestran evidencia de HAP, lo que indica que un número importante no son diagnosticados durante su evolución. En las últimas décadas, la fibrosis pulmonar y la HAP se reconocen como las principales causas de mortalidad y morbilidad en los pacientes por SSc.¹⁷

La incidencia estimada de HAP informada teniendo en cuenta todas las categorías de la clasificación, es de 4 a 10 casos por millón de niños por año, con una prevalencia de 20 a 40 casos por millón en Europa (España, Países Bajos) y de 5 a 8 casos por millón de niños por año y 26 a 33 por millón de niños en los Estados Unidos¹⁸ Puede afectar a los músculos y a los órganos internos, sobre todo el tubo digestivo, los pulmones y el corazón. Una de las alteraciones más comunes es la afectación de los vasos sanguíneos, que causa fenómeno de Raynaud, úlceras isquémicas en los pulpejos de los dedos, crisis renal esclerodérmica e hipertensión arterial pulmonar.¹⁹

- **HAP asociada a la Esquistosomiasis:**

Se incluyó HAP asociada a la esquistosomiasis (Sch-PAH) en el Grupo 1 en 2008. Anteriormente estaba en el Grupo 4 (enfermedad tromboembólica crónica). Hoy en día, Sch-PAH es potencialmente la causa más frecuente de HAP en todo el mundo.²⁰ La esquistosomiasis afecta a más de 200 millones de personas, de las cuales el 10% desarrolla esquistosomiasis hepatoesplénica. La HAP ocurre casi exclusivamente en esta población, y el 5% de los pacientes con esquistosomiasis hepatoesplénica puede desarrollar HAP.²¹ El perfil hemodinámico de Sch-PAH es similar al de la hipertensión porto-pulmonar (POPH). Su tasa de mortalidad puede alcanzar hasta el 15% a los 3 años. Los datos recientes no controlados indican que las terapias de HAP pueden beneficiar a los pacientes con Sch-PAH²²

Tabla II. Factores de riesgo y enfermedades asociadas a **HAP** identificados durante el congreso de Venecia (2003) y clasificados de acuerdo con el nivel de evidencia.

<i>A. Fármacos y Toxinas</i>
1. Definitivo: Aminorex, Fenfluramina, desfenfluramina, Aceite tóxico.
2. Muy probable: Anfetaminas, L-triptófano.
3. Posible Meta-anfetaminas, Cocaína, Agentes quimioterapéuticos.
4. Improbable: Antidepresivos, anticonceptivos orales, Terapia estrogénica.
<i>B. Condiciones demográficas y médicas</i>
1. Definitivo: Sexo
2. Posible: Embarazo, Hipertensión arterial sistémica.
3. Obesidad
<i>C. Enfermedades</i>
1. Definitivo: Infección por VIH

2. Muy probable: Hipertensión portal/enfermedad hepática, enfermedades del tejido conectivo, Cortocircuitos cardiacos sistémicos pulmonares congénitos

3. Posible: Enfermedades del tiroides, enfermedades hematológicas (Asplenia secundaria a esplenectomía quirúrgica, anemia falciforme) Enfermedades genéticas o metabólicamente raras, etc.

Diagnóstico

El diagnóstico de la HAP requiere que exista sospecha clínica basada en los síntomas y la exploración física, realizar una amplia serie de pruebas para confirmar que se cumplen los criterios hemodinámicos, describir la etiología y evaluar el deterioro hemodinámico y funcional. ²³

Algunos de los estudios más comunes que se realizan son:

El electrocardiograma es uno de los primeros estudios que nos permite evaluar la posibilidad de HAP en el paciente, donde nos muestra si existe agrandamiento del ventrículo derecho del corazón o arritmias.

La radiografía de tórax es una prueba diagnóstica de carácter visual bidimensional obtenida a partir de la emisión de rayos X sobre las estructuras del tórax, es para examinar el tamaño y la forma del corazón y estructura pulmonar. ²⁴

El ecocardiograma es útil para el diagnóstico preliminar y monitorear la condición del paciente. Es uno de los estudios más importantes para la sospecha de la enfermedad, nos ayuda en revelar defectos cardíacos, capacidad de bombeo del corazón y el funcionamiento de las válvulas.

Prueba de la caminata de los 6 minutos mide la capacidad global al esfuerzo y el eventual requerimiento de oxígeno. Se realiza tomando como referencia la distancia máxima que un paciente puede caminar donde se evalúan variables fisiológicas, como la frecuencia cardíaca, presión arterial y la oxigenación de la sangre.

Cateterismo cardíaco de acuerdo a las guías internacionales, es la prueba más fiable para confirmar un diagnóstico definitivo de HAP, ya que permite definir de manera muy precisa la presión en las arterias pulmonares y el grado de función del corazón por su rendimiento al bombear sangre al resto del cuerpo. ²⁵

Los síntomas de HAP no son específicos y están relacionados fundamentalmente con la disfunción el ventrículo derecho (VD) progresiva. Típicamente los síntomas iniciales están inducidos por el esfuerzo y entre ellos se incluyen falta de aire, fatiga, debilidad, angina y síncope. Con menos frecuencia los pacientes refieren tos seca, náuseas y vómitos inducidos por el esfuerzo.

Los síntomas en reposo ocurren solo en casos de enfermedad avanzada. La distensión abdominal y el edema de tobillo suelen aparecer con la progresión de la insuficiencia del VD.²⁶

El diagnóstico definitivo de hipertensión arterial pulmonar se realiza a través del cateterismo cardiaco derecho (CCD) con la presencia de presión arterial pulmonar media mayor de 25 mmHg (3.3 kPa) y una presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg y con gasto cardiaco normal o bajo, es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esta enfermedad.²⁷

Tratamiento farmacológico actual

El tratamiento se realiza generalmente mediante terapia anticoagulante, oxigenación de los pacientes, diuréticos y digoxina. La aplicación permanente de oxígeno muestra muy buenos resultados porque mejora la hipoxemia y disminuye la resistencia vascular pulmonar.²⁸

La terapia farmacológica representaría un uso: bloqueadores de los canales de calcio, análogos de la prostaciclina, antagonistas de los receptores de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Se recomiendan los antagonistas adrenérgicos alfa, el subtipo A del receptor endotelial (bosentan, tracller) con el tratamiento de la enfermedad subyacente.

En caso de una respuesta inadecuada al tratamiento con un medicamento específico, las pautas recomiendan el uso combinado de medicamentos de los tres grupos básicos, utilizando su sinergismo. La terapia de combinación se ha convertido en el estándar de atención en muchos centros de HAP, aunque la seguridad y la eficacia a largo plazo aún no se han explorado ampliamente²⁹

Tratamiento general

Son actividades o exposiciones que en los pacientes con HAP aumentan el riesgo de morbimortalidad, a los pacientes se les debe aconsejar sobre las actividades de la vida diaria a las que necesitan adaptarse. Por ejemplo para tratantes con HAP clase I las medidas recomendadas son:

- Evitar el embarazo ya que aumenta el riesgo de mortalidad.
- Prevenir infecciones se recomienda la vacuna para la influenza
- Soporte psicosocial

Para aquellos que sean clase II

- Entrenamiento supervisado
- Viajes y altitud se considerará el empleo de oxigenoterapia en los viajes de larga duración en avión.
- Cirugía electiva

Pacientes con clase III

- Consejo genético llevar a cabo un estudio de mutaciones
- Adherencia e interacciones de los tratamientos
- Dieta

Tratantes que sean clase IV

- Evitar la actividad física ³⁰

Anticoagulación oral

Se recetan para prevenir la formación de coágulos de sangre en los pulmones, el tromboembolismo venoso, la predisposición genética al tromboembolismo, los cambios trombóticos en la microcirculación pulmonar y prevenir la pérdida de elasticidad de las arterias. Han demostrado mejorar las tasas de supervivencia. Permiten que la sangre fluya más libremente. ³¹

Oxígeno

Se utiliza en insuficiencia respiratoria, para tratar de mantener una saturación arterial de oxígeno (SpO₂) superior al 90%, como terapia por horas, especialmente si la persona vive en alturas superiores a los 2000 metros sobre el nivel del mar o sufre de apnea del sueño. Otras veces las personas con HAP deben usar continuamente el oxígeno para reducir la frecuencia respiratoria acelerada y superficial. ³²

Bloqueantes de los canales del calcio (BCC)

Es una alternativa útil y económica para pacientes con test de vaso-reactividad positiva. Están indicados en pacientes en clase funcional II o III.

Recomendación. El uso de verapamilo en HAP en casos necesarios, a instancias de los demás bloqueadores de calcio. Se deja a criterio médico el uso de los bloqueadores de calcio concomitante con sildenafil y a veces losartán, dosis que deben ser monitoreadas en el paciente hasta lograr un equilibrio evitando hipotensiones severas.

Verapamilo. Se usa para tratar la presión arterial alta, controlar la angina y las arritmias cardíacas. Relaja las paredes de los vasos sanguíneos disminuyendo la fuerza que realiza el corazón para bombear la sangre a los pulmones; aumenta el flujo sanguíneo, la oxigenación del corazón y disminuye la actividad eléctrica del corazón para controlar la frecuencia cardíaca. ³³

Amlodipino. Se usa sólo o en combinación con otros medicamentos para la hipertensión y la angina (dolor en el pecho).

Diltiazem. Para la hipertensión y la angina (dolor en el pecho) en pacientes en clase funcional II y III.

