

Tratamiento por objetivos terapéuticos

PILAR ESCRIBANO SUBIAS, ANGELA FLOX CAMACHO

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define clínicamente como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce a la insuficiencia ventricular derecha y muerte precoz; y hemodinámicamente como una elevación de la presión de arteria pulmonar media >25 mmHg en reposo, presión capilar pulmonar <15 mm Hg y resistencia vascular pulmonar >3 unidades Wood (UW).

En la última década, se han producido importantes avances en el conocimiento de la biopatología de la HAP que ha cambiado la perspectiva de la enfermedad. La disfunción del endotelio vascular induce un predominio del tono vasoconstrictor, de la hipercoagulabilidad y, fundamentalmente, incrementa la proliferación celular, produciendo remodelado vascular con obliteración progresiva de la luz vascular e incremento de la resistencia vascular pulmonar. Los nuevos tratamientos médicos van a actuar sobre el remodelado vascular y la disfunción endotelial fundamentalmente en 3 vías: prostaciclina (prostanoides),

óxido nítrico (inhibidores de la fosfodiestera tipo 5) y endotelina-1 (antagonistas de los receptores de la endotelina). En la tabla 1 se incluyen los principales fármacos empleados en el tratamiento de la HAP.

En 1980, los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos promovieron un registro (NIH registry)¹ sobre HAP idiopática (HAPI) (también llamada primaria) con 194 pacientes seguidos durante 5 años. La media de supervivencia fue de 2,8 años tras el diagnóstico de la enfermedad. Recientemente, en China² se ha realizado un registro de HAPI (hipertensión arterial pulmonar idiopática), los pacientes incluidos no recibían tratamiento con los nuevos fármacos y la supervivencia descrita es superponible a la del registro NIH. En el registro francés³ de HAP realizado en 2002-2003 en que los pacientes recibían los nuevos fármacos la supervivencia descrita en el 1º año fue del 89%. Actualmente, aunque se han producido importantes progresos, todavía no se ha conseguido la curación de la enfermedad.

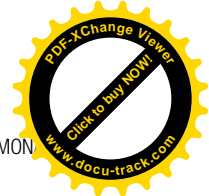
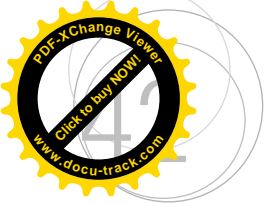


Tabla 1: Principales fármacos utilizados en la hipertensión arterial pulmonar

En iloprost/Treprostinil, las dosis que figuran son para la administración inhalada y subcutánea por ser las más frecuentes; ERA dual: Antagonistas dual receptores endotelina-1(receptores A yB); ERA selectivo: antagonista receptor endotelina tipo A- *Sitaxsentan requiere ajuste de dosis con anticoagulantes orales.

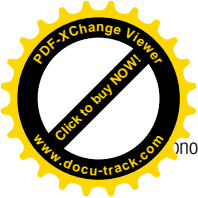
Los análisis de supervivencia de las distintas formas asociadas a la HAP demuestran que la HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo tiene peor pronóstico que la HAPI, mientras que la HAP asociada al VIH tiene un pronóstico similar. La HAP asociada a cardiopatías congénitas tiene mejor pronóstico probablemente por mecanismos fisiopatológicos diferenciados (ventrículo derecho mejor adaptado, velocidad de progresión de la enfermedad...).

En este capítulo vamos a revisar brevemente el impacto de los nuevos tratamientos en la evolución / supervivencia de los pacientes con HAP y los principales factores pronósticos que nos permiten monitorizar la progresión de la enfermedad, con el objetivo de proponer una pauta de seguimiento y una estrategia terapéutica basada en objetivos previamente establecidos.

Ensayos clínicos aleatorizados

CAPACIDAD DE EJERCICIO

El primer ensayo clínico que se realizó fue con Epoprostenol⁴, y aunque era controlado con placebo, no fue doble ciego por motivos éticos (evitar las complicaciones relacionadas con la implantación de una vía central permanente en el grupo placebo). Tuvo una duración de 12 semanas y describió un incremento de 47 m en la distancia recorrida en la prueba de 6 min (PM6M) en el grupo con tratamiento activo respecto al placebo. Aunque no estaba diseñado para analizar diferencias en mortalidad se observó un efecto beneficioso en la supervivencia en los pacientes con epoprostenol. En este estudio, la distancia recorrida en la PM6M se correlacionó con la supervivencia, hallazgo que ha sido descrito posteriormente en múltiples tra-



