

Taller:

Viajando con el experto: la clave para el manejo del paciente con hipertensión arterial pulmonar como EERR



61st NATIONAL CONFERENCE

AMPLIANDO
HORIZONTES

BROADENING HORIZONS

del 4 al 7 de octubre 2016

4-7 October 2016

Gijón

Dra. Olatz Ibarra Barrueta.

Farmacéutica Adjunta OSI Barrualde- Hospital de Galdakao

Dr. Miguel Angel Gómez Sánchez.

Jefe de Servicio de Cardiología Hospital de Talavera.



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE FARMACIA HOSPITALARIA

SPANISH SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACY

Contexto de las Enfermedades Raras

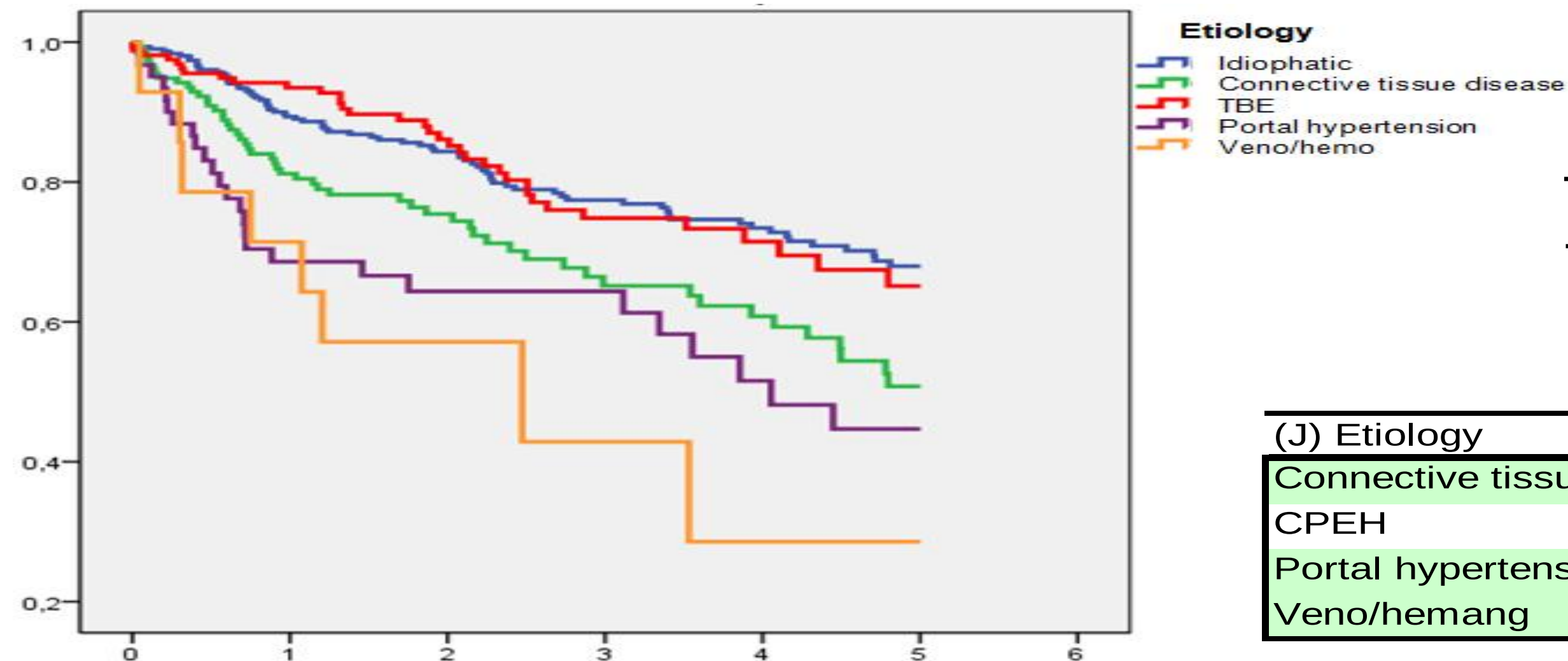
La hipertensión arterial pulmonar

ENFERMEDAD RARA

- A disease is referred to as rare, or « orphan », when it affects less than five persons in 10,000.
- There are about 6,000 – 7,000 known rare diseases
- Rare diseases affect over 20 million persons in Europe
- Rare diseases are serious, chronic, progressive disorders, which often are life-threatening
- About 80% of rare diseases are of genetic origin
- Three out of four rare diseases are pediatric diseases resulting in severe disabilities

Registro Español de HAP (REHAP).

Kaplan-Meier estimates survival five year survival from time of diagnosis in different subtypes of PH



n=715

The low estimate of prevalence for PAH is **16 cases/MAI**

The 1, 3 and 5 year survival in IPAH patients was 89%, 77% and 68 % respectively

(J) Etiology	p value
Connective tissue disease	0,003
CPEH	0,802
Portal hypertension	<0,001
Veno/hemang	0,001

Escribano P et al Eur Resp J 2012

Poblaciones en riesgo de desarrollar HAP

➤ Prevalence of PAH in the general population

- 15–50 cases per million (0.0015–0.0050%)

➤ Prevalence of PAH in at risk populations

- BMPR2 mutation carriers: 20%
- CTD, Systemic sclerosis: 8–13%
- CHD: 4–15%
- Portal hypertension: 0.5–10%
- HIV: 0.5%
- Schistosomiasis: 4,6%

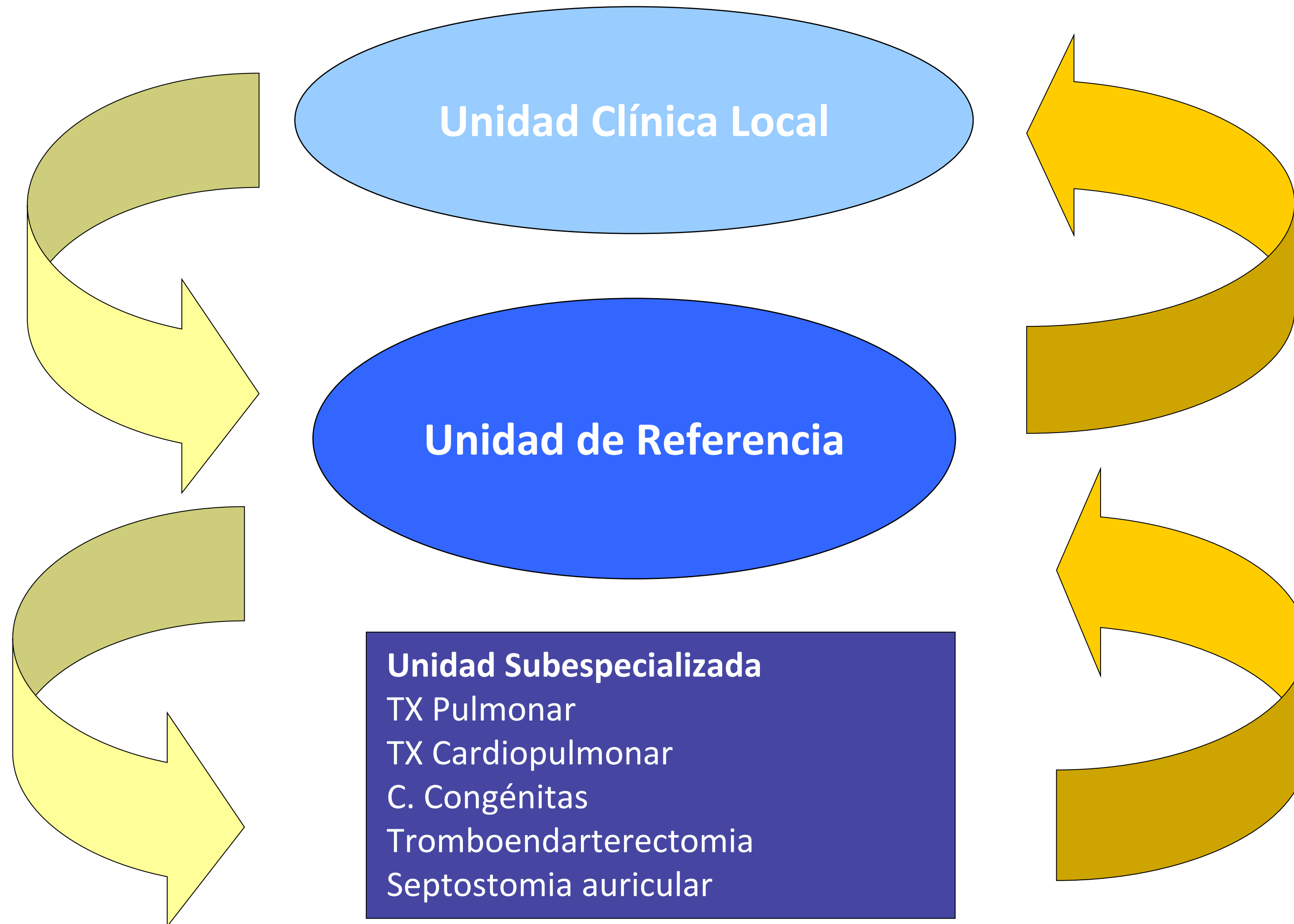
Complejidad progresiva

- Mejoría supervivencia (alta morbilidad)
- Mas causas asociadas de HTP
- Múltiples especialistas
- Tratamiento complejo/combinados
- Seguiientos especiales