Nifedipino. Relaja los vasos sanguíneos disminuyendo el esfuerzo del corazón para bombear sangre. ³⁴

Diuréticos

Mejoran el rendimiento del corazón al reducir el volumen de sangre que debe bombear hacia los pulmones. Se recomiendan cuando el paciente presenta falla cardíaca derecha descompensada hace retención de líquidos incrementando la presión venosa central, congestionando los órganos abdominales, edema abdominal (hinchazón del abdomen), edema de miembros inferiores (hinchazón de las piernas) y en casos avanzados ascitis (hinchazón de todo el cuerpo). También pueden ser utilizados para disminuir la cantidad de líquidos en los pulmones. ³⁵

Digital y dobutamina

Mejoran la contracción del corazón y ayuda a disminuir la frecuencia cardíaca en pacientes con taquicardia (pulso rápido o acelerado).³⁶

Tratamiento basado en ensayos clínicos

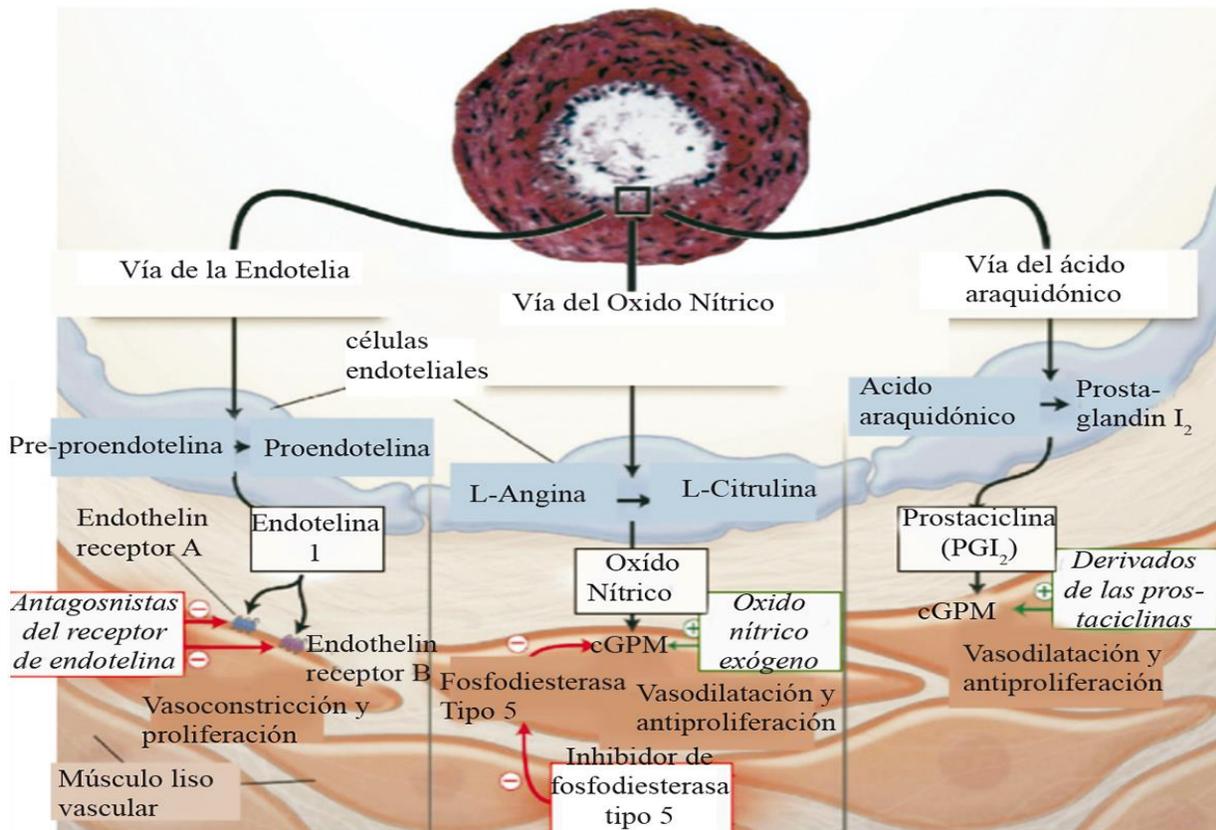


Imagen 2: Resumen de las principales vías patogénicas y las terapias específicas disponibles. (Menéndez Cadenas S. (2017)).

Prostaciclina y análogos (Prostanoides)

Las células endoteliales son las que predominantemente producen la prostaciclina, que induce una vasodilatación potente de todos los lechos vasculares estudiados. Este compuesto es el inhibidor endógeno más potente de la agregación plaquetaria y parece que también tiene acciones citoprotectoras y antiproliferativas.

La alteración de la regulación de las vías metabólicas de la prostaciclina se ha demostrado en pacientes con HAP evaluados mediante la reducción de la expresión de la prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares, así como de los metabolitos urinarios de prostaciclina ³⁷

Iloprost

Es un análogo de la prostaciclina PGI₂, pero químicamente mucho más estable. La prostaciclina es un potente vasodilatador y antiagregante plaquetario. Como antiagregante plaquetario actúa incrementando los niveles intraplaquetarios de AMPc.

Así mismo produce aumento de la densidad capilar, activación de la fibrinólisis, inhibición de la adherencia y migración de los leucocitos tras lesión endotelial y disminución de la liberación de radicales libres. ³⁸

Es eficaz por vía intravenosa pero la más difundida es la inhalada, tras su aplicación produce vasodilatación directa del lecho arterial pulmonar con una mejoría significativa consiguiente de la presión pulmonar. El efecto vasodilatador pulmonar de cada inhalación se estabiliza en uno o dos horas, el mayor inconveniente proviene de su vida media corta por lo que debe inhalarse entre 6 y 12 veces al día, este tratamiento proporcionó mejoría de la enfermedad y la capacidad de realizar ejercicio. ³⁹

Bosentan

Es un antagonista específico de los receptores de endotelina (ARE) localizados en músculo liso y endotelio de las arterias pulmonares. Presenta 100 veces mayor selectividad por ETA que por ETB. El bloqueo de los receptores de endotelina impide la vasodilatación y proliferación de los miocitos inducidos por esta sustancia.

La mayor selectividad por los receptores ETA podría hacer que bosentan no se opusiera de forma significativa a la producción de los vasodilatadores de óxido nítrico (NO) y prostaciclina, mediados por ETB. ⁴⁰

Macitentan

Es un antagonista dual del receptor de la endotelina, se desarrolló modificando la estructura del bosentan para aumentar la eficacia y la seguridad. Macitentan se caracteriza por la unión sostenida del receptor y una mayor penetración en el tejido. ⁴¹

La endotelina (ET-1), péptido producido fundamentalmente por células endoteliales vasculares, se caracteriza por su poder vasoconstrictor y mitógeno para el músculo liso. La ET-1 se une a dos receptores, ETA que causan vasoconstricción y proliferación vascular y ETB, que produce un aclaramiento de la endotelina y aumenta la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina por las células endoteliales.

El macitentan es un potente inhibidor de la ETA con afinidad significativa por el receptor de la ETB. ⁴²

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE-5)

Sildenafil

Es un inhibidor selectivo de la 5-fosfodiesterasa (PDE – 5), es una enzima degradante del guanosil – monofosfato cíclico (GMPc), potente vasodilatador y antiagregante inducido por la liberación de óxido nítrico (NO) en la pared vascular. Este medicamento produce, mediante la prolongación de la semivida de GMPc, un efecto vasodilatador pulmonar.⁴³

En definitiva, el sildenafil provoca un incremento de los niveles de GMPc en las células musculares lisas vasculares, lo cual se traduce en una relajación de éstas y, consecuentemente, en vasodilatación del lecho vascular pulmonar, en pacientes con hipertensión.

Otero González Isabel en su artículo de *Hipertensión pulmonar: eficacia clínica del sildenafil en clases funcionales II-III*⁴⁴, además de Curbelo Pablo en su investigación de sildenafil en hipertensión arterial pulmonar; demuestran una mejoría en los parámetros cardiovasculares y capacidad de realización de ejercicio.⁴³

Terapia combinada

Consiste en la iniciación simultánea de 2 (o más) tratamientos o en la adición de un segundo (o tercer) tratamiento a una terapia previa si ésta es insuficiente. De momento se desconoce cuál de estas dos opciones es la más adecuada.

Al añadir bosentán o sildenafil a los pacientes con HAP y deterioro pese al tratamiento crónico con prostanoides no parenterales, se ha observado mejoría de la hemodinámica pulmonar, la capacidad de ejercicio y la función ventricular derecha.⁴⁵

Tratamiento quirúrgico

- Tromboendarectomía Pulmonar. Cuando la HAP es secundaria a tromboembolismo pulmonar (coágulos de sangre en los pulmones) esta técnica puede ser utilizada para remover los trombos. La supervivencia es de 80% a los cinco años. Algunos pacientes no son candidatos para la cirugía. Está considerada como cirugía de "Alto Riesgo".⁴⁶

- Trasplante de pulmón, bilateral de pulmón o corazón-pulmón. Es un procedimiento reservado como etapa final para aquellos pacientes a quienes fallan todos los tratamientos, siendo el menos complicado el trasplante simple de pulmón. Un trasplante puede salvar una vida, pero la donación de órganos es muy limitada. Esta es una opción, especialmente para personas jóvenes que padecen HAP Idiopática.

Riesgos: rechazo del órgano trasplantado, infecciones graves, mayor probabilidad de desarrollar cáncer, todas debidas a que el paciente debe tomar de por vida medicamentos inmunosupresores (que suprimen las defensas del organismo) para evitar el rechazo del (os) órgano (s) trasplantado (s). ⁴⁷

- Septostomía Atrial. Se hace un agujero entre la parte superior de las aurículas del corazón, permitiendo que la sangre sea bombeada al resto del cuerpo sin pasar primero a través de los pulmones, disminuyendo el estrés en el corazón, pero reduce enormemente la cantidad de oxígeno que es enviada al cuerpo. Indicación: pacientes con HAP grave en clase funcional III-IV, con síncope recurrente o insuficiencia cardíaca derecha, refractarios a tratamiento médico. ⁴⁸

El futuro en el tratamiento

Los retos futuros en el manejo y tratamiento de pacientes con HAP fueron bien expuestos por Sandoval 2006. El autor enfatiza el gran avance en el tratamiento de la HAP, en especial en lo relacionado con la calidad de vida de los enfermos; sin embargo, señala que la supervivencia de los pacientes en los estudios de seguimiento, aun cuando es mejor a la esperada, sigue siendo limitada.

Futuros esfuerzos deberán enfocarse en la detección temprana en poblaciones de alto riesgo. Adicionalmente, se deben buscar nuevos objetivos para evaluar nuestras intervenciones, en especial para los pacientes que se encuentran en clase funcional II, la más numerosa y difícil población de pacientes de la enfermedad. Se verán los resultados de múltiples estudios que ahora se realizan bajo el concepto de terapia combinada, y se iniciarán estudios con nuevos fármacos dirigidos a alteraciones recientemente descritas.

En resumen, el escenario futuro apunta a que, gracias al avance derivado de los estudios de biología celular molecular, la HAP ya no es ni será una enfermedad intratable. Pero tampoco es un problema resuelto y queda mucho por aprender de la pato-biología de la enfermedad vascular pulmonar como de la génesis de la disfunción ventricular derecha. Un mejor conocimiento de estos aspectos, aumentará sin duda los recursos terapéuticos en el futuro. ⁴⁹

Epidemiología y carga de la enfermedad³⁶

La hipertensión pulmonar hoy en día se considera una enfermedad rara de las arterias pulmonares pequeñas que se caracteriza por una proliferación vascular. Lo que implica un progresivo aumento de las resistencias vasculares pulmonares y al final un fallo ventricular derecho y la muerte, ésta afecta a personas de mediana edad, predominando en el sexo femenino. Estudios epidemiológicos han mostrado que el diagnóstico se realiza 2 años después del inicio de los síntomas y la sobrevida es de 2,8 años, luego del diagnóstico. Pero en pacientes con la enfermedad clase IV, la sobrevida se reduce a 6 meses.⁵⁰

En la década de 1990-1999 se iniciaron las terapias específicas con los análogos de las prostaciclina, luego, en el año 2002, se aprobaron los inhibidores de receptores de endotelina y, en el 2005, los inhibidores de fosfodiesterasa 5. El último fármaco aprobado por la FDA es el riociguat en el 2013.