bajos⁵⁻⁷. Además, las autoridades de las principales agencias reguladoras de los medicamentos europeas y americanas, han aceptado el incremento en la distancia recorrida en la PM6M como objetivo principal, en los ensayos clínicos realizados con nuevos fármacos, diseñados para demostrar su eficacia y conseguir la aprobación oficial para su utilización en el tratamiento de los pacientes con HAP. Los recientes estudios⁶ con prostacilinas y análogos, antagonistas de los receptores de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5 han demostrado un incremento significativo de la distancia recorrida en la PM6M, con un rango de 16 a 76 m, (media de 35.6 m). La importancia de este beneficio en la PM6M no puede ser despreciada dada su relación con la mortalidad. Sin embargo, la distancia final obtenida en todos los ensayos clínicos fue aproximadamente entre 300-400 m tras 3 meses de tratamiento, lo que denota una seria limitación funcional si lo comparamos con la distancia recorrida normal estimada para una persona sana (aproximadamente 600 m en la mujer y 650 m en el hombre de 50 años).

CLASE FUNCIONAL

La estimación de la clase funcional tiene un marcado componente subjetivo y una amplia variabilidad en su determinación, dependiente del médico que la estima, sin embargo es una herramienta clásica⁵ utilizada para evaluar la mejoría o el deterioro de los pacientes con HAP. En "The Bosentan randomized trial of endothelin antagonist therapy "(BREATHE-1) se observó que el 42% de los pacientes mejoraban al menos 1 clase funcional a las 16 semanas de bosentan al igual que el 30% de los que recibían placebo. En "The Sitaxsentan to relived impaired exercise-2" (STRIDE-2) se observó que la diferencia puede ser todavía menor, 13% de los tratados con sitaxsentan y 10% con placebo mejoraron 1 clase funcional al final de 18 semanas. Similares situaciones han sido descritas en otros ensayos clínicos. Aunque estos resultados no son muy

convincentes de forma individualizada, si consideramos todos los ensayos clínicos en monoterapia de forma conjunta, observamos que entre el 7-30% de los pacientes tratados con placebo y el 15-40% de los que reciben tratamiento activo mejoran al menos 1 clase funcional al final de los 3-4 meses.

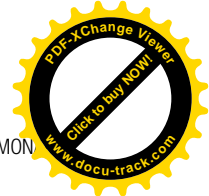
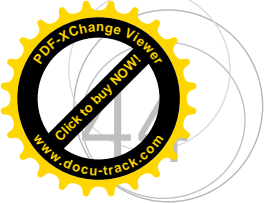
DETERIORO CLÍNICO

El objetivo combinado de "tiempo a deterioro clínico" es generalmente definido como el tiempo transcurrido entre la inclusión en el ensayo y la aparición de: 1) hospitalización motivada por complicaciones de la HAP; 2) necesidad de intensificar el tratamiento (típicamente prostacilina y análogos o trasplante); 3) exitus. El "BREATHE-1" observó que el 6% de los pacientes con Bosentan y el 20% de los tratados con placebo se habían deteriorado en la semana 28; esta evolución era estadísticamente significativa en la semana 16 pero no en la 12. El STRIDE-1 no demostró diferencias estadísticamente significativas entre placebo y pacientes tratados con sitaxsentan. El "tiempo a deterioro clínico" alcanzó significación estadística en el ARIES-2 y no en el ARIES-1, ambos realizados con Ambrisentan. La diferencia en los resultados obtenidos puede explicarse por diferentes motivos, distinto grado de eficacia entre los fármacos, reducido número de pacientes incluidos en el ensayo, las características basales de los pacientes que forman parte de los ensayos, la definición de deterioro clínico y la duración del ensayo. Además, "el tiempo a deterioro clínico" es considerado siempre un objetivo secundario y sus resultados sólo pueden apoyar o no al objetivo primario.