Manejo del paciente con HAP

Unidades/Centros de referencia

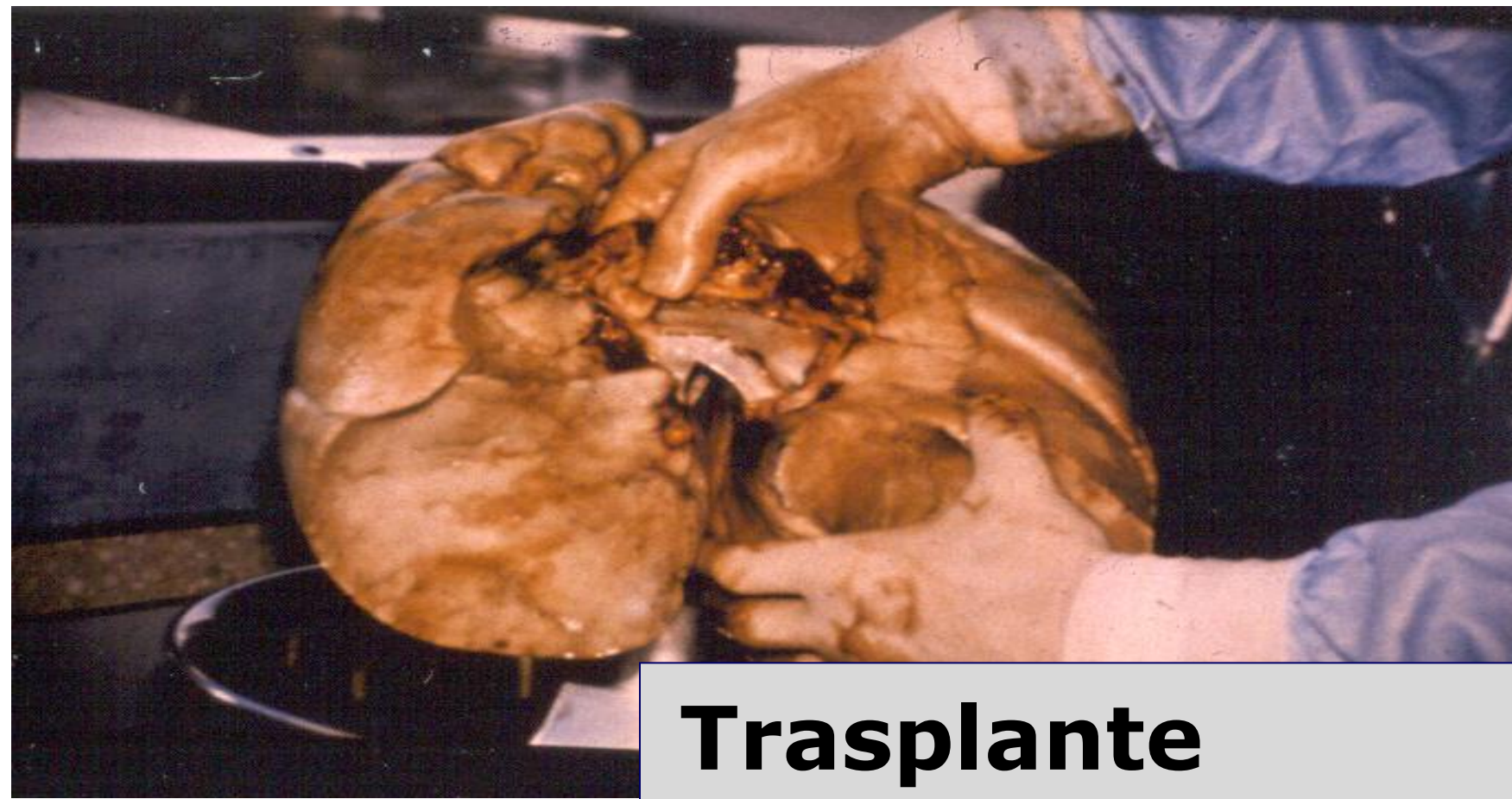
Organización asistencial



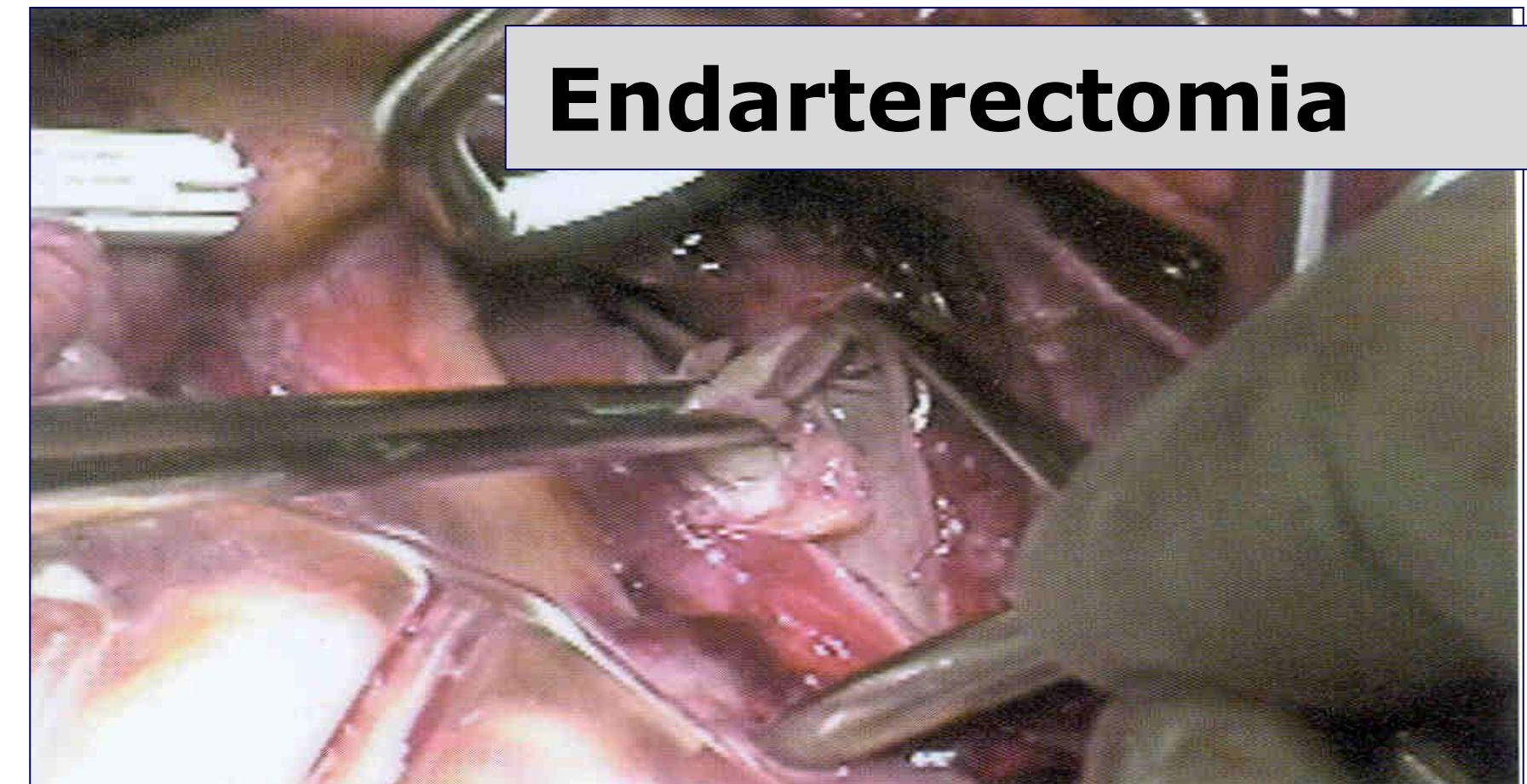
Unidades de referencia

1. Enfermedad poco prevalente
2. HAP e HPTEC enfermedades graves con mortalidad elevada
3. Se requieren técnicas y procedimientos complejos, disponibles sólo en centros específicos (terciarios), que requieren gran especialización
4. Coste del tratamiento muy elevado
5. Acceso a ensayos clínicos multicéntricos

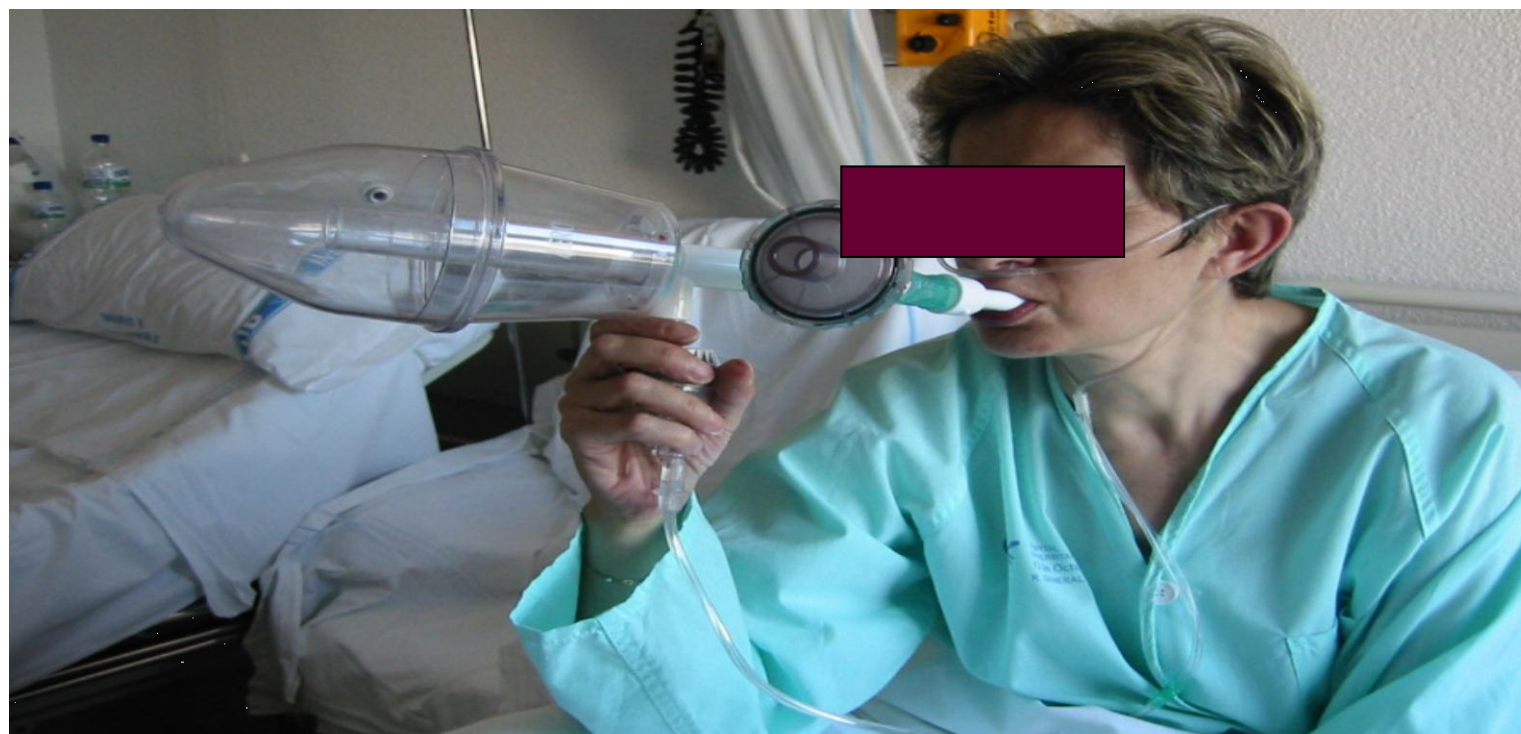
Unidades de referencia en hipertensión pulmonar crónica