Pese a lo anterior, la sobrevida lograda es escasa, y no supera el 65% a los 5 años de pronosticar la enfermedad. La hipertensión pulmonar es una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica. En su etiología se incluyen las cardiopatías congénitas cuya prevalencia es 6 a 8 por 1.000 recién nacidos vivos.⁵¹

Los datos publicados sobre la incidencia mundial de la enfermedad son escasos. En el Reino Unido se ha calculado una prevalencia de 97 casos/ millón de habitantes, con un cociente de mujeres/ varones de 1,8. La tasa de muerte oscila entre 4,5 y 12,3 casos/100.00 habitantes.

En Europa la prevalencia estimada es de unos 15 casos por millón de habitantes con una relación 9:1 mujeres: varones, con una incidencia de 2,4 casos /1.000.000 habitantes por año.

En México, así como en América Latina, no existen datos específicos sobre la prevalencia. Debido a esto se tiene en desarrollo el Registro Latinoamericano de Hipertensión Pulmonar, el cual consiste en ser un proyecto observacional y multicéntrico, este se inició en abril de 2014 y finalizará en marzo de 2019.⁵²

Se ha observado que algunos factores que contribuyen a una peor evolución son el diagnóstico de la enfermedad porto-pulmonar o hereditaria y personas mayores de 60 años.⁵³

Costos de atención de pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar (HAP), como una enfermedad potencialmente mortal que no tiene una cura eficaz, puede imponer una tremenda carga económica a los pacientes y los sistemas de salud. No obstante, la mayoría de los estudios existentes en el país han enfatizado principalmente la epidemiología y los medicamentos, mientras que actualmente faltan estudios observacionales que informen sobre la carga económica.⁵⁴

La carga económica de la enfermedad es considerable, con un costo descrito en estudios previos realizados en Estados Unidos que varía entre los US \$30,000 a US \$90,000 por paciente por año equivalente a \$556,113 y \$1,668,339 pesos mexicanos, los costos dependerán de la terapia que lleve cada uno de los pacientes que estén contemplados en cada estudio.⁵⁵ Se informó universalmente que el sildenafil es un tratamiento rentable, con costos más bajos y mejor eficacia que otros medicamentos. Los costos médicos fueron reportados como los principales factores de costos.⁵⁶

Los precios de referencia internacional considerados para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar de macitentan sólo se encontraron en Brasil, el cual a diciembre del año 2016 fue de \$56,572 por cada caja del medicamento.⁵⁶

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio en mercado público para macitentan fue de \$59,000 por una caja de 28 comprimidos de 10 mg (precio mínimo 2017). Considerando la oferta realizada por el laboratorio al ministerio de salud, el precio máximo industrial por cada caja de macitentan fue de \$ 45,920.⁵⁷

Bosentan tiene más de 10 años en el mercado y ha obtenido una respuesta favorable.⁵⁸ Como en todos los medicamentos las contraindicaciones pueden ocasionar problemas en la región hepática; por eso es recomendable monitorear constantemente el hígado y suspender inmediatamente el medicamento ante cualquier sospecha de daño y replantear el tratamiento. El costo del tratamiento es de \$47,000 mensuales.⁵⁹

Highland y su equipo condujeron un estudio de costo-efectividad con dos diferentes análogos de la prostaciclina. El estudio reportó costos médicos directos (para 2002 en Estados Unidos) de 36,208; 89,038 y 73,790 dólares americanos para el tratamiento con bosentán, treprostinil y epoprostenol, respectivamente, en un año. Wilkens y sus colegas, en un estudio sobre carga de la enfermedad en pacientes en Alemania, reportaron grandes variaciones en los costos que aumentaban al incrementarse la severidad de la enfermedad. Los autores estimaron una carga económica considerable: los costos asociados a copagos por medicamentos, hospitalizaciones y otros costos asociados con el manejo de la hipertensión arterial pulmonar ascendieron a 1,880 euros por paciente, por año.

En México existen pocas clínicas en donde se pueden atender la HAP, ubicadas en las principales ciudades, Guadalajara, Monterrey, Tijuana, y el Distrito Federal.⁶⁰

JUSTIFICACIÓN.

La hipertensión arterial pulmonar es un padecimiento poco frecuente que se estima afecta a unos dos mil menores en el país, siendo más prevalente en la población pediátrica, ya que al ser diagnosticados con la enfermedad la sobrevida es de solo un año si no es tratado a tiempo. El hospital siendo de tercer nivel cuenta con áreas especializadas y fármacos para tratar a los pacientes con HAP, a pesar de que la enfermedad se considera poco común el C.N.M “20 de Noviembre” trata a la población pediátrica con medicamentos específicos para cada uno de ellos, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad.

La carga global de la HAP en su conjunto es actualmente desconocida y en gran parte subestimada. La subestimación de la enfermedad se presenta en países en desarrollo, así como en países desarrollados y se requieren estudios que permitan una mejor aproximación a la carga de la enfermedad en la población expuesta a diferentes factores de riesgo.²³

En México, no se han publicado estudios que documenten la carga epidemiológica y económica de la HAP en el país.²² Esta información es de utilidad para el diseño de políticas públicas y para informar a los tomadores de decisión, al momento de priorizar intervenciones en salud y asignar recursos para atender y controlar problemas de salud prioritarios en el país

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la carga de la enfermedad y el impacto económico de la atención de pacientes con diagnóstico de HAP en instituciones de salud del sector público en México en pacientes que iniciaron el tratamiento desde el 2003 hasta el 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar la epidemiología en pacientes que padecen hipertensión pulmonar en el C.N.M “20 de Noviembre” – ISSSTE
2. Determinar la evolución de la clase funcional de la enfermedad que tienen los pacientes tratados.
3. Estimar la carga de la enfermedad, condición de salud y necesidades de recursos en los pacientes con HAP que se encuentra bajo tratamiento con los medicamentos disponibles en la actualidad.
4. Examinar los costos asociados al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de HAP, dimensionando la carga financiera que representa para las instituciones de salud el tratamiento de los pacientes.

METODOLOGÍA

Estudio observacional, retrospectivo en una muestra de pacientes con diagnóstico confirmado de HAP, atendidos en un modelo institucional de salud del sector público en México durante el periodo 2003-2019.

La información individual, demográfica, socioeconómica y clínica de los pacientes incluidos en el estudio será recabada a partir de la revisión de sus expedientes clínicos. La información sobre los costos de los recursos utilizados en el manejo y tratamiento de dichos pacientes será extraída de los registros contables de las instituciones de salud, donde reciben atención.

El grupo poblacional del estudio serán todos los pacientes con diagnóstico de HAP atendidos en la Clínica de Hipertensión Pulmonar Pediátrica, que depende del servicio de Cardiología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE, durante el periodo del estudio.

Se seleccionó una muestra aleatoria simple de 95 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes mayores de un año de edad con diagnóstico confirmado de HAP a través de cateterismo cardíaco derecho
2. Pacientes diagnosticados y tratados en la institución en el periodo 2003 – 2018
3. Pacientes en tratamiento durante el periodo del estudio, en régimen de monoterapia como de politerapia.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes mayores de 18 años diagnosticados actualmente con HAP
2. Pacientes que no tengan un tratamiento con alguno de los medicamentos incluidos en el estudio
3. Pacientes sin vigencia de derechos del ISSSTE
4. Pacientes que padezcan alguna enfermedad del tejido conectivo
5. Pacientes con VIH

Criterios de eliminación

1. Pacientes con expediente incompleto o desactivado.
2. Pacientes que fueron incluidos inicialmente por cumplir con todos los parámetros pero que fueron excluidos debido al abandono de la terapia o por fallecimiento.

ACTIVIDADES REALIZADAS

Revisión de expedientes clínicos de pacientes que son parte de la muestra del estudio, por medio del programa el Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH) del hospital.

Análisis de base de datos para la inclusión de pacientes y obtención de costos de los medicamentos prescritos a los tratantes.

Revisión del Sistema Integral de abasto de Medicamentos (SIAM) del CMN “20 de Noviembre” para conocer costos de los medicamentos en los años en que se utilizaron.

Recolección y clasificación de datos con los que se trabajaron.

Análisis de los datos obtenidos

Realización de gráficos y análisis

Elaboración del informe final del estudio.

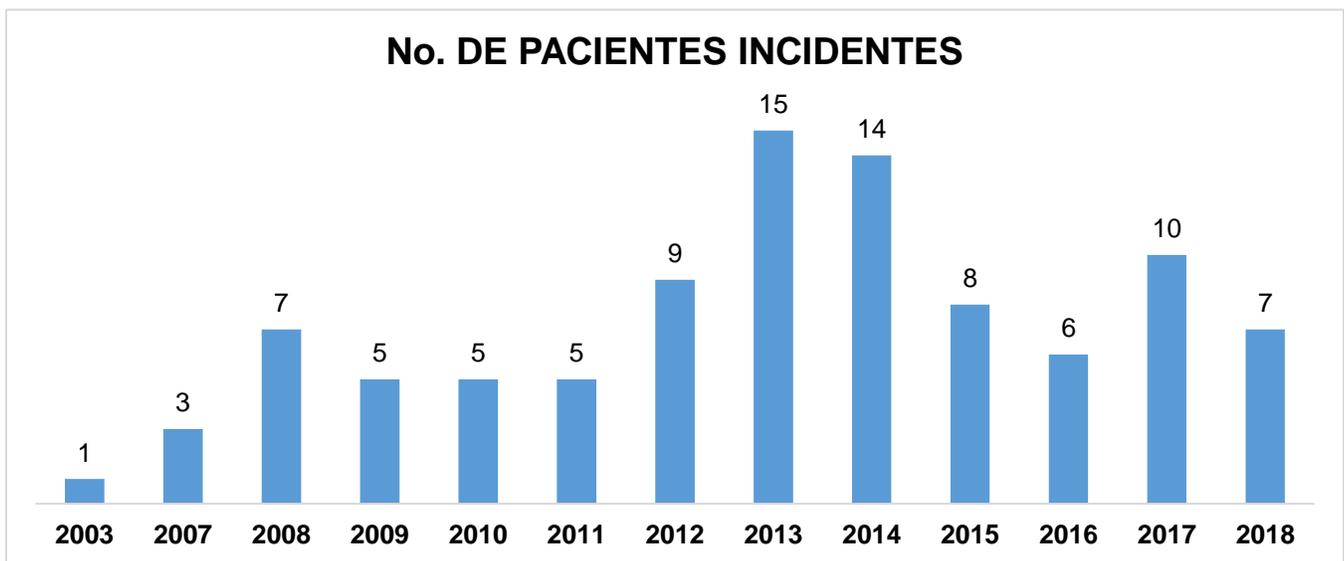
RESULTADOS

Se analizó una base de datos con 84 pacientes que padecen HAP con el que contaba el servicio de Cardiología, de los cuales se excluyeron 12 registros (pacientes) que no cumplían con los criterios de inclusión ya mencionados anteriormente, por lo tanto no se consideraron dentro de este trabajo. Como parte de complementar la información se revisaron 112 expedientes (donde se encontraban los 84 registros de los pacientes ya existentes en la base de datos proporcionada), 23 de los pacientes contaban con expedientes con las siguientes características: incompletos, abandono de terapia o fallecimiento; por lo tanto se descartaron.