HEMODINÁMICA

Las consecuencias hemodinámicas de la HAP están bien documentadas, datos del registro NIH¹ sugieren que la supervivencia está estrechamente relacionada con la presión de aurícula derecha (PAD), la presión arterial pulmonar media (PAPm) y el índice cardiaco (IC). Los cambios en estos parámetros con los trata-





mientos específicos para la HAP en breves periodos de tiempo (3-4 meses) han sido pequeños y de difícil interpretación⁷. Así, con Epoprostenol IV la PAPm disminuyó 2.4 mm Hg, pero una reducción de 1.4 mm Hg también fue observada en el grupo placebo, no alcanzando la diferencia entre ambos significación estadística. Cambios de pequeña magnitud en PAPm, PAD, RVP e IC también se han observado en los ensayos clínicos de 3-4 meses de duración con bosentan, sitaxsentan, iloprost, treprostinil, sildenafil y taladafilo⁹, aunque en ellos la diferencia alcanzada entre el grupo tratado y el control alcanzó significación estadística. En general los cambios del IC son mayores, incrementos del 10-20% comparados con las reducciones de la PAPm en torno al 2-6%, sugiriendo que la mejoría clínica responde a mecanismos fisiopatológicos más complejos que únicamente a la severidad de las cifras de PAPm.

SUPERVIVENCIA

Recientemente se ha realizado un metanálisis con 21 ensayos clínicos⁶ controlados con placebo realizados en pacientes con HAP entre 1990-2008. Se han analizado 3140 pacientes con una duración media de 14.3 semanas. La mortalidad por cualquier causa en el grupo control fue de 3.8%. El tratamiento con los nuevos fármacos se asoció con una reducción de la mortalidad del 43% (RR 0.57; 95% intervalo de confianza 0.35-0.92; $p=0.023$), por tanto es necesario tratar 61.6 pacientes para prevenir una muerte.

Los resultados del metanálisis sugieren un efecto positivo sobre la supervivencia de los fármacos recientemente aprobados para la HAP y evaluados en ensayos clínicos.

Estudios de larga duración

Los estudios de larga duración (Tabla 2) están continuamente apareciendo en la literatura y nos describen

la evolución de la enfermedad durante 1 a 5 años con los fármacos recientemente aprobados por las autoridades sanitarias¹⁰⁻²⁴. Sin embargo, estos estudios no son ensayos clínicos y por tanto tienen una serie de limitaciones: no tienen grupo placebo de control y la estrategia terapéutica se modifica en el tiempo de seguimiento⁸.

CAPACIDAD DE EJERCICIO

Los estudios realizados con epoprostenol refieren un claro incremento de la distancia recorrida en la PM6M que generalmente se produce en los 3-4 primeros meses del tratamiento (50-150 m) y después se mantiene estable en el tiempo sin cambios significativos. En un estudio multicéntrico europeo que describe la experiencia a largo plazo con treprostinil¹⁷, el incremento en la distancia recorrida en la PM6M (+73 m) a los 12 meses fue mayor que en el ensayo clínico, evidenciando la estrecha relación entre la dosis del fármaco y la respuesta. Los estudios a largo plazo con iloprost refieren resultados discordantes, con un incremento muy marcado en las experiencias iniciales que no se ha visto refrendado en estudios más recientes con tiempos de seguimiento mayores^{12,16}. En los estudios realizados con los antagonistas de los receptores de la endotelina, bosentan²⁰⁻²² es el mejor documentado con varias experiencias clínicas que demuestran el efecto favorable sostenido en el la PM6M. También con sitaxsentan¹⁹ y ambrisentan²³ se ha observado efecto favorable pero con tiempos de seguimiento mas cortos y con un menor número de pacientes. Con sildenafil²⁴ también se ha objetivado un incremento sostenido en la PM6M.

Si consideramos todos los estudios de forma conjunta vemos como el incremento en la PM6M que se produce en los 3-4 meses iniciales y se mantiene en el tiempo, aunque la mayor parte de los pacientes tratados mantienen una distancia recorrida inferior al 60% de los valores de referencia de la PM6M en la población sana.

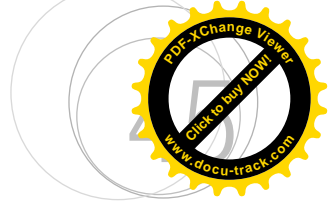
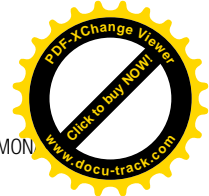
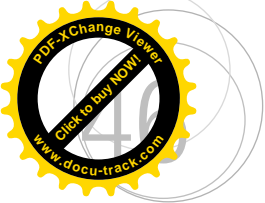


Tabla 2: Principales estudios de larga duración en hipertensión arterial pulmonar idiopática