Trasplante

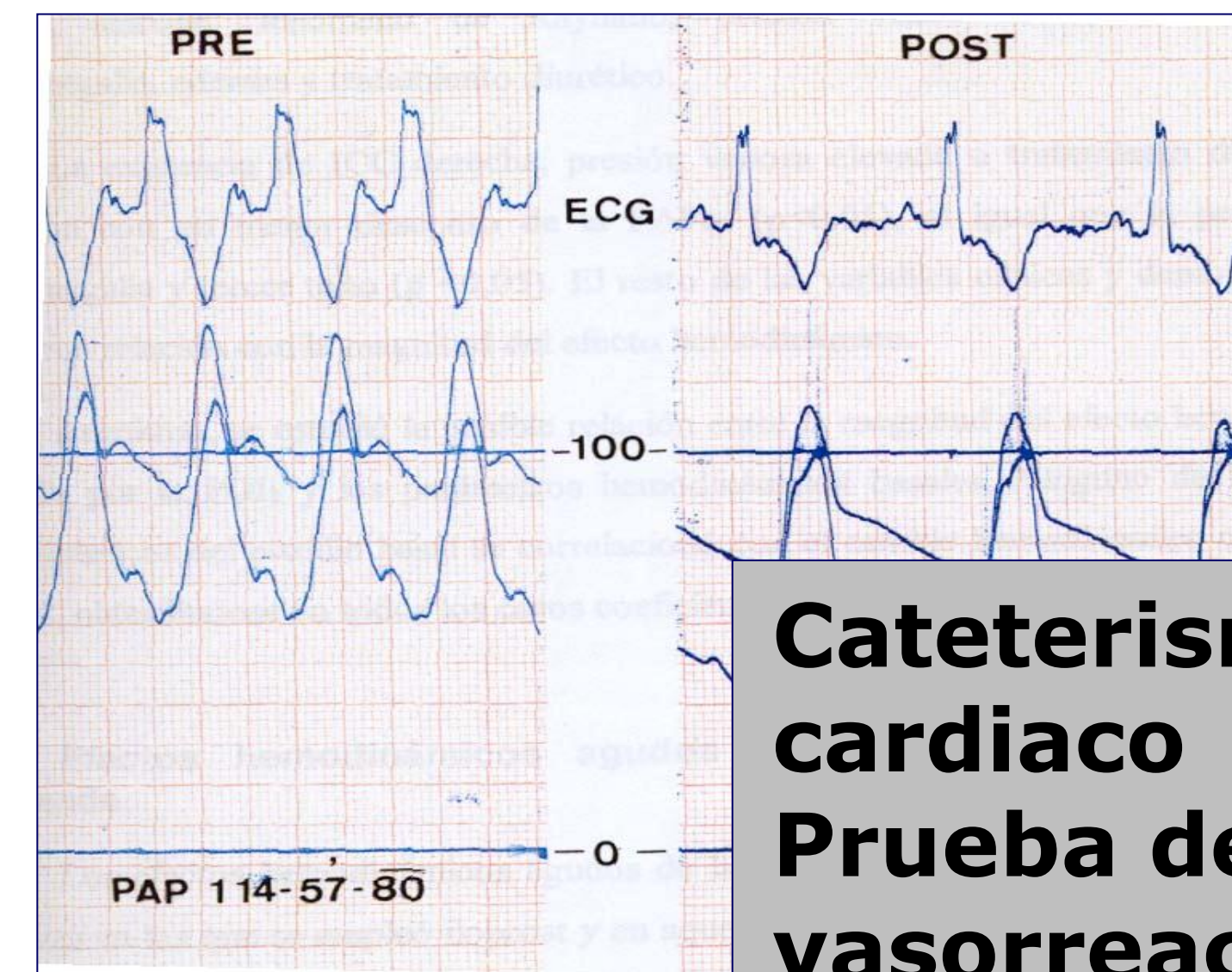


Endarterectomia



Clase funcional avanzada

Dispositivos complejos (administración de fármacos)