Los expedientes analizados en total fueron 95 pacientes vigentes, que cumplían los criterios de inclusión y que forman parte de los sistemas propios del ISSSTE: Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH), con apoyo del Sistema Integral de abasto de Medicamentos (SIAM), de los cuales se analizó el flujo de los insumos, así como los datos de costos de los medicamentos del estudio, al igual que el de los fármacos coadyuvantes para la terapia de los pacientes con HAP. De los expedientes se obtuvieron los análisis clínicos que se realizaron a cada paciente y las consultas en otras especialidades que dan seguimiento al paciente.

La detección de pacientes que padecían hipertensión arterial pulmonar (HAP) en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” inició en el 2003, como consecuencia de la familiarización del tratamiento hacia la enfermedad. Los pacientes incidentes en cada año fueron variando debido a la entrada de insumos en el hospital y la falta de los mismos. Es decir, desde el 2003 hasta el 2007 el tratamiento se basaba solamente en dos medicamentos y en años posteriores la entrada de nuevos fármacos permitía atender a más pacientes con HAP y mejorar la calidad de vida de cada uno. La baja detección de pacientes con la enfermedad se debía a la falta de insumos, muchas veces los medicamentos estaban agotados a nivel institucional o por el cambio de gramaje en los fármacos.

En la gráfica 1 se puede observar el comportamiento de la detección de los pacientes con HAP. En el 2003 se idéntico a un solo paciente debido a que la enfermedad es rara y poco común, conforme avanzaron los años los pacientes detectados con el padecimiento incrementaba, en el 2013 fue el año en que más pacientes manifestaron síntomas de la enfermedad y fueron diagnosticados con el padecimiento, permitiendo así comenzar con un tratamiento adecuado, para mejorar su condición de vida.



Gráfica 1 Detección de pacientes con HAP en el C.M.N “20 de Noviembre” (creación propia)

Desde el 2003, cuando se inició el tratamiento para HAP , el CMN “20 de Noviembre” en los siguientes años atendió a más pacientes, debido a que contaba con medicamentos específicos para el padecimiento, en un inicio fueron sildenafil 20 mg y bosentan 62 mg.

Conforme pasaban los años la incidencia de los pacientes era aún mayor, como se muestra en la gráfica 2, en el año 2008 el 64% de los pacientes dieron inicio al tratamiento, teniendo como prevalencia de tratantes un 36%, lo que indica que los pacientes que iniciaron con el tratamiento en años anteriores continúan con la terapia.

En el 2013 se tuvo una incidencia de 15 pacientes que representa un 30%, debido a la inclusión de sildenafil de 20 y 50 mg, bosentan de 62 y 125 mg, al catálogo institucional que ayudarían a mejorar la condición y evolución de HAP. La prevalencia de los pacientes fue de un 70% lo cual nos indica que los pacientes que iniciaron su terapia desde el 2003 y años siguientes continuaban con el tratamiento.

Se puede observar que para el año 2015 la prevalencia fue de 89%, demostrando que todos los pacientes con HAP que dieron inicio desde el 2003 no abandonaron el tratamiento que se les prescribió para la enfermedad, cabe destacar que los pacientes llevaban un monoterapia o politerapia dependiendo de la gravedad de la HAP.

En años posteriores se pudo observar que los pacientes que iniciaron con el tratamiento para HAP no lo abandonaron lo cual se ve reflejado en la gráfica 2 ya que en el 2019 el 100% de los pacientes prevalecen con la terapia, debido a que los fármacos les ayudan al mejoramiento de su salud, y a la inclusión de macitentan en la terapia de algunos de los pacientes.

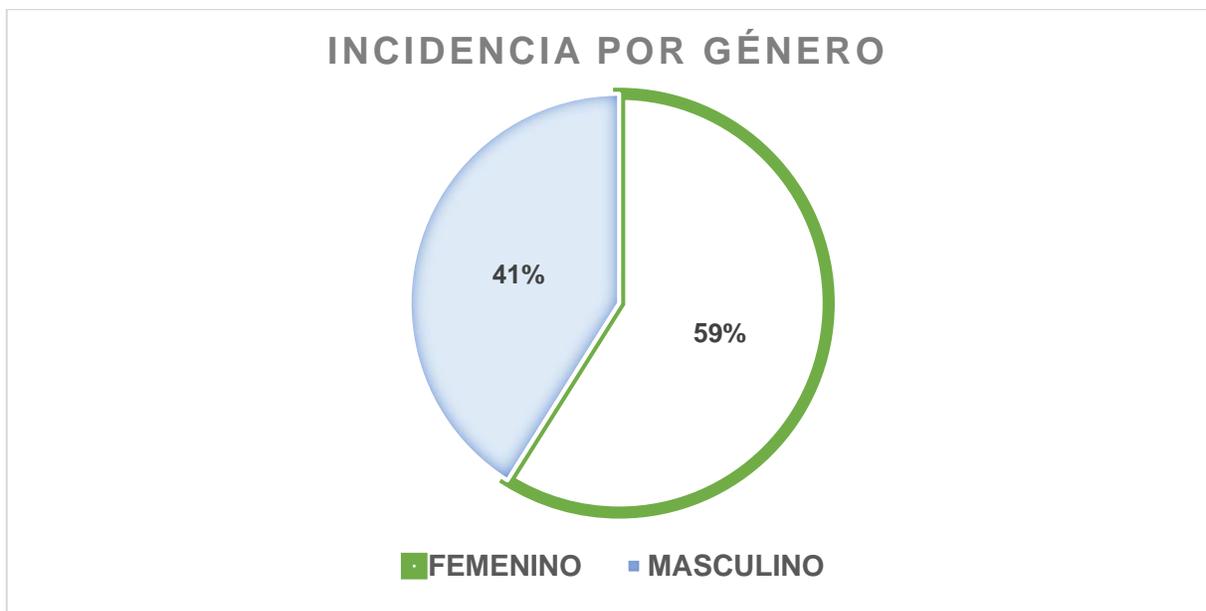


Gráfica 2 Pacientes incidentes y prevalentes que continúan con el tratamiento para la HAP en el CMN “20 de Noviembre” (creación propia)

En la literatura se reporta que la prevalencia de la enfermedad es mayor en el género femenino que el masculino.⁶¹

Como se muestra en la gráfica 3, el 59% de los pacientes con HAP pertenecen al género femenino, mientras que solo el 41% son del género masculino, se podría deber a diversos factores como: obesidad, hipertensión arterial sistémica, consumo de anticonceptivos.

La HAP podría complicarse en mujeres embarazadas, con enfermedades del tejido conectivo, tiroides, entre otras.⁶²

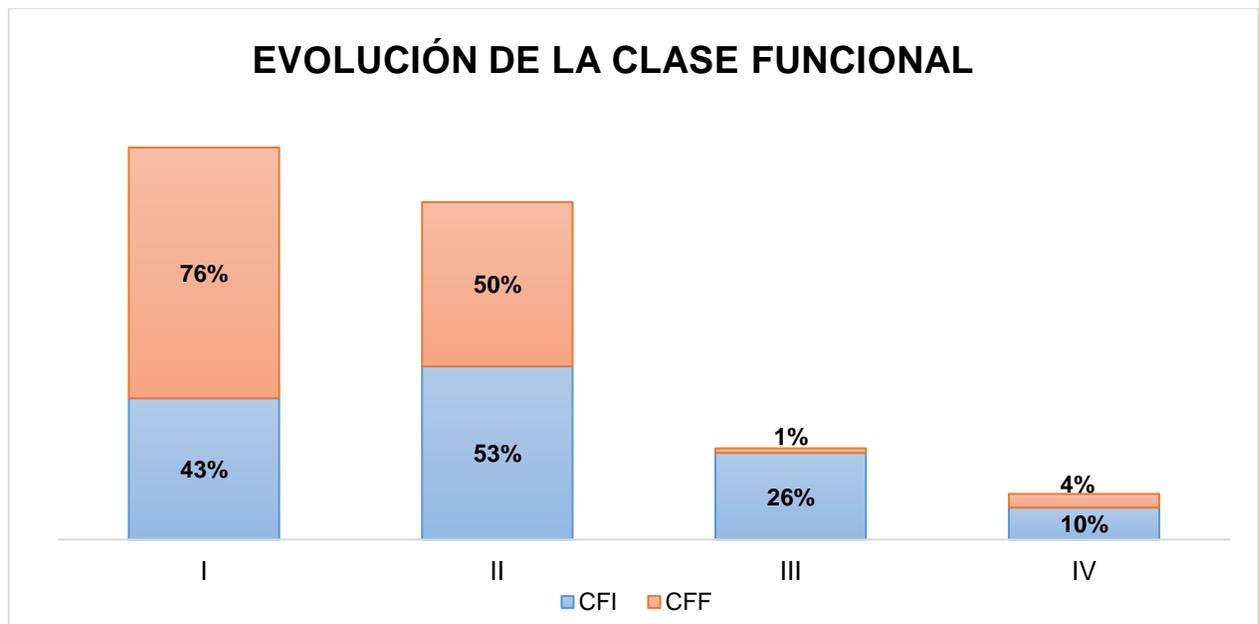


Gráfica 3 Incidencia de la Hipertensión Arterial Pulmonar por género de 95 pacientes y comparación con la literatura

Muchos de los pacientes que son tratados para HAP, tienen prescritos medicamentos de acuerdo a la clase funcional en la que se encuentran, los fármacos principalmente empleados en primera instancia son: el sildenafil de 50mg y el bosentan de 62 mg estos son la primer opción del médico para conocer si se puede mejorar la evolución de la enfermedad de los pacientes ¹⁵, la mayor parte de los tratantes son estables en la enfermedad con el tratamiento o se ve una mejoría.

Existen pacientes a los cuales se les modifica el tratamiento debido a que no se ve una mejoría, como por ejemplo: a pacientes del estudio se les modificó su terapia ya que varios pasaron de bosentan a macitentan debido a que macitentan aumenta la eficacia y seguridad ya que se caracteriza por unirse al receptor ETA inhibiéndolo para unirse a ETB y aumentar la penetración en el tejido; dando así una mayor síntesis de óxido nítrico para aumentar la vasodilatación en vasos sanguíneos disminuyendo el esfuerzo del bombeo de sangre del corazón. ⁶³ Otros de los pacientes pasaron de una monoterapia a una politerapia con el fin de aumentar la eficacia y seguridad a largo plazo y así evitar interacciones farmacológicas y poder combatir por varias rutas a la enfermedad. ²⁶

Se puede observar en la gráfica 4, que durante los años en que los pacientes fueron tratados con los medicamentos de acuerdo a la clase funcional a la que pertenecían, esta evolucionó ya que 55 pacientes pertenecen a la clase funcional I, siendo un 76% de pacientes que pueden realizar sus actividades sin ningún problema. Y solo el 1% y el 4% de los pacientes permanecen en la clase funcional III y IV respectivamente, puede deberse a un incumplimiento a la terapia o a la evolución de HAP.