ERA: antagonistas receptores de la endotelina; PDE-I: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, CCB: respondedores al tratamiento con calcioantagónistas;
 Δ PM6M: incremento en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 min con periodo de seguimiento mayor que 1 año.
^a Incluye pacientes con formas asociada de HAP
^c Incluye pacientes con HP tromboembólica crónica
^d Las tasas de supervivencia incluyen un significativo número de pacientes que recibieron tratamiento combinado



CLASE FUNCIONAL

En general, el impacto de los nuevos tratamientos en la clase funcional de los pacientes es favorable y sostenida en el tiempo, aunque aproximadamente el 40-50% de los pacientes persisten en clase funcional III-IV a pesar del tratamiento.

HEMODINÁMICA

Los efectos beneficiosos en el perfil hemodinámico han sido demostrados en 2 series largas de pacientes tratados con epoprostenol y seguidos al menos 2 años. Los resultados prometedores obtenidos con iloprost inhalado en las series iniciales no han sido confirmados en otras series con tiempos de seguimiento más prolongados¹⁶.

Recientemente, Provencher et al²², describen el efecto beneficioso sostenido del Bosentan sobre el perfil hemodinámico en una serie de 48 pacientes seguidos al menos 1 año.

Si consideramos la información disponible de forma conjunta, el beneficio hemodinámico obtenido en los primeros meses se mantiene con los tratamientos a largo plazo, pero la magnitud del cambio es pequeña.

SUPERVIVENCIA

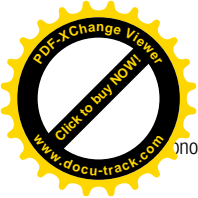
Los estudios realizados con tratamientos de larga evolución analizan el impacto sobre la supervivencia comparando la cohorte de pacientes que han recibido el fármaco con una serie histórica o con la supervivencia teórica extrapolada de la fórmula del registro NIH. Evidentemente, ambas metodologías no son muy precisas y tienen múltiples limitaciones, pero nos permiten obtener información fiable sobre la evolución de la supervivencia con el fármaco analizado.

En 1992, los calcio-antagonistas fueron los primeros fármacos en demostrar un efecto beneficioso sobre la supervivencia¹⁸, que ha sido refrendada posteriormente en una serie larga de pacientes por Sitbon et al¹¹.

Sin embargo, el efecto beneficioso y sostenido en la supervivencia sólo se produce en el pequeño subgrupo de pacientes respondedores en el test agudo. Así, en 557 pacientes con HAPI, 13% se consideraron respondedores en el test agudo pero sólo el 7% tuvieron una respuesta favorable a largo plazo, con una práctica normalización de las presiones pulmonares (PAPm <35 mmHg) y con 1 exitus en los 7 años de seguimiento medio. Sin embargo, en los pacientes respondedores en el test agudo pero sin respuesta clínica sostenida, la evolución es peor con una supervivencia del 71%, 62% y 48% al 1º, 3º y 5º años respectivamente.

En los estudios realizados con epoprostenol, McLaughlin et al¹³ y Khun et al¹⁴, compararon los pacientes tratados con la supervivencia estimada según la fórmula del registro NIH, mientras que Sitbon et al¹⁵ los compararon con la serie histórica de pacientes del mismo hospital. Los 3 estudios observan una clara mejoría de la supervivencia al 3º año, desde un 30-33% estimada hasta un 63-65% alcanzada por los pacientes con epoprostenol. En la misma línea, dos publicaciones recientes con treprostinil¹⁷ sugieren un incremento en la supervivencia al 4º año de tratamiento (66-72% con treprostinil, vs 38% estimada según la fórmula del registro NIH). En la serie de Opitz et al¹⁶, en la que se analiza el tratamiento con iloprost a largo plazo, se produce un incremento de la supervivencia a los 5 años (49% iloprost vs 32% estimada según la fórmula del registro NIH), aunque sólo una pequeña proporción de pacientes ha permanecido en monoterapia con iloprost durante el seguimiento.

Con Bosentan se han obtenido experiencias superponibles con claros incrementos de la supervivencia. Provencher et al²⁰ describen una supervivencia media de 103 pacientes HAPI a los 3 años de 79% vs 51% estimada según la fórmula del registro NIH). En la misma línea, McLaughlin et al²⁰ describen una supervivencia media a los 3 años de los pacientes tratados con bosentan del 86%. Similares resultados se obtie-



nen en las series publicadas con sitaxsentan, ambri-sentan y sildenafilo (tabla 2).