**Cateterismo
cardiaco
Prueba de
vasorreactividad**

Endarterectomía Pulmonar en HPTEC

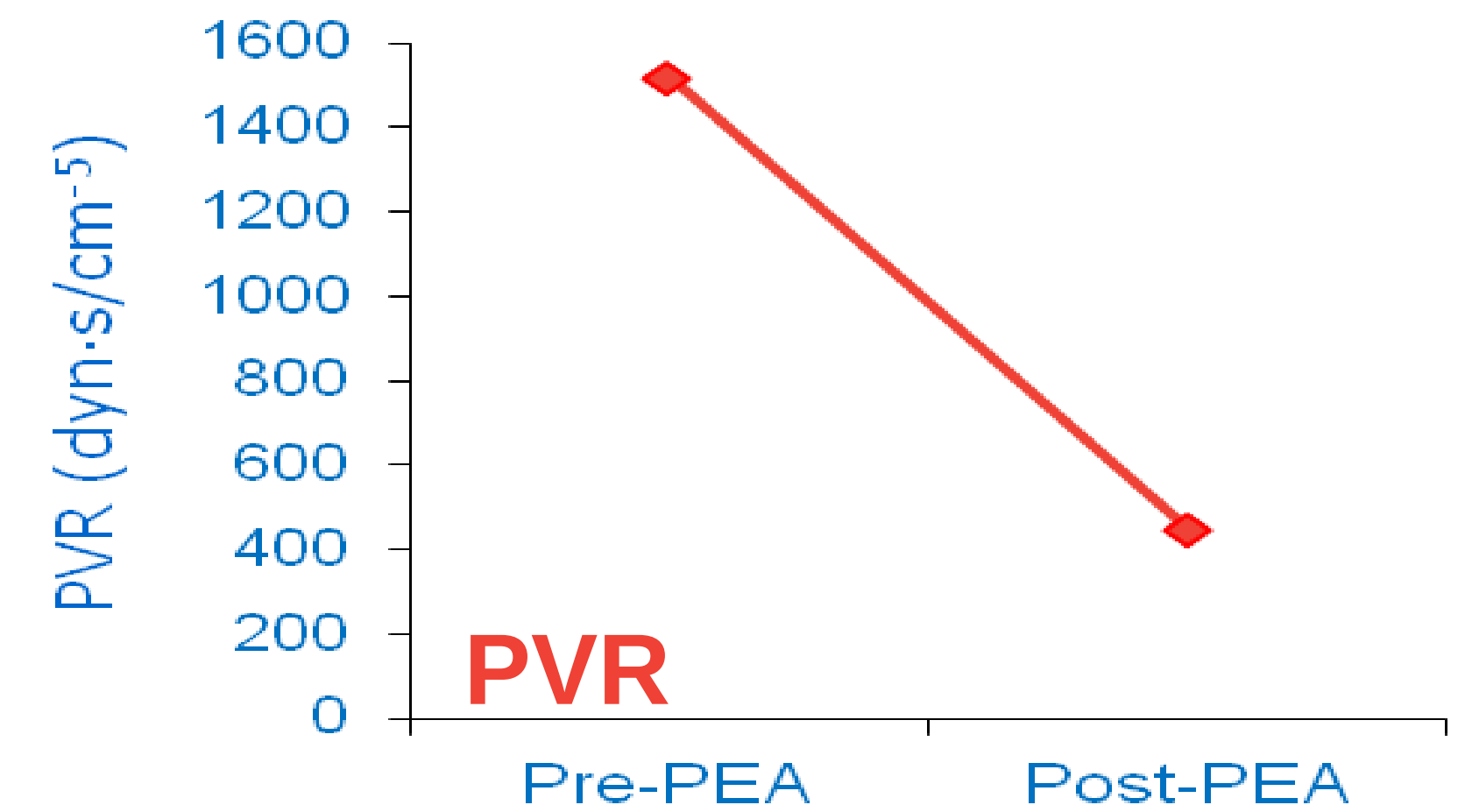
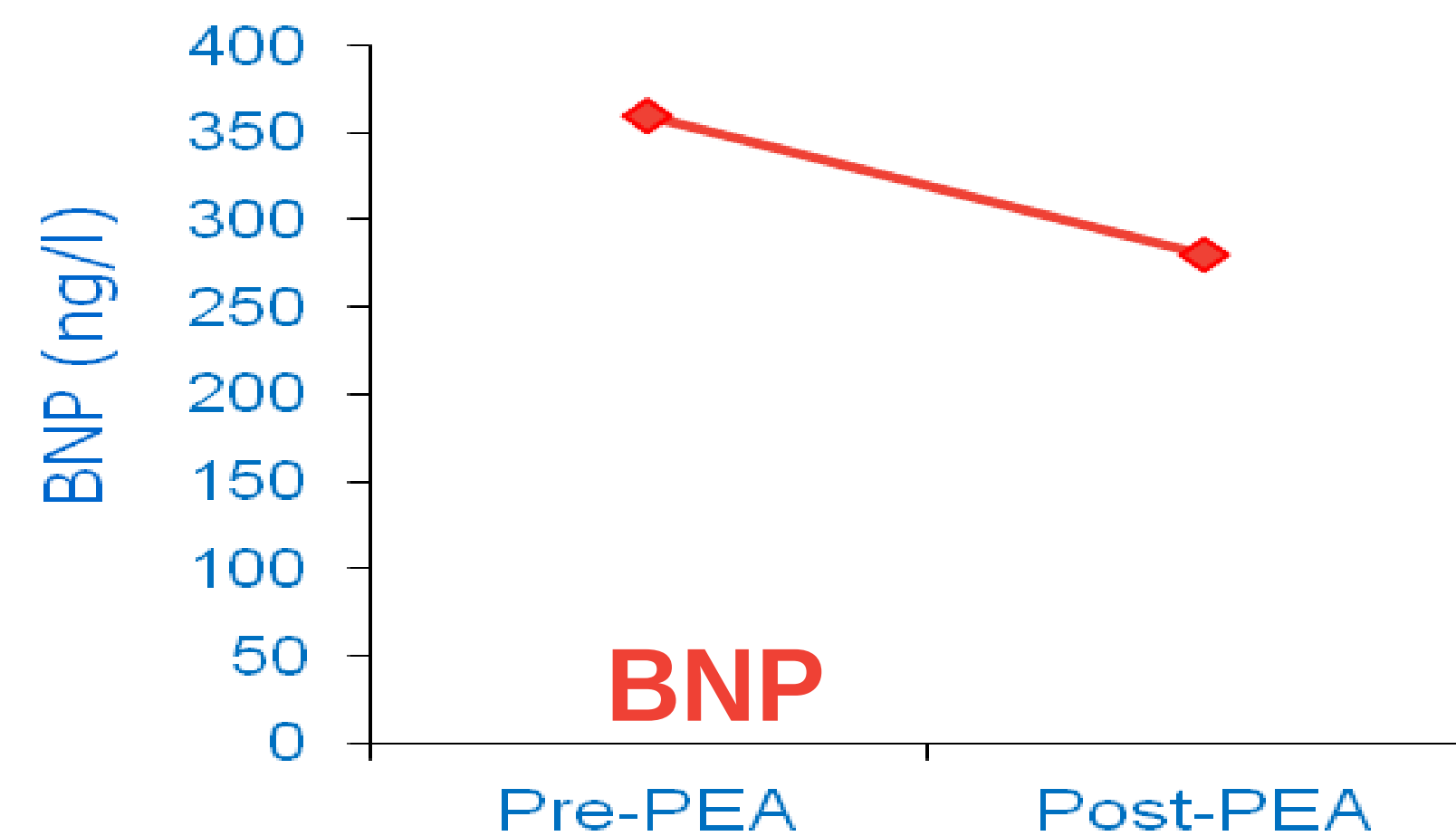
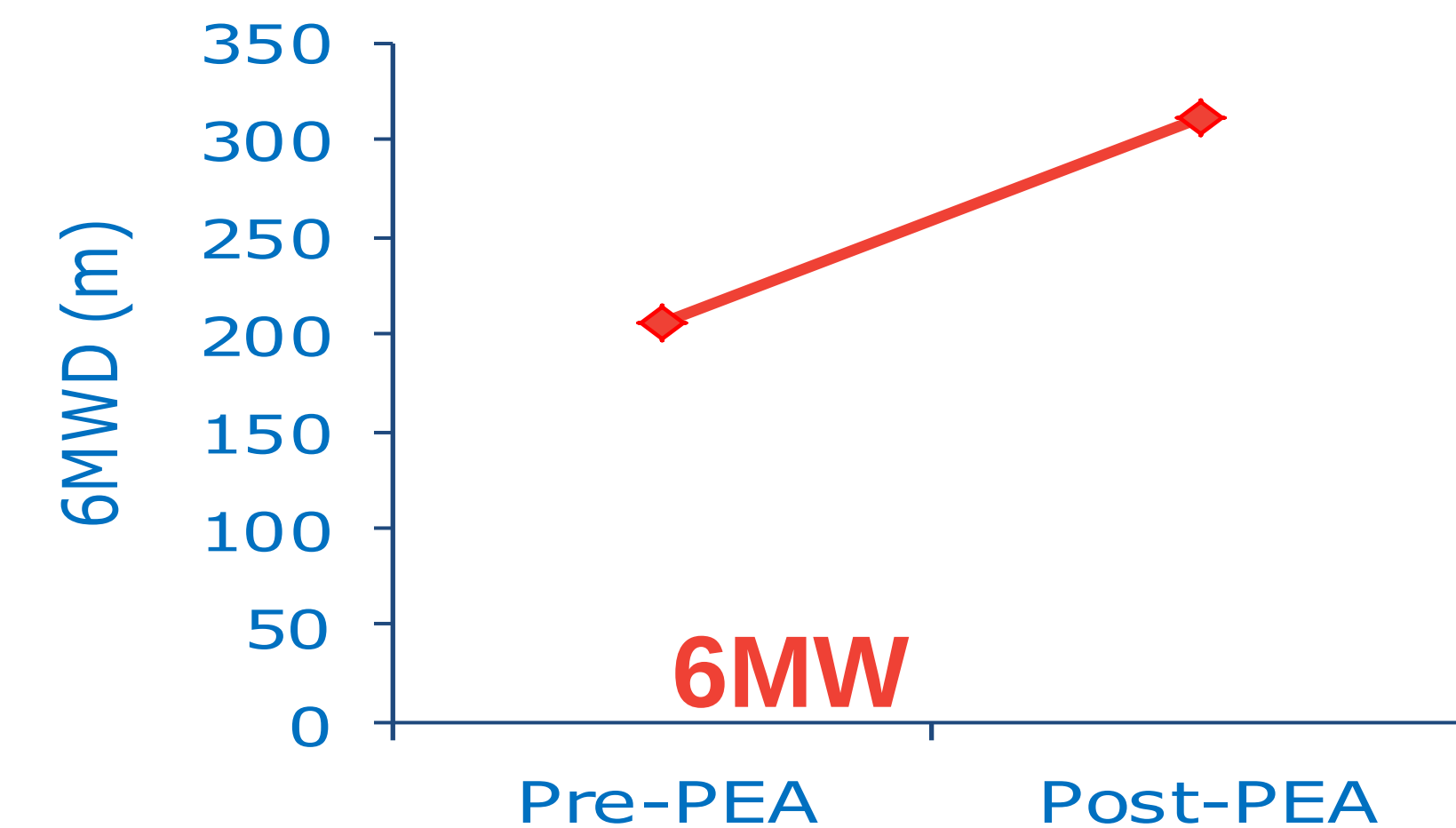


Male , 76 yrs

PAP: 106/53/73 mmHg

CI: 1.89 l/min/m²

PVR: 22 dyn·s/cm⁻⁵



Misión de los centros de los referencia

- ❖ Facilitate the diagnosis and define a strategy for the disease management
- ❖ Develop and circulate protocols for the management of the disease
- ❖ Coordinate research activities, notably in epidemiology
- ❖ Participate in educational and informative actions dedicated to health professionals, patients and their families.
- ❖ Animate and coordinate health and socio-medical networks
- ❖ Become the privileged interface for authorities and patients associations

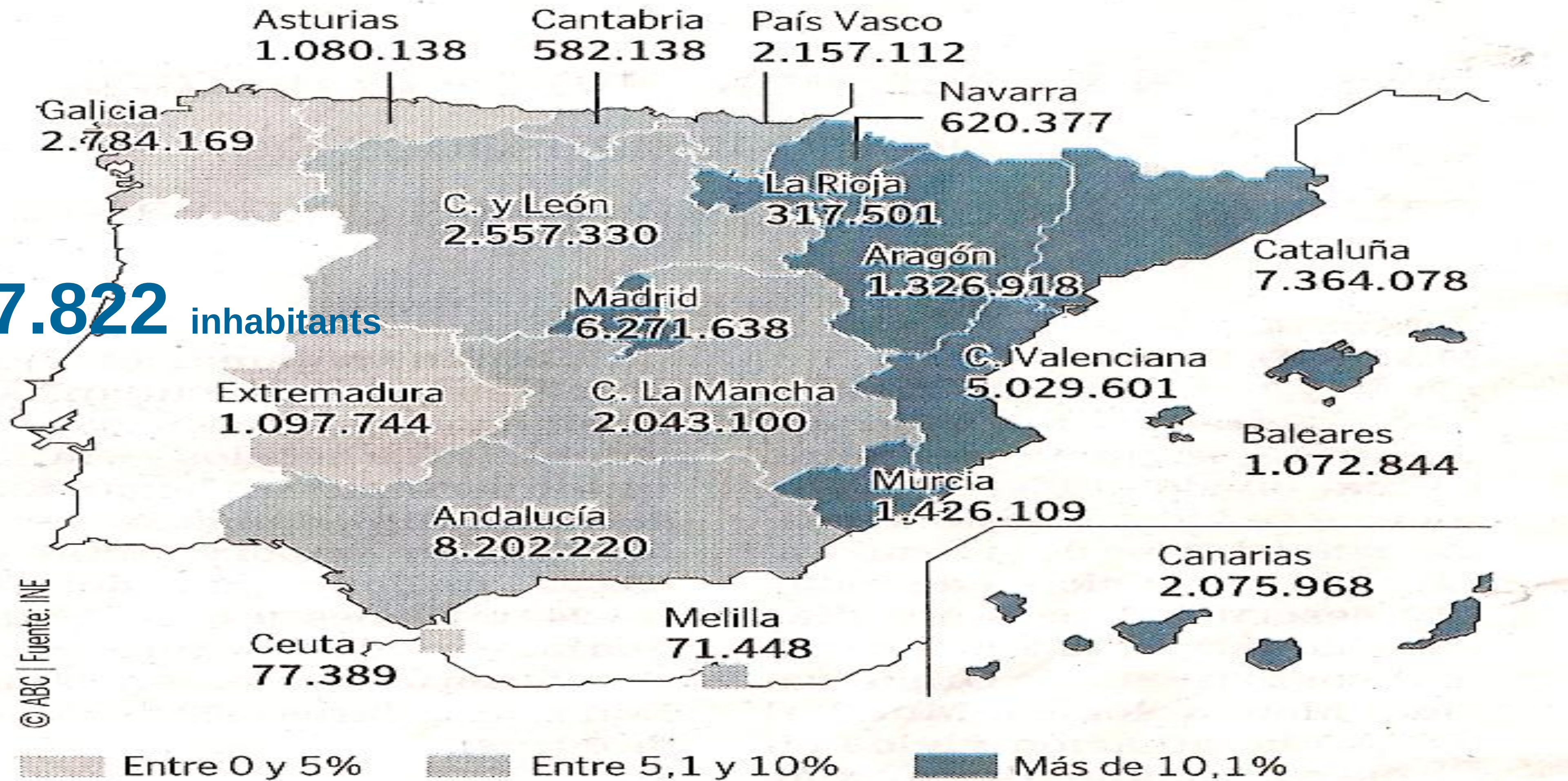
Criterios Centro de Referencia en HP

- Seguimiento de al menos 50 pacientes año (HAP y/o HPTEC)
- Recibir al menos 2 pacientes por mes (HAP y/o HPTEC)
- Auditoria externa y análisis de supervivencia
- Implicación en ensayos clínicos fase II y III
- Formación continuada a profesionales
- Relación adecuada con Asociaciones: Nacional de HP y/o Europea



¿Cuántos centros de referencia necesita España?