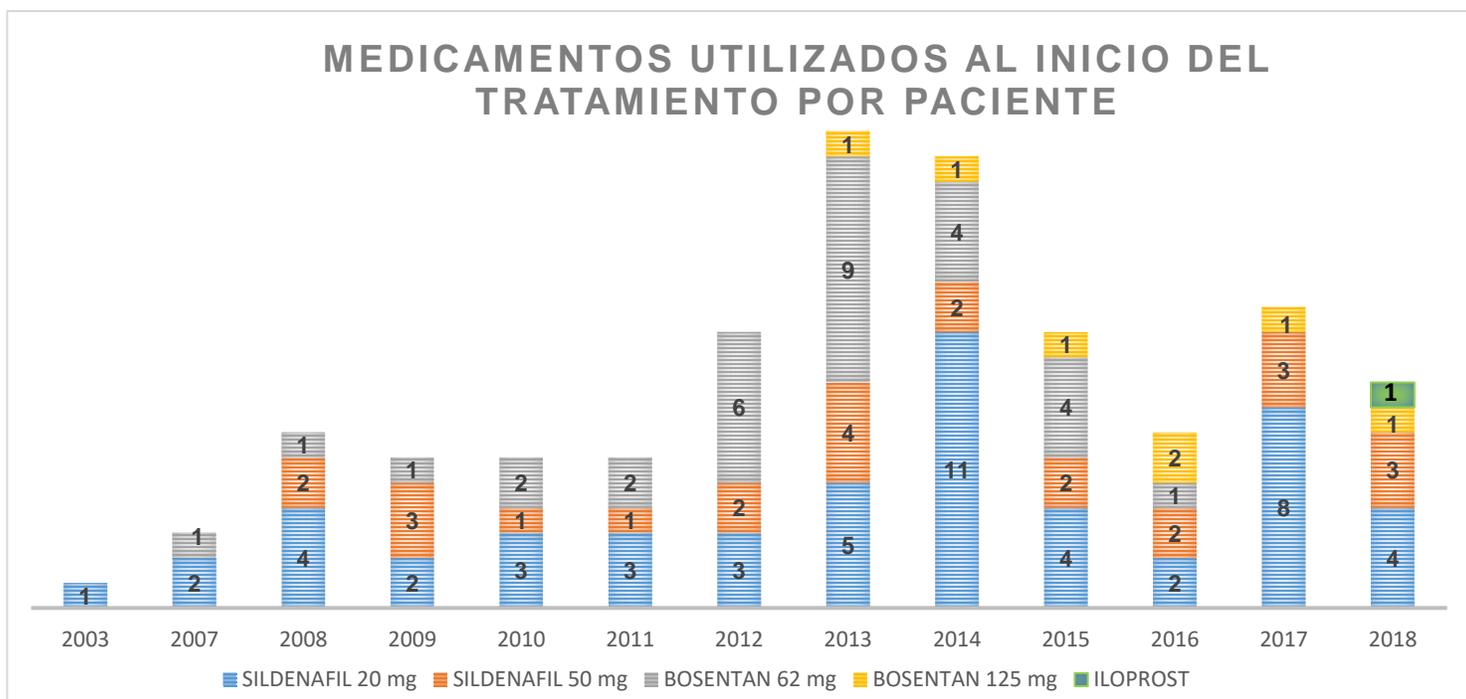
Gráfica 4 Evolución de la Clase funcional en pacientes siguiendo el tratamiento

Al determinar la gravedad de la HAP en cada uno de los pacientes, se les establece la terapia adecuada. En la gráfica 5 se pueden observar los medicamentos de inicio para tratar a pacientes que padecen HAP, en el 2003 el primer paciente comenzó con sildenafil 20 mg, durante los siguientes años los medicamentos que se prescribían para la enfermedad eran el sildenafil de 50 mg, bosentan de 62 mg, de 125 mg e iloprost.

Del año 2003 al 2008 los pacientes llevaban una monoterapia, a partir del 2009 al 2015 algunos de los pacientes fueron tratados con sildenafil 20 o 50 mg combinado con bosentan 62 mg, se puede observar que en el 2009 comienza una politerapia con el fin de conocer la efectividad del tratamiento.

Tanto en el 2009, 2010 y 2011 un paciente era tratado con una politerapia, para el 2012 fueron 2 pacientes, en el 2013 el número de pacientes con una politerapia era mayor ya que 4 de ellos llevan una terapia de más de dos medicamentos, para los años 2014 y 2015 existían 3 pacientes con una politerapia.

En el 2018 un paciente iniciaba el tratamiento con iloprost combinado con sildenafil de 20 mg y uno más con sildenafil 50 mg y bosentan 125 mg, la politerapia ayuda al incremento de la eficacia y minimiza interacciones farmacológicas, para que así se pueda retrasar la progresión de la enfermedad.



Gráfica 5 medicamentos utilizados por año de inicio del tratamiento de HAP por número de pacientes incidentes.

Por otro lado en la gráfica 6 se muestra una comparación de la inversión económica que realizó el CMN “20 de Noviembre” en cada año por el número de paciente incidentes y prevalentes con la terapia correspondiente.

La inversión se obtuvo sacando la terapia de cada uno de los pacientes, se obtuvieron los miligramos utilizados al día multiplicándolos por 365 días correspondientes a un año, multiplicando a su vez este valor por el costo por miligramo de cada medicamento, para finalmente sumar los montos de cada paciente correspondientes a cada año de inicio de la terapia.

En la gráfica 6 se muestran los costos anuales que generan los medicamentos prescritos en pacientes que iniciaban el tratamiento para la HAP indicados en color azul, mencionados en la gráfica 5, en el 2003 la inversión económica fue la mínima ya que solo se prescribió sildenafil de 20 mg con un valor de \$ 2,147.70. El sildenafil generalmente representa la opción más barata para la terapia farmacológica específica de HAP; por lo tanto, comúnmente resulta en un perfil económico favorable.

En una revisión sistemática de la literatura se determinó que *"el sildenafil se informó universalmente como un tratamiento rentable"* ⁶⁴; para el 2013 el impacto económico para la HAP fue alta, debido a que la inversión fue de \$3, 972,699.60 por el número de pacientes incidentes que daban inicio al tratamiento, en el cual involucraba más de dos medicamentos en algunos casos, generando un mayor impacto económico al hospital. En los últimos años se han realizado estudios de eficacia que comparan de dos a tres medicamentos, lo que puede mostrar mejores resultados clínicos, pero lo más probable es que el costo supere los \$ 200,000 anuales. ⁶⁵

En la misma gráfica 6, se puede observar la inversión económica del CMN “20 de Noviembre” por pacientes prevalentes, en algunos de los tratantes la terapia fue modificada, debido a la búsqueda de la mejoría de la enfermedad. Cuanto más pasan los años la inversión económica es mayor, pero la calidad de vida en los pacientes mejora y consiguen mejorar la clase funcional.

Los precios de cada insumo a precio sector público se muestran en la tabla 1 en el apartado de anexos.

Se observan unos ejemplos de inversión económica y de evolución de clase funcional de HAP con una terapia adecuada.

Paciente 1 diagnosticado con HAP en clase funcional III tratada inicialmente con sildenafil de 20mg con un costo de \$ 2,147.70 con una presentación de 90 tabletas, en el primer año de tratamiento se invirtió en este paciente \$25,772.40.

Al año siguiente se pudo notar que el medicamento no era adecuado para el paciente ya que no se mostraba una mejoría en la enfermedad, por lo que se modifica la terapia prescribiendo sildenafil 50mg con costo de \$5.09 y macitentan \$ 32,652.14, invirtiendo al año \$391,886.76, la inversión es mayor pero el paciente actualmente se encuentra en clase funcional II.

Paciente 2 diagnosticado con HAP se encuentra en clase funcional IV, se le prescribe inicialmente sildenafil de 50mg con costo de \$5.09, invirtiendo al año \$61.08, al no ver mejoría en la enfermedad se le modifica el tratamiento prescribiéndole actualmente sildenafil 20mg costo de \$ 2,147.70 y bosentan 62mg \$ 32,450.00, en este paciente la inversión anual es de \$415,172.40; al igual que en el ejemplo anterior la inversión económica incrementa pero se ve una mejoría en la enfermedad ya que actualmente el paciente se encuentra en una clase funcional II.



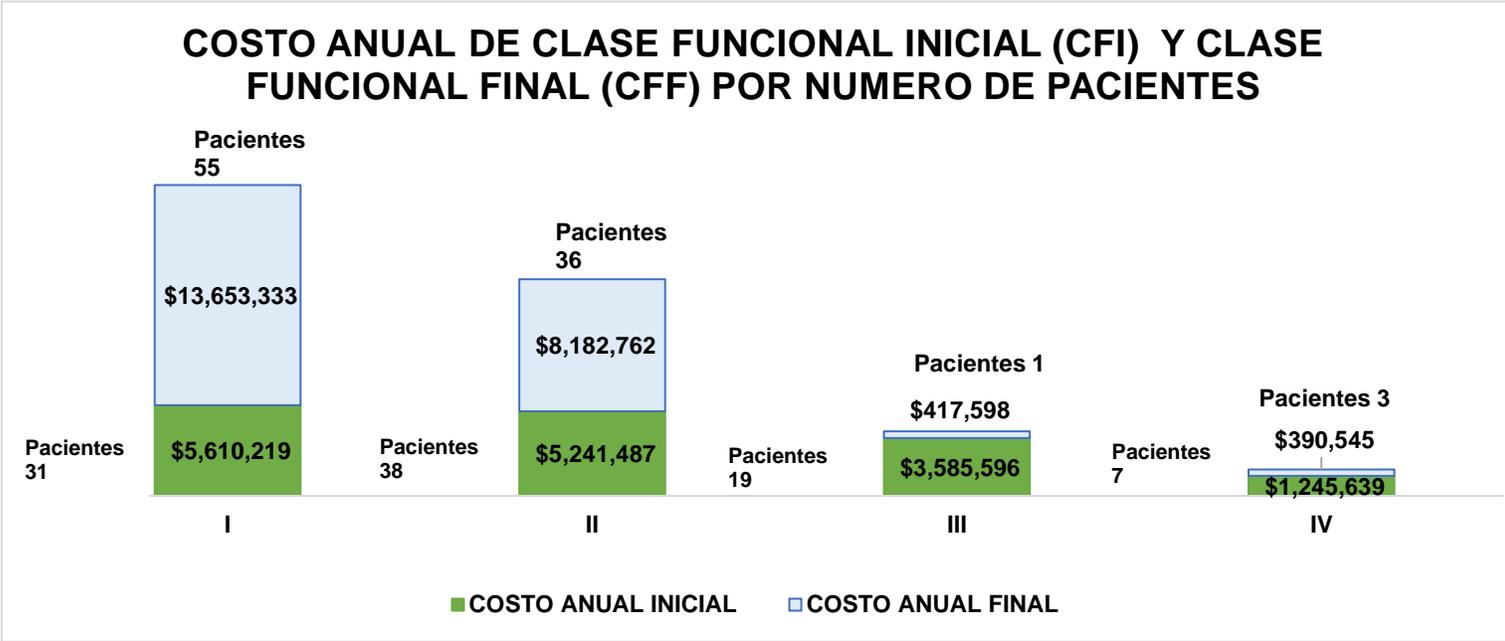
Gráfica 6 Inversión económica del CMN “20 de Noviembre” con los diferentes tratamientos empleados para HAP en pacientes incidentes y prevalentes.