Tratamiento combinado

En algunos pacientes se consigue el control de la progresión de la enfermedad y la estabilización clínica con la utilización de un fármaco en monoterapia²⁵. Sin embargo, hay un amplio número de pacientes en que la evolución no es favorable.

El tratamiento combinado se utiliza ampliamente en la práctica clínica. En los estudios realizados con Bosentan a largo plazo el 85% se mantenía en monoterapia al año y el 57% a los 3 años. En las series publicadas con sildenafilo, treprostinil y epoprostenol el 85% se mantenían con monoterapia al año. Sin embargo, con iloprost inhalado el porcentaje es menor y solo el 42-47% se mantienen en monoterapia al año de evolución. Los efectos beneficiosos de los fármacos en los pacientes con HAPI y especialmente en la HAP asociada a conectivopatías parecen disminuir con el tiempo, por lo que añadir un 2º o 3º fármaco puede ser necesario para recuperar el control de la enfermedad.

El tratamiento combinado consiste en la utilización simultánea de 2 ó 3 grupos de fármacos²⁶: inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y antagonistas de los receptores de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y prostacilinas, antagonistas de los receptores de la endotelina y prostacilina o los 3 tipos de fármacos.

El objetivo del tratamiento combinado es obtener un efecto sinérgico que potencie la acción aislada de los fármacos. Así, la utilización de sildenafilo y prostacilina de forma combinada se basa en actuar sobre la disfunción endotelial en 2 vías diferentes, el déficit de prostacilina y de óxido nítrico (NO) presente en los pacientes con HAP. El sildenafilo incrementa los niveles de GMPc al inhibir a la fosfodiesterasa tipo 5. Los

niveles elevados de GMPc inhiben parcialmente a la fosfodiesterasa tipo 3 que inactiva al AMPc que es el 2º mensajero de la prostacilina. Por tanto, el tratamiento con sildenafilo potencia la acción de los prostanoïdes. Además, la endotelina-1 suprime la producción de NO, acción mediada por el receptor ET_A, los antagonistas de los receptores de la endotelina incrementan la producción de NO y con ello los niveles de GMPc. Por tanto, aunque aparentemente las 3 clases de fármacos tienen mecanismos de acción independientes, descubrimos como todos están relacionados entre sí y probablemente se pueda obtener una mayor potencia farmacológica al utilizarlos simultáneamente.

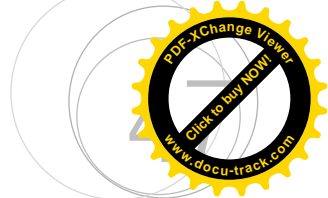
ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS²⁵⁻²⁶ (Tabla 3)

• Ensayos clínicos con tratamiento combinado de inicio simultáneo

El ensayo BREATHE-2 estudió la asociación epoprostenol y bosentan en 33 pacientes con HAPI o HAP asociada a conectivopatías, en CF III-IV. Tras 48 horas recibiendo epoprostenol, los pacientes fueron randomizados a recibir bosentan a dosis habituales o placebo. Durante las 16 semanas del estudio, las dosis de epoprostenol se incrementaron progresivamente hasta una dosis final 12-16 ng/kg/min. Pese a que la asociación demostró ser segura y se observó una mejoría en la resistencia pulmonar total en los pacientes con bosentan, la diferencia con placebo no alcanzó significación estadística. No hubo cambios relevantes en clase funcional y test de 6 minutos en ambos grupos.

• Ensayos clínicos con tratamiento combinado de inicio secuencial

El estudio STEP-1 valoró la eficacia de añadir iloprost inhalado (5 mcg/4 h) o placebo a la monoterapia con bosentan, mantenida previamente durante 4 meses, en pacientes con HAPI u otras



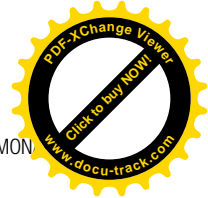
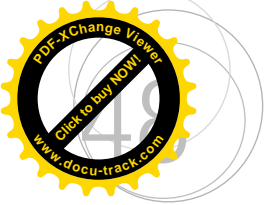
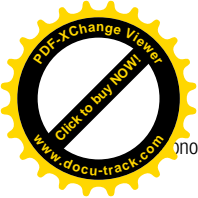