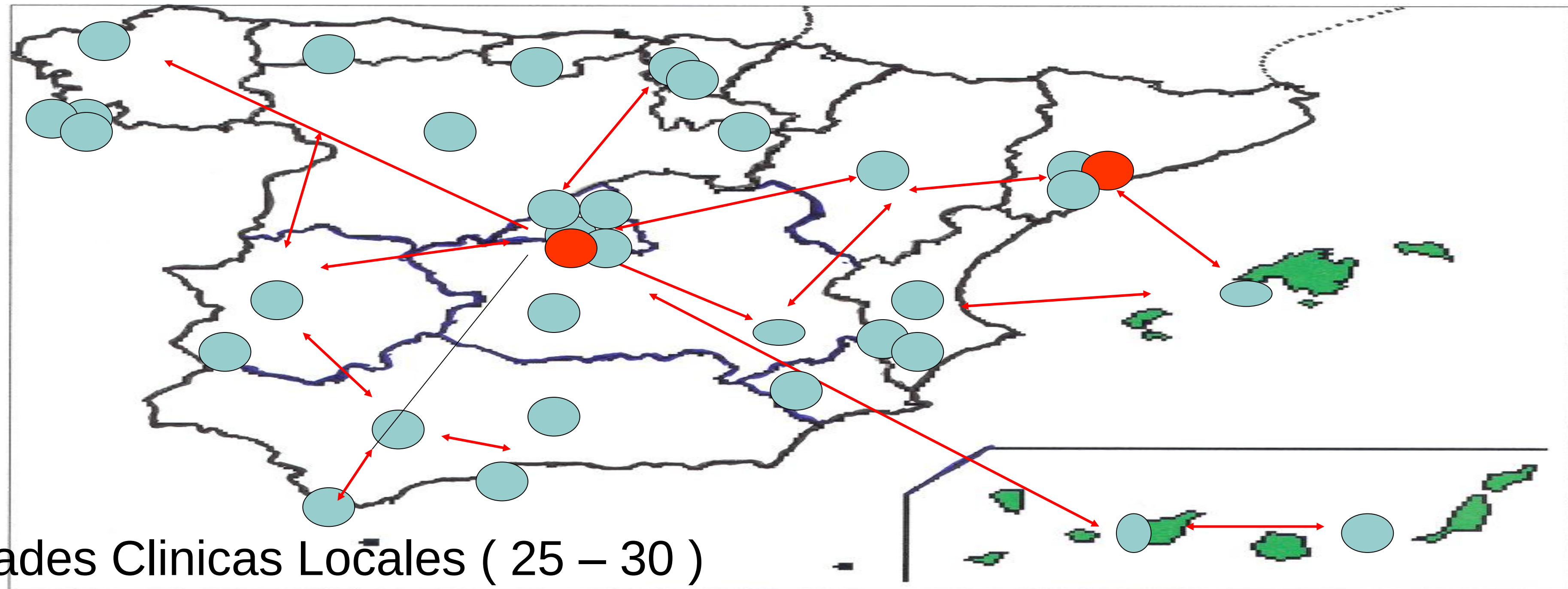
46.157.822 inhabitants



ABC, 30 /12/ 08 (padrón a 1 de Enero de 2008)

Red de Trabajo de Unidades Locales y Centros de Referencia en España

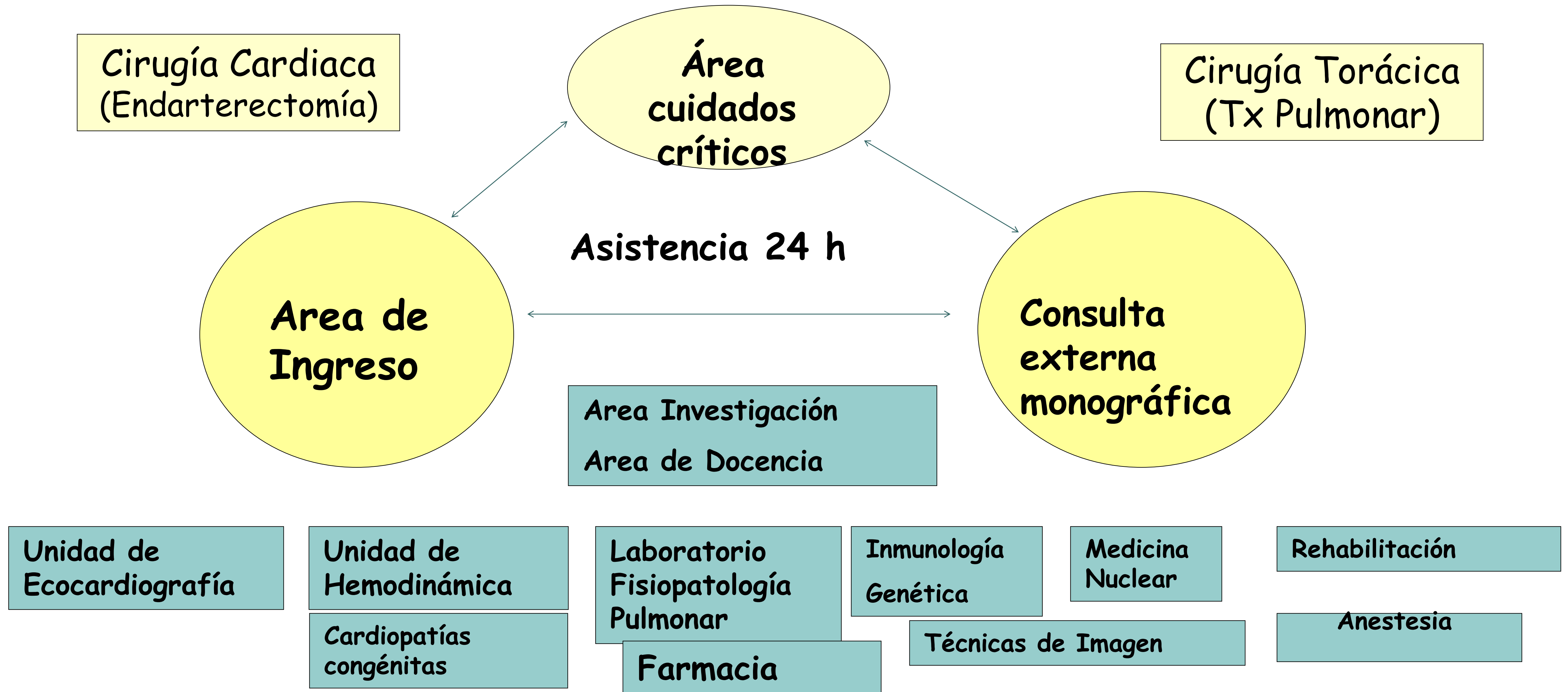
MAPA COMUNIDADES AUTÓNOMAS



● Unidades Clínicas Locales (25 – 30)

● CSUR 2 (Hospital 12 de Octubre Madrid y Hospital Clinic Barcelona)

CENTRO DE REFERENCIA DE HIPERTENSION PULMONAR



Consultores: Reumatología, Medicina Interna, Infecciosas ...

Manejo del paciente con HAP

Guías clínicas

Diagnóstico y tratamiento



2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)

Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

Authors/Task Force Members: Nazzareno Galiè* (ESC Chairperson) (Italy), Marc Humbert*^a (ERS Chairperson) (France), Jean-Luc Vachiery^c (Belgium), Simon Gibbs (UK), Irene Lang (Austria), Adam Torbicki (Poland), Gérald Simonneau^a (France), Andrew Peacock^a (UK), Anton Vonk Noordegraaf^a (The Netherlands), Maurice Beghetti^b (Switzerland), Ardeschir Ghofrani^a (Germany), Miguel Angel Gomez Sanchez (Spain), Georg Hansmann^b (Germany), Walter Klepetko^c (Austria), Patrizio Lancellotti (Belgium), Marco Matucci^d (Italy), Theresa McDonagh (UK), Luc A. Pierard (Belgium), Pedro T. Trindade (Switzerland), Maurizio Zompatori^e (Italy) and Marius Hoeper^a (Germany)

Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar

Documento de Consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC)

DOCUMENTO DE CONSENSO

Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar

Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC)

Joan Albert Barberà^{a*}, Pilar Escribano^{b*}, Pilar Morales^c, Miguel Ángel Gómez^b, Mikel Oribe^d, Ángel Martínez^e, Antonio Román^f, Javier Segovia^g, Francisco Santos^h y María Teresa Subiranaⁱ



Arch Bronconeumol 2008; 44 (2): 87-99
Rev Esp Cardiol 2008; 61 (2)



Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar



Grupo de Trabajo Conjunto para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Respiratory Society* (ERS)

Aprobada por la *Association for European Paediatric and Congenital Cardiology* (AEPC) y la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT)

Autores/Miembros del grupo de trabajo: Nazzareno Galiè* (coordinador de la ESC) (Italia), Marc Humbert^{a,*} (coordinador de la ERS) (Francia), Jean-Luc Vachiery^c (Bélgica), Simon Gibbs (Reino Unido), Irene Lang (Austria), Adam Torbicki (Poland), Gérald Simonneau^a (Francia), Andrew Peacock^a (Reino Unido), Anton Vonk Noordegraaf^a (Países Bajos), Maurice Beghetti^b (Suiza), Ardeschir Ghofrani^a (Alemania), Miguel Ángel Gómez Sánchez (España), Georg Hansmann^b (Alemania), Walter Klepetko^c (Austria), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Marco Matucci^d (Italia), Theresa McDonagh (Reino Unido), Luc A. Pierard (Bélgica), Pedro T. Trindade (Suiza), Maurizio Zompatori^e (Italia) y Marius Hoeper^a (Alemania)