La inversión económica que tiene el CMN “20 de Noviembre para HAP depende de la clase funcional de cada paciente, como consecuencia de la gravedad del padecimiento en cada uno de ellos, como se observa en la gráfica 7, al inicio los pacientes con clase funcional I, y clase funcional II, representaron un impacto económico de \$ 5,610,219 y de \$5,241,487 respectivamente, los pertenecientes a las clases funcionales III y IV, invirtiendo \$3,585,596 y \$1,245,639.

De los pacientes diagnosticados, se presentaron 7 en clase funcional IV, 19 en clase funcional III, 38 en clase funcional II y 31 en clase funcional I.

De todos se obtiene que dentro del tratamiento se presentó una mejoría teniendo solamente 3 pacientes en clase funcional IV, uno en clase funcional III, 36 pacientes permanentes en clase funcional II y un incremento de 24 pacientes en clase funcional I, lo que nos indica de la buena respuesta farmacológica en los pacientes.

Elevando la inversión económica de los tratantes de clase funcional I, con un incremento de \$8, 043,114 anuales, debido a que los pacientes que estaban en clases funcionales II, III y IV tuvieron una mejoría en la enfermedad.



Gráfica 7 Costo anual por clase funcional inicial (CFI) y final (CFF) por número de pacientes pediátricos en CMN “20 de Noviembre” en cada clase funcional

Los pacientes que aún no son diagnosticados con HAP, llegan a presentar complicaciones en la enfermedad llevándolos muchas veces a hospitalización, urgencias, consultas en especializaciones complementarias para la enfermedad, implicando un gasto extra para los pacientes y para las instituciones de salud. Incluyendo medicamentos utilizados durante la hospitalización, que son coadyuvantes para la terapia como: anticoagulantes para desacelerar la formación de coágulos, antiplaquetarios que previenen el aglomeramiento de las plaquetas para formar un coágulo; los medicamentos diuréticos le ayudarán al paciente a eliminar agua y electrolitos, así como para el edema, permitirá disminuir la cantidad de líquido circulante en el torrente sanguíneo, por lo que la presión sobre las arterias disminuirá, ⁶⁶ fármacos antihipertensivos reducen la presión arterial, fármacos analgésicos, sedación y relajación para procedimientos quirúrgicos o en otros casos para disminuir el dolor.

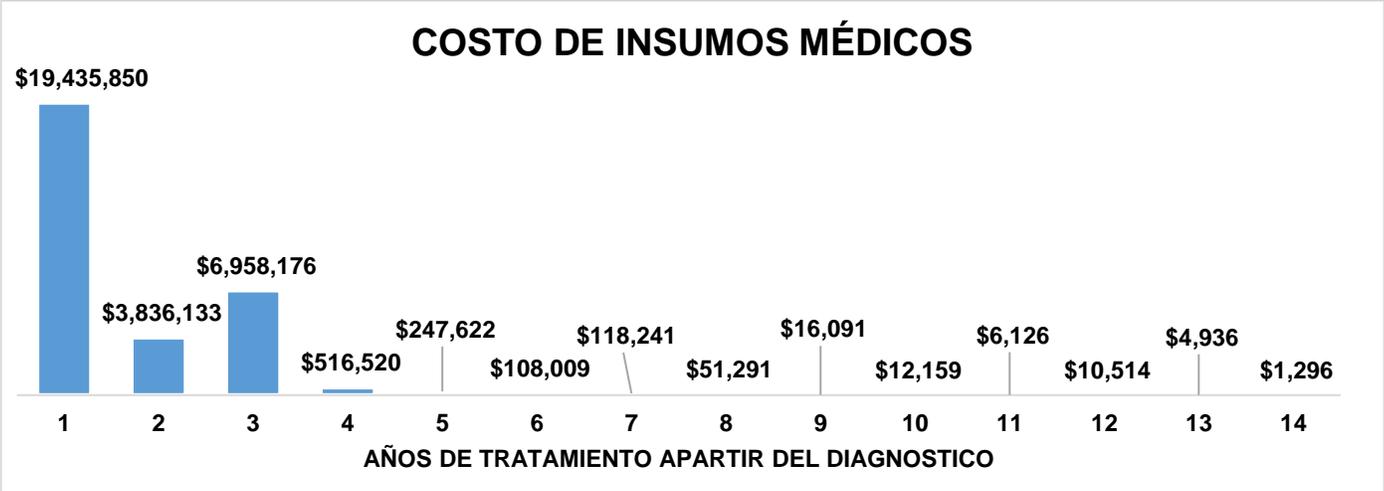
A algunos pacientes se les prescriben medicamentos que son para tratar algún otro padecimiento que puede estar asociado a HAP como es el caso de levotiroxina que es para el hipotiroidismo es decir la insuficiencia de la hormona tiroidea. ⁶⁷

En la gráfica 8 se muestran los costos de los insumos médicos que se mencionaron anteriormente.

Para tratar a los pacientes con HAP no solo se requiere de un cardiólogo, sino de un equipo formado por médicos capacitados y con experiencia en el tratamiento para la enfermedad, este equipo debe de contar con reumatólogos, hematólogos, especialistas en genética clínica, cuidados intensivos, anestesiólogos, psicólogos, entre muchos otros especialistas, con el fin de ayudar a los pacientes en su tratamiento.

De cada uno de los pacientes se obtuvo el número de veces que se presentaron en las diferentes especialidades médicas al año, si fueron internados, los días de internamiento y los medicamentos que se prescribieron durante la hospitalización y aquellos que son complementarios para la enfermedad, medicamentos que son prescritos durante su vida cotidiana. Los precios de las especialidades y medicamentos se muestran en la tabla 2 y 3 en anexos. Se sumó la inversión económica de cada uno de los pacientes por año que llevan con la enfermedad.

En el primer año cuando la enfermedad es mal diagnosticada o no detectada, el CMN “20 de Noviembre” invierte en promedio \$19, 453, 85 por los 95 pacientes, como se muestra en la gráfica 8, debido a que la enfermedad los puede llevar a la hospitalización por dolores de pecho fuertes, disnea, palpitaciones cardíacas repentinas y consecutivas, llegando incluso a tratamientos quirúrgicos. ⁴⁸ Cuando los pacientes son diagnosticados con HAP los gastos disminuyen como se muestra en el cuarto año, debido a que el impacto económico se deberá a los medicamentos específicos para la enfermedad.



Gráfica 8 Costos promedio de otros insumos médicos que genera el padecimiento (hospitalización, medicamentos coadyuvantes, consultas en otras especialidades)

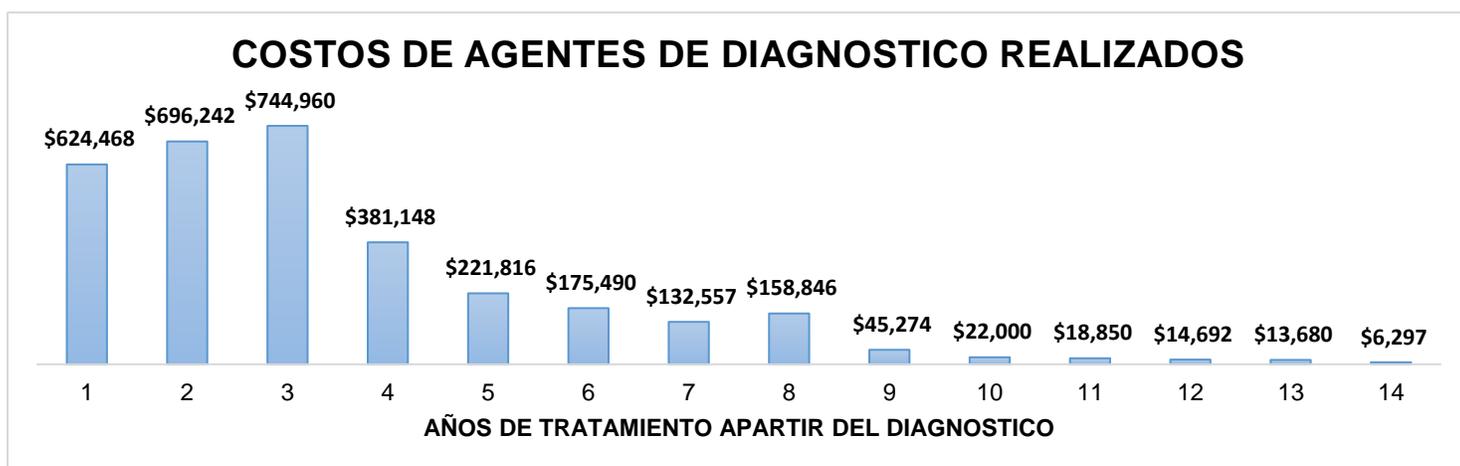
Diagnosticar la HAP solo por los síntomas es difícil, y no existe una única prueba para identificar esta patología. El diagnóstico suele estar basado en el expediente médico y una serie de pruebas diseñadas para valorar la función cardíaca y pulmonar y descartar otras patologías como: síncope cardíaco, arritmias cardíacas e hipertensión arterial sistémica, con el fin de evitar prescribir medicamentos que no tienen efecto terapéutico para la enfermedad.

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad muy costosa para el paciente y para el sector salud, debido a la realización de diversos agentes de diagnóstico: análisis de sangre, Holter, Electrocardiograma, Resonancia Magnética, Cateterismo Derecho Basal, Doppler Cardíaco, Perfil Tiroideo, Rx. Tórax Simple, ecocardiograma, que se muestran en la tabla 4 anexos.

Tanto de la base de datos como de los expedientes se obtuvo el número de estudios llevados a cabo en los pacientes por año, se sumaron los costos por año de inicio de realización de los estudios, para conocer la inversión económica del CMN “20 de Noviembre” por los 95 pacientes.

En la gráfica 9, se observa que en los primeros tres años cuando se llevan a cabo los agentes de diagnóstico se ve un mayor impacto económico. En el tercer año la inversión económica del hospital en los estudios fue de \$744, 960, por el total de pacientes que se tiene, debido a que se realizan estudios más específicos y de mayor costo.

Al inicio del tratamiento involucra una inversión mayor al CMN “20 de Noviembre” debido a que es parte del diagnóstico de HAP y posteriormente la inversión disminuye debido a que los agentes de diagnóstico que se les solicitan a los pacientes son solo de seguimiento de la enfermedad.