Tabla 3: Principales ensayos clínicos aleatorizados con tratamiento combinado

	Número pacientes Etiología	Capacidad funcional	Protocolo del estudio	Resultados
BREATHE -2 (Epoprostenol + Bosentán)	33 HAPI, 27 ETC, 5	CF III: 25 CF IV: 8	Epo(48 h) + Bos o placebo (16 semanas)	↓RVP: Bos -36,3±4,3 vs placebo -22,6±6,2 ↑PM6M: Bos +68 m vs placebo +74 m * ↓CF : Bos 59% vs placebo 45%*
STEP - 1 (Iloprost + Bosentán)	67 HAPI, 55% Otras 45%	CF III: 63 CF IV: 4	Bos (4 meses) + Ilo o placebo (12 semanas)	↑PM6M postinh: Ilo vs placebo + 26 m ↓CF (1 clase) Ilo 34% vs placebo 6% Ilo retrasó el tiempo hasta empeoramiento ↓PPm postinh Ilo: -8 mm Hg ↓RVP -254 dyn·s·cm ⁻⁵
COMBI (Iloprost + Bosentán)	40, HAPI	CF III	Bos ó Bos + Ilo (12 semanas)	↑PM6M: -10 m a favor del grupo sin Ilo CF: control +0,1±0,3 vs Ilo -0,1±0,2 VO ₂ : control 0±2 vs Ilo -1±2
PACES (Epoprostenol + Sildenafil)	267 HAPI, 212 ETC, 45 CC : 10	CF I: 3 CF II: 68 CF III: 175 CF IV: 10	Epo + Sil (hasta dosis de 80 mg / 8 h) o placebo (16 semanas)	↑PM6M 28,8 m a favor de sil ↓PAPm -3,8 mmHg y ↑GC 0,9 l/min 7 muertes en placebo
TRIUMPH-1 Treprostiniil inhalado + Sildenafil o bosentán)	235 HAPI, 56% ETC, 33% Otras, 11%	CF III: 98% CF II: 2%	Sil o Bos (3 meses) + Tp inhalado (45 mcg/6h) o placebo (12 semanas)	↑media PM6M + 20m (10-60 min postinh Tp) + 14 m (4 horas postinh) Mejoría significativa de test de calidad de vida ↓NTproBNP -57 pg/ml Tp vs +40 pg/ml placebo. Ausencia de diferencias significativas en la CF ni en tasa de muerte, necesidad de trasplante o ingreso.

PM6M: Prueba de marcha de 6 min; ↑ incremento, ↓ reducción, CF: clase funcional, RVP. Resistencia vascular pulmonar; * Diferencia no significativa estadísticamente; Epo: epoprostenol; Ilo: ioprost; silde: Sildenafil; Tp: treprostiniil, Bos: bosentán, HAPI: hipertensión pulmonar idiopática; ETC: enfermedad del tejido conectivo, CC: cardiopatía congénita; inh: inhalación



formas de HAP asociada. La distancia caminada en el la PM6M y los parámetros hemodinámicos post-inhalación de iloprost mejoraron, no así cuando se midieron preinhalación. También lo hicieron la clase funcional y el tiempo hasta empeoramiento. Sin embargo, un estudio con un diseño similar (COMBI) fue interrumpido prematuramente al no encontrarse mejoría en la PM6M, CF, parámetros ergoespirométricos ni calidad de vida en los análisis preliminares.

Analizados de forma conjunta ambos ensayos, podemos concluir que el beneficio de añadir iloprost inhalado a bosentan no ha sido suficientemente demostrado y que requiere más estudios.

El PACES-1 ha estudiado la asociación de sildenafil (80 mg/8 h) o placebo en 267 pacientes con HAPI, asociada a ETC o CC corregidas, con PM6M entre 100 y 450 m, bajo tratamiento durante al menos 3 meses con epoprostenol intravenoso sin cambio de dosis en las últimas 4 semanas. Se demostró un aumento de 28,8 metros ($p < 0,0002$) en el grupo tratado con sildenafil a las 16 semanas así como una mejoría del perfil hemodinámico, calidad de vida y del tiempo hasta empeoramiento.