Revisores del documento: Victor Aboyans (coordinador de revisión de GPC) (Francia), Antonio Vaz Carneiro (coordinador de revisión de GPC) (Portugal), Stephan Achenbach (Alemania), Stefan Agewall (Noruega), Yannick Allanore^a (Francia), Riccardo Asteggiano (Italia), Luigi Paolo Badano (Italia), Joan Albert Barberà^a (España), Hélène Bouvaist (Francia), Héctor Bueno (España), Robert A. Byrne (Alemania), Scipione Carerj (Italia), Graça Castro (Portugal), Çetin Erol (Turquía), Volkmar Falk (Alemania), Christian Funck-Brentano (Francia), Matthias Gorenflo^b (Alemania), John Granton^c (Canadá), Bernard Jung (Francia), David G. Kiely (Reino Unido), Paulus Kirchhof (Alemania/Reino Unido), Barbro Kjellstrom (Suecia), Ulf Landmesser (Suiza), John Lekakis (Grecia), Christos Lionis (Grecia), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Stylianos E. Orfanos^a (Grecia), Myung H. Park^a (Estados Unidos), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Marie-Pierre Revel^a (Francia), David Rigau^a (experto en metodología de la ERS) (Suiza), Stephan Rosenkranz (Alemania), Heinz Völler (Alemania) y José Luis Zamorano (España)

^aRepresentante de la *European Respiratory Society*

^bRepresentante de la *Association for European Paediatric and Congenital Cardiology*

^cRepresentante de la *International Society for Heart and Lung Transplantation*

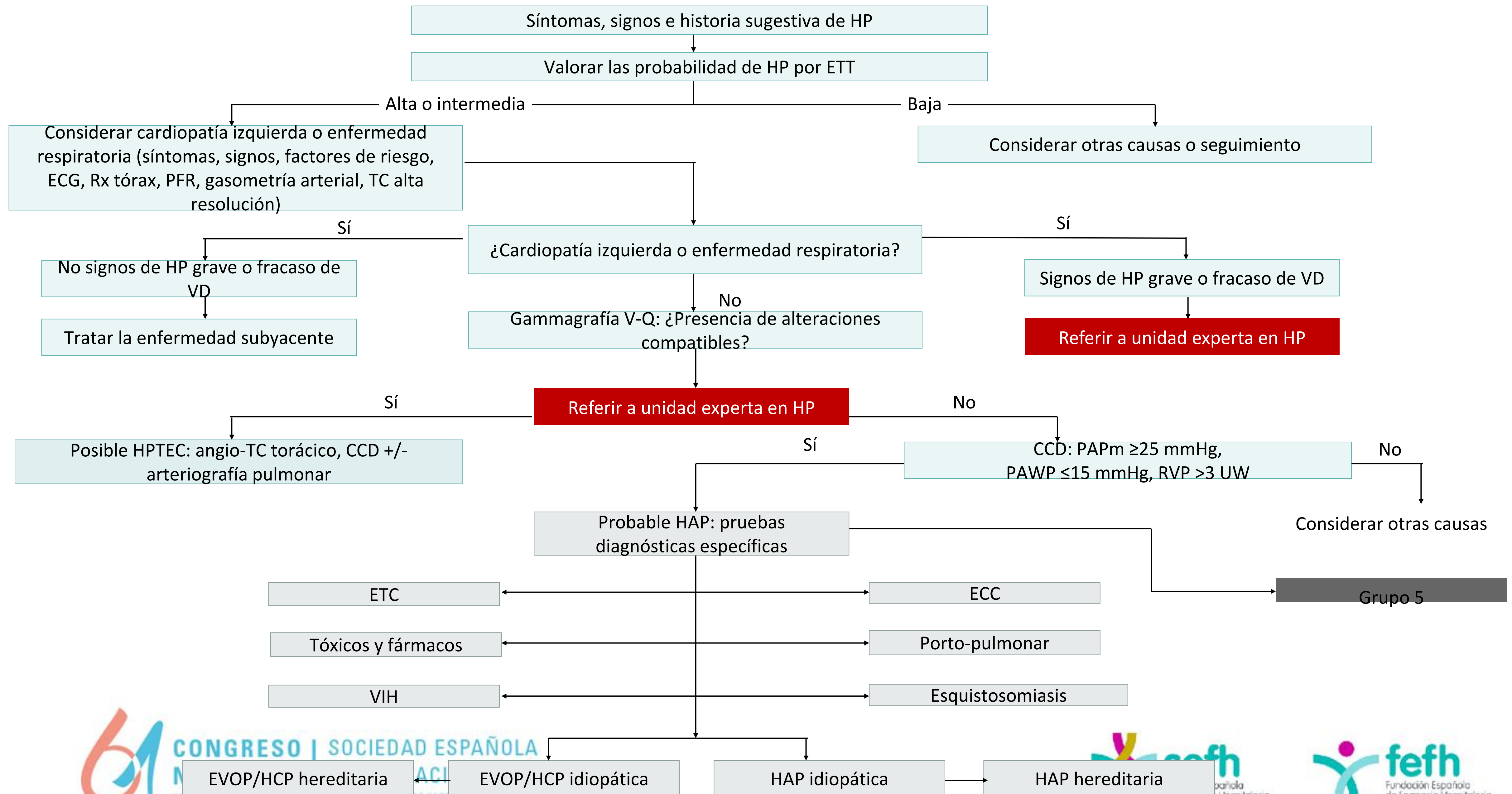
^dRepresentante de la *European League Against Rheumatism*

^eRepresentante de la *European Society of Radiology*

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.032>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:102-8.

Diagnostico de hipertension pulmonar



Tratamiento de la HAP

Paciente sin tratamiento previo

HAP confirmada
un centro especializado

Medidas generales
Tratamientos de apoyo

Prueba vasodilatadora aguda

Vasorreactivo

BCC

Respuesta clínica
inadecuada

No vasorreactivo

Riesgo bajo-intermedio
(CF II-III OMS)

Riesgo alto
(CF IV OMS)

Monoterapia inicial

Combinación inicial oral

Combinación inicial con
APC i.v.

Respuesta clínica inadecuada

Tratamiento combinado
secuencial doble o triple

Respuesta clínica inadecuada

Considerar trasplante pulmonar

*Paciente que ya recibe
tratamiento*

Evaluación del riesgo en HAP

Determinants of prognosis ^a (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/ml	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm ² Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

Recomendaciones en monoterapia para el tto de la HAP (de acuerdo a la clase funcional)

Measure/treatment			Class ^a -Level ^b					
			WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Calcium channel blockers			I	C ^d	I	C ^d	-	-
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan		I	A	I	A	IIb	C
	Bosentan		I	A	I	A	IIb	C
	Macitentan ^e		I	B	I	B	IIb	C
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil		I	A	I	A	IIb	C
	Tadalafil		I	B	I	B	IIb	C
	Vardenafil ^g		IIb	B	IIb	B	IIb	C
Guanylate cyclase stimulators	Riociguat		I	B	I	B	IIb	C
Prostacyclin analogues	Epoprostenol	Intravenous ^e	-	-	I	A	I	A
	Iloprost	Inhaled	-	-	I	B	IIb	C
		Intravenous ^g	-	-	IIa	C	IIb	C
	Treprostinil	Subcutaneous	-	-	I	B	IIb	C
		Inhaled ^g	-	-	I	B	IIb	C
		Intravenous ^f	-	-	IIa	C	IIb	C
		Oral ^g	-	-	IIb	B	-	-
	Beraprost ^g		-	-	IIb	B	-	-
IP receptor agonists	Selexipag (oral) ^g		I	B	I	B	-	-

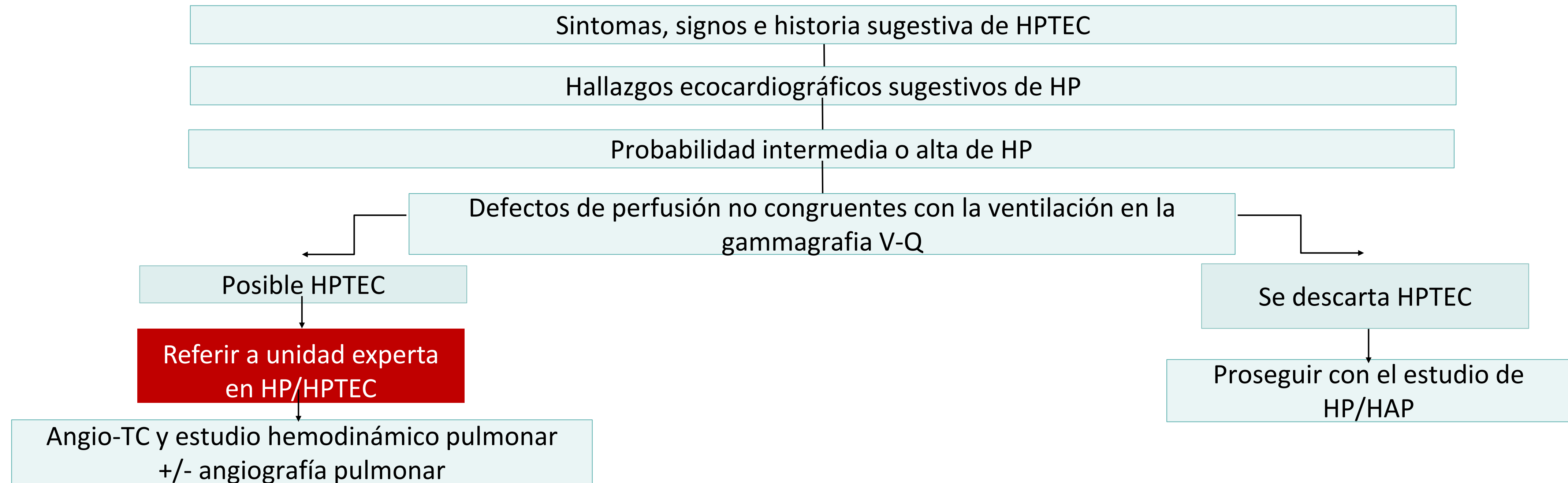
Recomendaciones en tratamiento combinado de inicio para el tto de la HAP (de acuerdo a la clase funcional)