Gráfica 9 Costo de agentes de diagnóstico que se realizan a todos los pacientes por año antes y durante el inicio del tratamiento

DISCUSIÓN

- En México se tiene poco conocimiento acerca de la hipertensión arterial pulmonar por lo que existen escasos sectores de salud que tratan el padecimiento. Uno de los sectores de salud que atiende a pacientes con HAP es el ISSSTE, específicamente el CMN “20 de Noviembre” es el hospital que trata a pacientes con esta enfermedad e invierte económicamente en los tratamientos para mejorar la condición de vida en cada uno de los pacientes, teniendo en cuenta tanto pediatría como adultos.
- La evolución de la clase funcional en cada uno de los pacientes tratados con HAP, es notoria como se puede observar en los resultados obtenidos ya que el 76% de la población del estudio se encuentra en la clase funcional I que nos indica que pueden realizar sus actividades cotidianas sin problema. La evolución de la enfermedad nos habla de una efectividad de los medicamentos prescritos.
- Actualmente la HAP se encuentra considerada dentro de los tratamientos de alto costo, en particular con los medicamentos que se prescriben como: sildenafil, bosentan, macitentan e iloprost.⁹ En algunos casos la inversión económica inicial es mínima ya que el primer fármaco prescrito es el sildenafil de 50mg debido a que representa la opción más barata para la terapia farmacológica específica de HAP; la inversión económica supera los \$ 200,000 mensuales si el paciente lleva una politerapia,⁵⁹ pero este tipo de tratamientos puede mostrar mejores resultados clínicos.
- Teniendo en cuenta que en la enfermedad se invierte también en los agentes de diagnóstico en los pacientes, medicamentos coadyuvantes a HAP, incluso el costo de hospitalizaciones o cirugías a las que son sometidos. La inversión económica representa un total de \$ 20, 060, 318 por los 95 pacientes del estudio. Esta inversión nos representa el 100% en el primer año de tratamiento a partir del diagnóstico, para los últimos años en donde los pacientes requieren los insumos, la inversión representa un 0.03% que económicamente serían \$ 7, 593 pesos invertidos.

CONCLUSIONES

1. Se identificó que en el CMN “20 de Noviembre” el 59% de la población pediátrica que padece HAP son del género femenino encontrándose que la edad media de diagnóstico es de los 6 años de edad.
2. La evolución de la clase funcional en los pacientes con HAP fue muy notoria ya que gracias a los fármacos prescritos el 76% de los tratantes se encuentran en la clase funcional I, lo que les permite realizar actividades sin dificultad.
3. Actualmente HAP es una enfermedad poco conocida a la que no se le presta atención, en lo relacionado a disponer de terapias adecuadas para tratarla. En el CMN “20 de Noviembre” los pacientes son prescritos con medicamentos específicos como son: el sildenafil de 20mg y 50mg, bosentan de 125mg y 62mg, macitentan e iloprost, pero requieren también de medicamentos coadyuvantes necesarios como primera instancia para el tratamiento, así como los agentes de diagnóstico necesarios para confirmar HAP y consultas en especialidades asociadas al mejoramiento de la enfermedad.
4. En un inicio el CMN “20 de Noviembre” invertía económicamente \$25, 772 en un solo paciente, debido a que el tratamiento era sildenafil de 20mg siendo el fármaco más rentable y principal para tratar HAP; conforme los años avanzaron el hospital invertía más, ya que los pacientes fueron elevando y el instituto contaba con los medicamentos más específicos, actualmente el hospital invierte en la terapia \$27, 628, 312 al año por 95 pacientes.

RECOMENDACIONES

Se recomienda llevar a cabo el estudio con una mayor población y contar con expedientes completos para excluir menos pacientes pediátricos.

Realizar un estudio con población adulta, para poder observar y analizar cuál es la inversión económica que realiza el CMN “20 de Noviembre” en esta población.

Buscar y analizar la relación que tiene el hipotiroidismo con HAP.

Conocer qué relación existe entre el síndrome de Down con HAP

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pesto Senad, Begic Zijo, Prevljak Sabina, Pecar Ehlimana, Kukavica, Nihad & Begic Edin, (2016), Pulmonary Hypertension – New Trends of Diagnostic and Therapy, 70(4): 303–307.
2. Ordoñez-Vázquez A Luisa, Montes-Castillo Carolina, Mora-Soto Jenifer Roxana, Sánchez-Hernández Julia Dolores, (2015), Hipertensión arterial pulmonar, Volumen 10, Número 1. p. 18-30.
3. Sánchez Gómez J., (2014), Hipertensión arterial pulmonar, p 433 – 444
4. Dr. Cánova Jorge Osvaldo., (2010). Hipertensión pulmonar. Separata Montpellier - Vol. 18 N°5
5. Escribano-Subias Pilar., Jiménez-López-Guarch Carmen, (2009), Hipertensión pulmonar, Rev Esp Cardiol Supl. 2009;09(E):40-47 - Vol. 09 Núm.Supl.E
6. Norma Naval, (2010). Epidemiología de la hipertensión pulmonar, Insuf. card. vol.5 no.4 Ciudad Autónoma de Buenos Aires oct./dic
7. Hooper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. Journal of the American College of Cardiology; 2013;62(25 Supplement):D42–50.
8. Ordoñez Vázquez Luisa, (2015), Hipertensión arterial pulmonar, Volumen 10, Número 1. p. 18-30.
9. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. Am J Respir Crit Care Med. Am Thoracic Soc; 2012;186(8):790–6.
10. Quincoces Ballaz Aitor, Ibáñez Oribe Mikel, (2013), Aspectos epidemiológicos de la hipertensión pulmonar tromboembólica. 45 (Supt 6); 2 – 5.
11. Rich JD, Rich S. Clinical diagnosis of Pulmonary Hypertension. Circulation. 2014; 130: 1820-30.
12. Ismail K, Roberts K, Manning P. OSA and pulmonary hypertension: Time for a new look. Chest. 2015; 147: 847-61.
13. Rubin JL. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 126: 7S-10S.
14. Humberto García-Aguilar Alejandro Flores-Arizmendi Sandra Antúnez-Sánchez Antonio Salgado-Sandoval, (2015). Hipertensión arterial pulmonar. Rev Esp Méd Quir; 20:302-311
15. Zagolin B Mónica, Llancaqueo V Marcelo, (2015), pulmonary hypertension: importance of early diagnosis and specific treatment, Volume 26, Issue 3, Pages 344-356

16. Sánchez Román Julio, Castillo Palma María Jesús, García Hernández Francisco José & González León Rocío, Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar, ¿Cómo se trata la hipertensión pulmonar?, p 121 – 141, consultada el 2 febrero 2019, disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/protocolo-hipertension-pulmonar.pdf>
17. Lugo Zamudio Gustavo E, Sepúlveda Aldana Desiré, García Mayer Luis F, (2013), Hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerodermia en mestizos mexicanos, *Rev Hosp Jua Mex* 2013; 80(4): 231-234.
18. Dra. Mariana E. Cazalas, (2019), Pulmonary hypertension in children and adolescents. a challenge, *Neumol Pediatr* 2019; 14 (3): 145 – 153.
19. Dr, Gómez Sánchez Miguel A. (2013), Diferentes fenotipos de hipertensión pulmonar en la esclerodermia, ISSN: 1697-6185.
20. Simonnean Gerald M. D., Gatzoulis Miguel A.,(2013), Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 62, No. 25, Suppl D, by the American College of Cardiology Foundation ISSN 0735-1097.
21. World Health Organization. Shistosmiasis Fact sheet 115. Updated March 2013
22. Hoette Susana, Figueiredo Claudia, Días Bruno, (2015), Pulmonary artery enlargement in schistosomiasis associated pulmonary arterial hypertension, <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0115-y>,
23. Escribano Subias Pilar, Suberviola Verónica, (2010), Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Pulmonary Hypertension Fact Sheet Accessed 1/13/2015.
25. Nazzareno Galiè, Marc Humbert.(2016). Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, Artículo especial / *Rev Esp Cardiol.* 69(2):177. e1-e62.
26. Pugh Meredith E., Wang Li, (2014), Causes of Pulmonary Hypertension in the Elderly, 146(1): 159–166. doi: 10.1378/chest.13-1900
27. Cáneva Ovaldo Jorge, (2010), Hipertensión pulmonar pp 14 – 20
28. Pesto Senad, Begic Zijo, (2016), Pulmonary Hypertension – New Trends of Diagnostic and Therapy, 70(4): 303–307.
29. Maron Radley A., Galiè Nazzareno, (2016), Pulmonary Arterial Hypertension Diagnosis, Treatment, and Clinical Management in the Contemporary Era, 1(9): 1056–1065.
30. Dr. Barberá J.A., Dr. Román A., Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, consultado el 20 de mayo de 2019, <https://www.sogapar.info/wp-content/uploads/2016/12/7-Normativa-SEPAR-hipertension-pulmonar.pdf?fbclid=IwAR20AdsyyUAKB7gjxXzfTyCFVbL1XpqThdYuBLECQTWjFv9-uagwPLDCT0s>.

31. Colombian Pulmonary Hypertension Foundation. Tratamientos para Hipertension Pulmonar, consultada el 20 de Mayo de 2019, referencia: http://www.hipertension-pulmonar.org/pacientes/fchp_tratamientos.html
32. Arberas Egurbide María V., Sociedad Española de Medicina Interna, Protocolos Hipertension pulmonar (2011), ISBN: 978-84-7592-725-1
33. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;179:835-42.
34. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society. *Eur Heart J.* 2016;34:1219-63.
35. Kroeka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Weisner RH, Krohm RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary related mortality in patients with portopulmonary hipertensión undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2015;6:443-50.
36. Zagolin B. Mónica, (2015), pulmonary hypertension: importance of early diagnosis and specific treatment, doi: 10.1016/j.rmcl.2015.06.009.
37. Galié Nazzareno, Palazzini Massimiliana, (2010), Estrategias terapéuticas actuales en la hipertensión arterial pulmonar, *Rev Esp Cardiol.* 63:708-24 - Vol. 63 Núm.06 DOI: 10.1016/S0300-8932(10)70163-9.
38. Lagioia, Alberto, Atamañuk, Nicolás, & Bortman, Guillermo. (2007). Tratamiento intervencionista de la hipertensión pulmonar. *Insuficiencia cardíaca*, 2(3), 137-140. Recuperado en 11 de febrero de 2019, de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622007000300010&lng=es&tlng=en.
39. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2015; 46: 903-75.
40. Atila Altug, Yilmaz Bilal, (2015), Determination of Bosentan in Pharmaceutical Preparations by Linear Sweep, Square Wave and Differential Pulse Voltammetry Methods, 14(2): 443–451.
41. Tomás Pulido, Igor Adzerikho, Richard N. Channick, Marion Delcroix, Nazzareno Galiè, Hossein-Ardeschir Ghofrani, Pavel Jansa, Zhi-Cheng Jing, Franck-Olivier Le Brun, Sanjay Mehta, Camilla M. Mittelholzer, Loïc Perchenet, (2013), Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension, 369:809-818
DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.