Measure/ treatment	Class ^a -Level ^b					
	WHO-FC I		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Ambrisentan + tadalafil ^d	I	B	I	B	IIb	C
Other ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Bosentan + sildenafil + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C
Bosentan + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C
Other ERA or PDE-5i + s.c. treprostinil			IIb	C	IIb	C
Other ERA or PDE-5i + other i.v. prostacyclin analogues			IIb	C	IIb	C

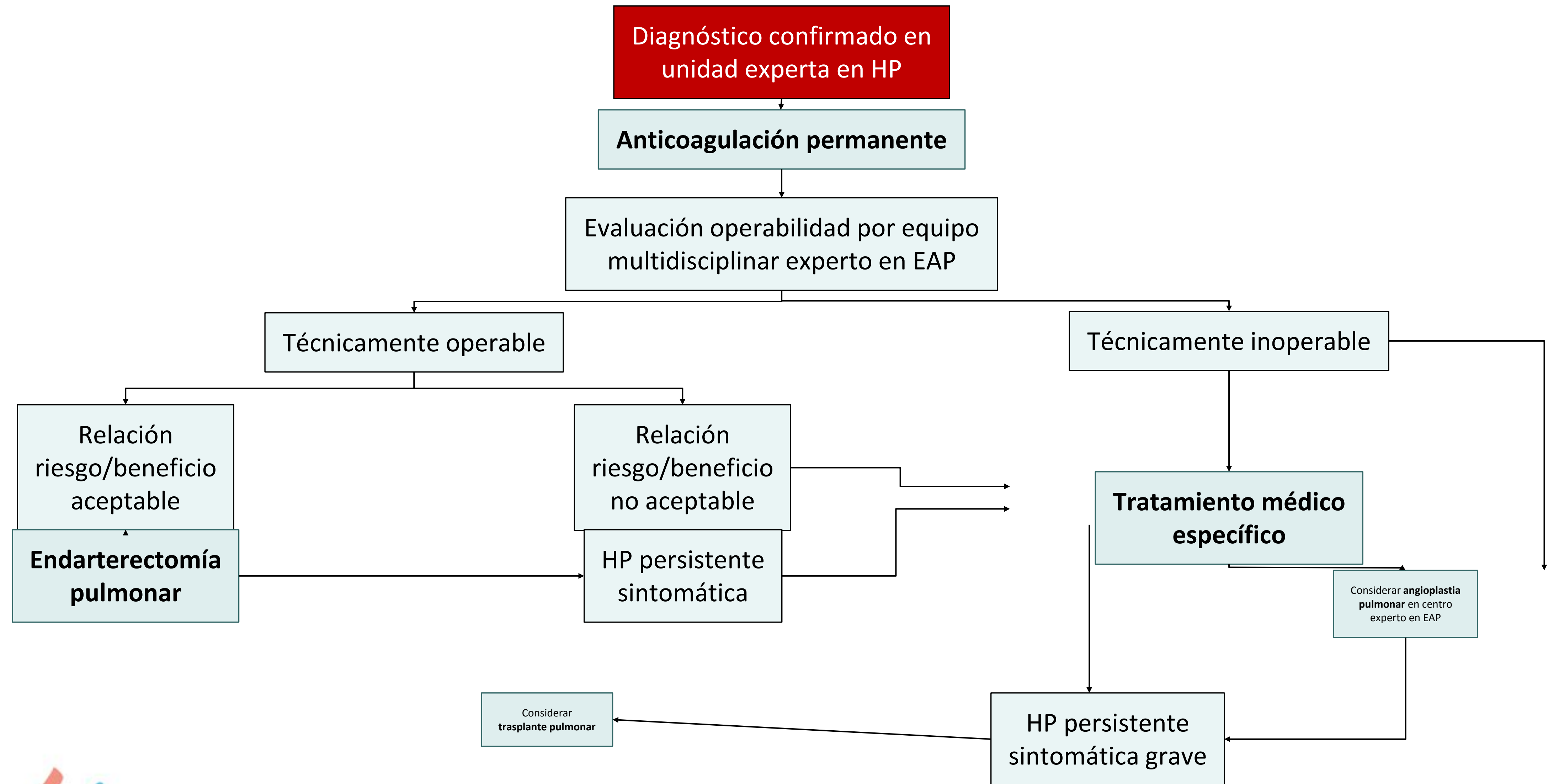
Recomendaciones en tratamiento secuencial de la HAP (de acuerdo a la clase funcional)

Measure/ treatment	Class ^a -Level ^b					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Macitentan added to sildenafil ^d	I	B	I	B	IIa	C
Riociguat added to bosentan	I	B	I	B	IIa	C
Selexipag ^e added to ERA and/or PDE-5i ^d	I	B	I	B	IIa	C
Sildenafil added to epoprostenol	–	–	I	B	IIa	B
Treprostinil inhaled added to sildenafil or bosentan	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Iloprost inhaled added to bosentan	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Tadalafil added to bosentan	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Ambrisentan added to sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Bosentan added to epoprostenol	–	–	IIb	C	IIb	C
Bosentan added to sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Sildenafil added to bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Other double combinations	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Other triple combinations	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Riociguat added to sildenafil or other PDE-5i	III	B	III	B	III	B

Algoritmo diagnóstico en Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica



Tratamiento de la HPTEC



Necesidades del farmacéutico hospitalario asociada al manejo de hipertensión arterial pulmonar

Clasificación clínica de la HP

1. Pulmonary arterial hypertension

2. Pulmonary hypertension due to left heart disease

3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia

4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions

5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms

Hipertensión Arterial Pulmonar

I. Pulmonary arterial hypertension

- I.1 Idiopathic
- I.2 Heritable
 - I.2.1 BMPR2 mutation
 - I.2.2 Other mutations
- I.3 Drugs and toxins induced
- I.4 Associated with:
 - I.4.1 Connective tissue disease
 - I.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection
 - I.4.3 Portal hypertension
 - I.4.4 Congenital heart disease (Table 6)
 - I.4.5 Schistosomiasis

I'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis

- I'.1 Idiopathic
- I'.2 Heritable
 - I'.2.1 EIF2AK4 mutation
 - I'.2.2 Other mutations
- I'.3 Drugs, toxins and radiation induced
- I'.4 Associated with:
 - I'.4.1 Connective tissue disease
 - I'.4.2 HIV infection

I''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn

Caso práctico

Caso Práctico

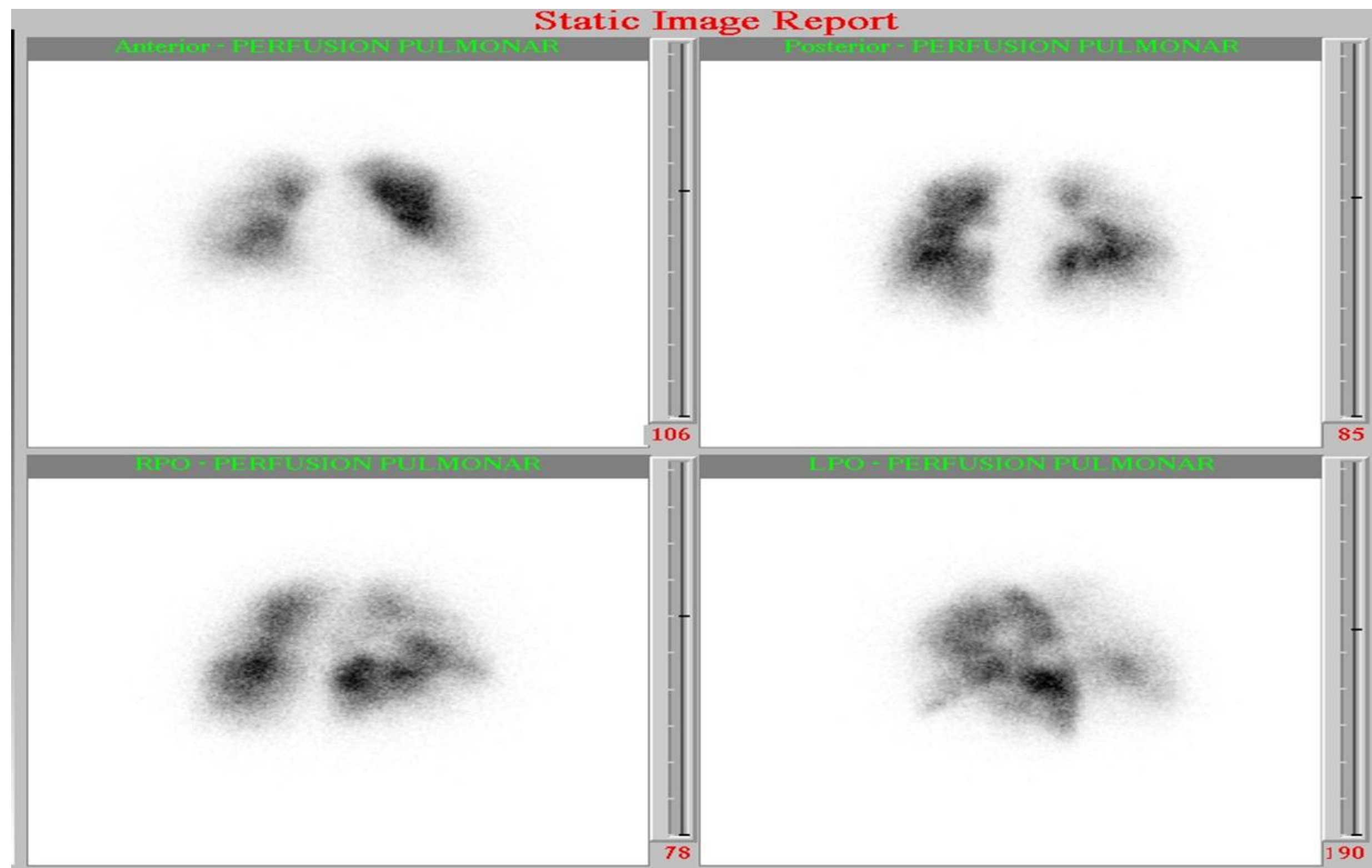
- Mujer de 51 años, ex fumadora
- Disnea progresiva de un años de evolución y síncope
- ECO2D sugiere HP y dilatación VD
- Pruebas de función respiratoria normal
- AngioTAC pulmonar “normal”
- El cateterismo muestra PAP media de 74 mmHg, PCP 8 mmHg y GC 4lpm
- Se diagnostica de HAP idiopática y se inicia anticoagulación oral y oxigenoterapia
- Se remite a Unidad de HP de Referencia