42. Iglarz M , Binkert C , Morrison K , Fischli W , Gattfield J , Treiber A , Weller T , Bolli MH , de Boss C , Buchmann S , Capeleto B , Hess P , Qiu C , Clozel M, (2008), Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist, Dec;327(3):736-45. doi: 10.1124/jpet.108.142976.
43. Curbelo Pablo, Meerovich Enrique, (2008), Sildenafil en hipertensión arterial pulmonar, Rev Am Med Resp 8:141 – 144
44. Otero González Isabel, Hipertensión pulmonar: eficacia clínica del sildenafil en clases funcionales II-III
45. McLaughlin VV, Sanjiv J, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2015; 65: 1976-97.
46. González Otero Isabel, Aparicio Blanco Marina, Alonso Souto Ana, (2005), Hipertensión pulmonar: eficacia clínica del sildenafil en clases funcionales II-III, Vol. 43. Núm. 5. páginas 245-296
47. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al, Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension, New Engl J Med, 353 (2005), pp. 2148-57
48. Raposo-Sonnenfeld Inés, I Otero-GonzálezIsabe , -Aparicio Marina Blanco, - Barba Ángela Ferrer, -López Constancio Medrano, (2010). Tratamiento con sildenafil y/o bosentán en niños y jóvenes con hipertensión arterial pulmonar idiopática y síndrome de Eisenmenge, 60:366-72 - Vol. 60 Núm.04 DOI: 10.1157/13101640
49. Pulmonary Hypertension Association (PHA) [Asociación de Hipertensión Pulmonar] – USA
50. D. Dunbar Ivy, Steven H. (2013), Pediatric Pulmonary Hypertension, Volume 62, Issue 25, Supplement, Pages D117-D126
51. Pumacayo Cárdenas Susan, Skrabonja Crespo Antonio, (2018), Pulmonary hypertension in children, Rev Colomb Cardiol. 2019;26(4):228—235.
52. Perros F, Dorfmüller P, Montani D, Hammad H, Waelput W, Girerd B et al. Pulmonary lymphoid neogenesis in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185: 311-321.
53. A.J. Peacock, N.F. Murphy, J.J.V. McMurray, L. Caballero, S. Stewart, An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension Eur Resp J, 31 (2007), pp. 104-109.
54. Nazzareno Galiè, Marc Humbert.(2016). Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, Artículo especial / Rev Esp Cardiol. 69(2):177. e1-e62.
55. Benavides Luna Manuel, (2013), Some aspects of the treatment, detection, and costs of focusing on pulmonary arterial hypertension, Revista Colombiana de Neumología Vol 25 N° 3.

56. Sandoval Zarate, Julio, Jerjes-Sanchez, Carlos, Ramirez-Rivera, Alicia, Pulido Zamudio, Tomas, Gutierrez-Fajardo, Pedro, Elizalde Gonzalez, Jose, Seoane Garcia De Leon, Mario, Beltran Gamez, Miguel, Moreno Hoyos Abril, Francisco, Parra Michel, Rodolfo, & Garcia Aguilar, Humberto. (2017). Mexican registry of pulmonary hypertension REMEHIP. *Archivos de cardiología de México*, 87(1), 13-17. <https://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2016.11.006>
57. Escribano-Subias Pilar., Jiménez-López-Guarch Carmen, (2009), Hipertensión pulmonar, *Rev Esp Cardiol Supl.* 2009;09(E):40-47 - Vol. 09 Núm.Supl.E
58. Shuyan Gu, Huimei Hu, Hengjin Dong, (2016), Systematic Review of the Economic Burden of Pulmonary Arterial Hypertension, *Volume 34, Issue 6*, pp 533–550
59. Mirko Sikirica, Serban R Iorga, Tim Bancroft, and Jesse Potash, (2014), The economic burden of pulmonary arterial hypertension (PAH) in the US on payers and patients, 14: 676.
60. Burger Charles D, Ghandour Mohamedanwar, (2017), Early intervention in the management of pulmonary arterial hypertension: clinical and economic outcomes, *Volume 9 Pages 731—739*.
61. A. Pablo, M. Miranda, C. Roberto, (2018), Epidemiology of pulmonary hypertension in Colombia, *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 34 (3): 607-624.
62. Quezada Loaiza Carlos, Velázquez Martín María T., (2017), Trends in Pulmonary Hypertension Over a Period of 30 Years: Experience From a Single Referral Centre, *vol 70. Núm. 11. Pp 915 - 923*.
63. Bedan Martin, Grimm Daniela, (2018), A Focus on Macitentan in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, Volume 123, Issue 2.
64. García Martínez E, Ibarra de la Rosa I., (2003), Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, *An Pediatr (Barc)*;59(1):110-3.
65. Montani David, García Gilles, (2013), Pulmonary arterial hypertension, *Vol.8*, doi: 10.1186/1750-1172-8-97.
66. Galiè N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al, Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger"s syndrome. *Drugs*, 68 (2008), pp. 1049-66.
67. Comisión interinstitucional del cuadro básico y catálogo de insumos del sector salud, edición 2016.

ANEXOS

Tabla 1: Costos de medicamentos específicos para tratar HAP a precio sector público

PRECIO DE CADA MEDICAMENTO POR CAJA	
Sildenafil 20 mg	\$ 2,147.70
Sildenafil 50 mg	\$ 4.95
Bosentan 62 mg	\$ 32,450.00
Bosentan 125 mg	\$ 28,250.00
Macitentan	\$ 32,652.14
Iloprost	\$ 7,353.89

Costos obtenidos con apoyo del Sistema Integral de abasto de Medicamentos (SIAM)

Tabla 2: Costos de consultas en otras especializaciones necesarias, servicio de hospitalización, urgencias, etc., que lleguen a requerir los pacientes con HAP.

SERVICIO	COSTO
Hosp. piso	\$7,757
UCIN	\$35,400
Urgencias	\$2,639
Ambulatoria	\$659
Terapia Intensiva Pediátrica	\$12,000
cardiología pediátrica	\$524
Cirugía pediátrica	\$524
Endocrinología	\$524
Epidemiología	\$548
Gastroenterología	\$180
Genética	\$524
Hematología	\$524
Infectología	\$524
Inmunología	\$548
Medicina interna	\$524
Neumología	\$180
Neurología	\$524
Oftalmología	\$759
Otorrinolaringología	\$180
Pediatría	\$180
Psicología	\$523
Rehabilitación	\$180
Reumatología	\$524
Urgencias	\$524
Dermatología	\$524
Nefrología	\$696
Ginecología	\$180
Ortopedia	\$80
Psiquiatría	\$696

Tabulador 2017, Tabulador 2016, Espinoza Isidro 2017

Tabla 3: Costo de medicamentos coadyuvantes que utilizan los pacientes con HAP y durante la hospitalización.

MEDICAMENTO	COSTO PRESENTACIÓN POR PIEZA
Captopril 25mg/30 tabletas	\$2.55
Furosemide 40 mg/20 tabletas	\$4.21
Espironolactona 25 mg envase con 30 tabletas	\$14.92
Omeprazol 40mg/1 envase con 10ml de diluyente	\$31.12
Cloruro de potasio Envase con 50 ampolletas con 10 ml.	\$90.06
Ácido Acetil Salicílico 300mg/20 tabletas	\$26.00
Metamizol 500 mg/ 10 comprimidos	\$3.54
Acenocumarina 4 mg/20 tabletas	\$24.73
Epinefrina solución de 1 mg/Envase con 50 ampolletas	\$236.75
Albumina 50ml	\$1,507.00
Ambroxol 30mg/20 comprimidos	\$3.14
Amoxicilina 500mg/15 capsulas	\$11.79
Bicarbonato de sodio 50 ampolletas de 10 ml	\$215.15
Budesonida 100 microgramos/200 dosis	\$288.91
Buprenorfina 0.2 mg/20 tabletas	\$232.14
Cefalexina 500mg/20 tabletas	\$19.34
Ceftriaxona 1g	\$8.88
Claritromicina 250mg/10 tabletas	\$18.69
Clindamicina 300mg/16 capsulas	\$25.74
Clonixinato de lisina 10 tabletas de 250 mg	\$128.00
Clopidogrel 75mg/28 tabletas	\$36.54
Cloruro de sodio envase con 500 ml	\$7.43
Diclofenaco 100mg/20 tabletas	\$5.12
Digoxina 0.05 mg/ml envase con 60 ml	\$143.60
Dorzolamida 20 mg/ envase con 5ml	\$41.30
Glicofosopeptical Caja con 45 cápsulas de 500 mg	\$1,630.00
Gluconato de Calcio 100 ampolletas con 10ml	\$293.07
Ipratropio 0.25mg/ml envase con 20ml	\$108.78
Levotiroxina 100 microgramos/100 tabletas	\$23.07
Loratadina 10mg/20 tabletas	\$4.13
Meropenem un frasco ampula 1g. Envase con 1 frasco ampula	\$220.00
Metoclopramida 10mg/20 tabletas	\$2.70
Metoprolol 100mg/20 tabletas	\$6.52
Mometasona 50 microgramos	\$428.00
paracetamol 500mg/10 tabletas	\$3.10
Pentoxifilina 400mg/30 tabletas	\$14.22
Propofol 5 ampolletas con 20 ml	\$722.61
Ranitidina 150mg/20 tabletas	\$3.33
Ranitidina Envase con 200 ml.	\$31.53

Costos obtenidos con apoyo del Sistema Integral de abasto de Medicamentos (SIAM)

Tabla 4: Costo de estudios comúnmente solicitados a pacientes para diagnosticar HAP

ESTUDIO	COSTO
Holter	\$1,899
Biometría Hemática	\$353
Química Sanguínea	\$452
Tromboplastina	\$213
Electrolitos Séricos	\$571
Perfil Tiroideo	\$1,195
Perfil de Lípidos	\$1,063
Perfil Torch	\$1,992
PFH	\$1,195
Ácido Úrico	\$87
Hemodinámica	\$12,450
Electrocardiograma	\$292
EGO	\$87
Prueba de Funcionamiento Renal	\$372
Doppler Cardíaco	\$1,899
Rx. Tórax Simple	\$156
Rx. Cráneo	\$1,025
Gamma grama Pulmonar	\$1,612
Prueba de función Respiratoria	\$1,859
Tac Tórax y Mediastino	\$7,969
Resonancia Magnética	\$1,396
Cateterismo Derecho Basal	\$3,041
Perfusión Pulmonar	\$1,384
Uro cultivo	\$86
Velocidad de sedimentación Globular	\$159
USG Renal	\$1,254
Serie Esófago-gastro-duodenal	\$330
Uretrocistografía	\$2,165
Cariotipo	\$2,922
Broncoscopía	\$2,264
Endoscopia	\$5,889
Biopsia	\$635

Tabulador 2017, Espinoza Isidro 2017

Vo. De Asesores

M. en C. Alma Elena Ibarra Cázares
Profesora Asociada "D" Tiempo Completo
Número económico. 32807

Mtro. Eduardo Soei Sarmiento Sánchez
Jefe de farmacia del CMN "20 de Noviembre