Pregunta

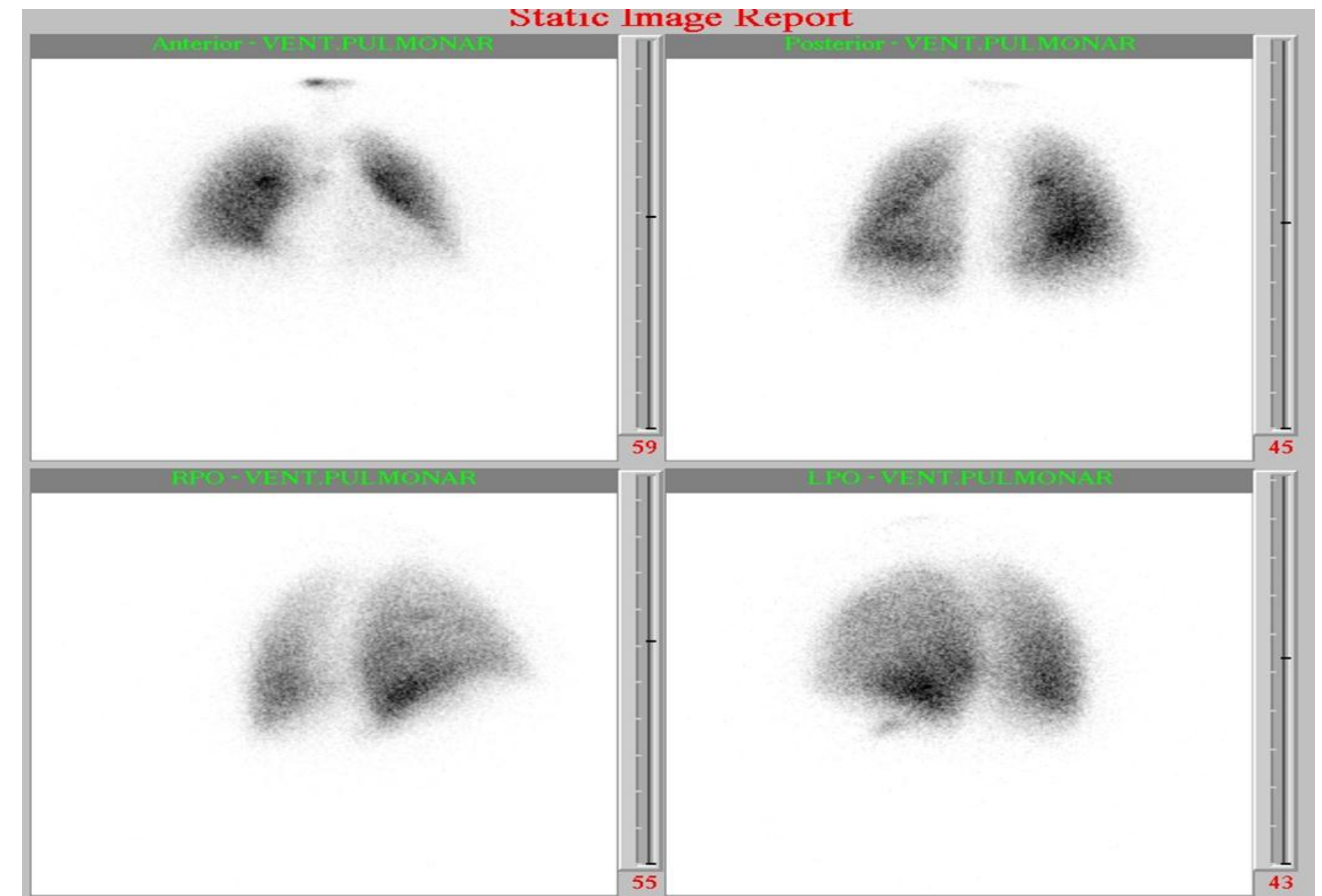
1. Se trata de HAP idiopática y debo iniciar epoprostenol IV por clase funcional III-IV
2. Sugiere mas una HAP con cortocircuito izda- derecha y debo proseguir estudio
3. Seria recomendable un estudio gammagráfico de ventilación – perfusión
4. Es una EPOC avanzada y debo confirmar diagnostico

Ventilación / Perfusión Scan

Múltiples defectos de perfusión con ventilación normal.



Perfusión



Ventilación

AngioTAC



No trombos en arterias pulmonares principales

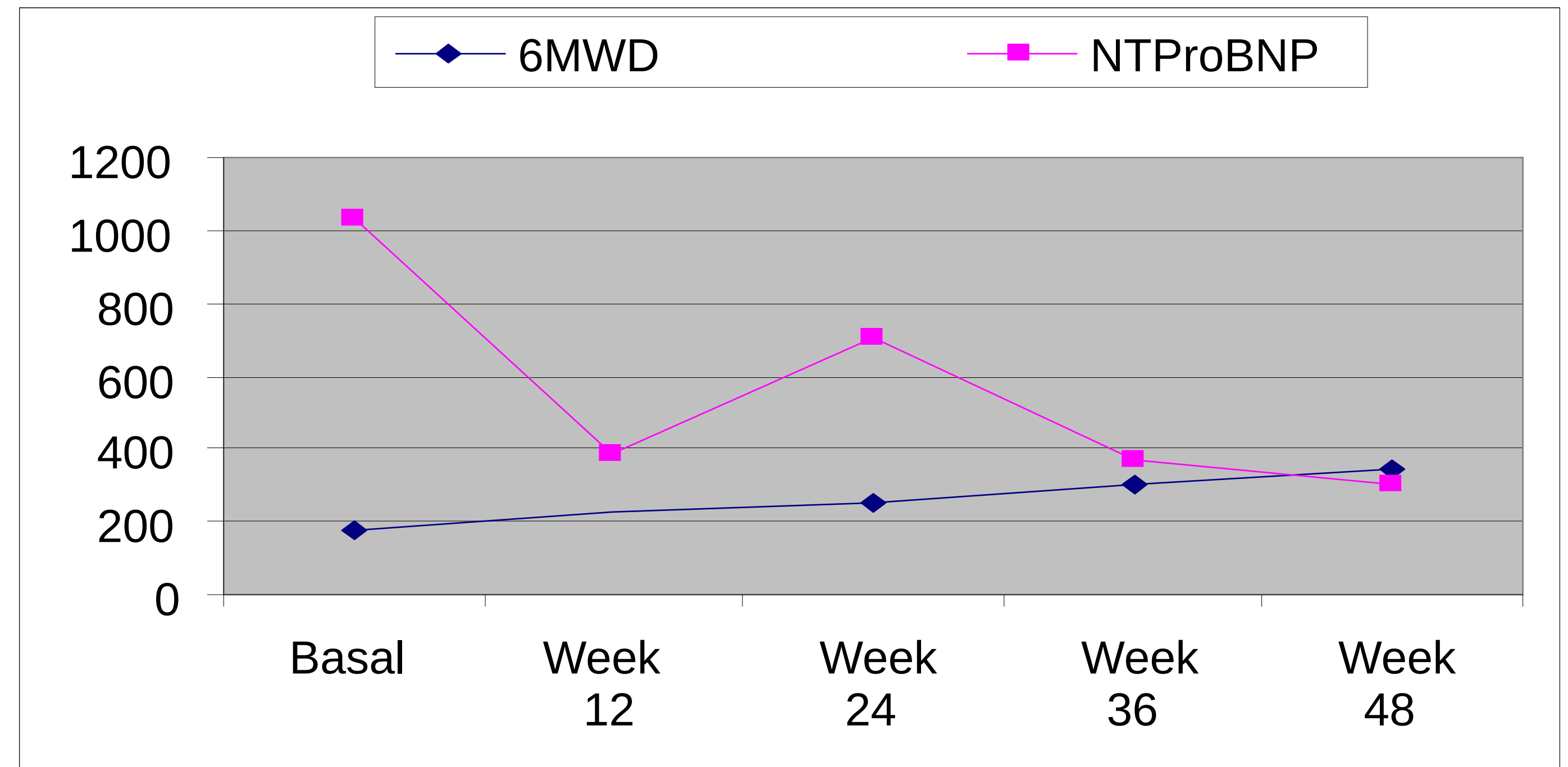
Afectacion segmentaria distal en ambos pulmones

- Se confirman los hallazgos con arteriografía pulmonar
- Diagnostico claro de HPTEC y se comienza tratamiento especifico
- El equipo disciplinar excluye del tratamiento quirúrgico por lesiones muy distales no accesibles
- Se comienza tratamiento con riociguat hasta alcanzar 2.5 mg/8h
- Anticoagulación de por vida

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda riociguat para pacientes sintomáticos clasificados como HPTC persistente/recurrente tras tratamiento quirúrgico o HPTC inoperable por un equipo que incluya al menos a un cirujano experto en EAP	I	B	441

Ultima visita

- Clase funcional II-III OMS
- Desaparecen síncope.
- P6MC: recorre 345 m (basal 180 mts)



Resumen global

- Importancia de la gammagrafía pulmonar en el diagnóstico de HPTEC
(*Diagnostico inadecuado de HAPi*)
- Manejo en Unidad de Referencia
- Tolerancia perfecta a la titulación de dosis plenas de riociguat en una paciente muy enferma

Viajando con el experto



EERR- la experiencia de Osakidetza en HAP



- Grupo trabajo Vasco- Navarro HAP-
 - Referente neumólogo en cada hospital
 - 10 años
- Junio 2015- **GRUPO DE TRABAJO DE CCF SOBRE MEDICAMENTOS EN ENFERMEDADES RARAS EN OSAKIDETZA**
 - Grupo MULTIDISCIPLINAR: farmacéuticos de hospital, farmacéuticos de la administración, Médicos internistas, Pediatras, médicos especialistas en enf. Metabólicas.
 - Guías para el tratamiento de EERR:
 - Inicio, seguimiento y reglas de parada
 - **Colaboración con expertos en la materia:** DAAT
 - Resultados - Seguimiento
 - **Solicitudes individualizadas**
 - Registro de EERR- a través de la historia clínica

Elaboración de Guías para el tto de EERR



Alone we are rare. Together we are strong!