El ensayo TRIUMPH-1²⁷ valoró la eficacia y seguridad del treprostín inhalado (45 mcg/6 h) durante 12 semanas en pacientes con HAP tratados previamente con sildenafil o bosentan en CF III o IV. Treprostín, tras 12 semanas, aumentó la distancia recorrida de la PM6M tras 10-60 min de la inhalación 20 m ($p < 0,0005$) y 14 m tras más de 4 horas de la misma ($p < 0,007$) con respecto al placebo. Produjo también un descenso significativo de los niveles de NTproBNP y una mejoría de la puntuación obtenida en los test de calidad de vida. Sin embargo, no hubo cambios significativos en la CF ni en la mortalidad, necesidad de trasplante o ingreso. La asociación de treprostín inhalado con bosentan y sildenafil demostró ser segura con un perfil de efectos secundarios superponible al del resto de derivados de la prostaciclina.

El ensayo PHIRST⁹ valoró la eficacia y seguridad del tadalafilo durante 16 semanas en 405 pacientes con HAP del grupo I, sin tratamiento específico o con bosentan, comparado con placebo. El grupo con tratamiento activo incrementó la distancia recorrida en 33 m a la dosis de 40 mg/24h (+ 44 m en el subgrupo de pacientes sin tratamiento específico y +23 m en el subgrupo tratado con bosentan), mejoró el tiempo y la incidencia de deterioro clínico y la calidad de vida de forma significativa. Los cambios en la clase funcional no alcanzaron significación estadística. La asociación de bosentan y tadalafilo demostró ser segura y eficaz.

ESTUDIOS CLÍNICOS ABIERTOS SECUENCIALES

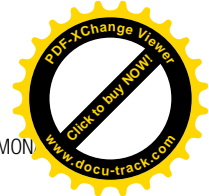
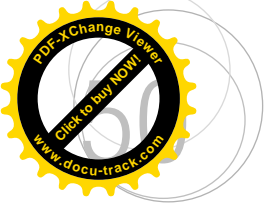
• Bosentan y sildenafil

Hoeper et al, describen la evolución de 9 pacientes con HAPI en la que se añadió Sildenafil (150 mg/24h) como terapia de rescate al tratamiento crónico con bosentan (duración media de 11 meses \pm 5 meses). Se produjo un incremento significativo (+ 115 m en el T6M y un incremento del consumo pico de oxígeno de 33%) y sostenido de la capacidad de ejercicio durante 12 meses. El tratamiento combinado fue bien tolerado sin efectos adversos graves.

• Treprostín y bosentan

En un estudio de la Universidad de Alabama, se añadió bosentan en 19 pacientes con HAP tratados con Treprostín que persistían en clase funcional III y/o presentaban dolor incapacitante en el punto de punción del fármaco. El tiempo medio en monoterapia con treprostín fue de 770 ± 307 días y la dosis de 38 ± 18 ng/kg/min. A los 18 meses de combinación se había producido un incremento significativo en la capacidad de ejercicio y una reducción del 6% en la PAPm.





- **Iloprost inhalado y sildenafil**

La asociación de sildenafil más iloprost también es frecuentemente utilizada. Ambos fármacos han demostrado su efecto sinérgico como vasodilatadores pulmonares tanto en la HAPI, HAP asociada a ETC o HAP tromboembólica no candidata a cirugía¹⁰. Además, la asociación de sildenafil en 14 pacientes con HAP bajo tratamiento con iloprost inhalado y datos de deterioro clínico produjo una mejoría de la PM6M (de 256 ± 30 m a 346 ± 26 m; $p 0,002$) que se mantuvo durante al menos 12 meses asociada a un descenso de la RVP (de 2494 ± 256 a 1950 ± 128 $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$; $p 0,036$)¹¹.

- **Prostanoides y sildenafil**

En el estudio realizado en el hospital 12 de Octubre²⁸, se describe la evolución de 20 pacientes con HAP (13 HAPI, 6 asociados a síndrome de aceite de colza y 1 asociada a VIH) en tratamiento con prostanoides (7 epoprostenol, 22 ± 6 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$; 8 treprostinil, 32 ± 6 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ y 5 iloprost inhalado, 140 ± 22 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$) durante un tiempo medio de 19 meses. Todos estaban en clase funcional III-IV o tenían insuficiencia cardíaca. A los 12 y 24 meses de tratamiento combinado (tabla 4), se observó una mejoría en la clase funcional, en la PM6M y un remodelado favorable del ventrículo derecho.

- **Experiencia australiana**

En Australia²⁹ se ha realizado un estudio retrospectivo con 107 pacientes con HAP (51% HAPI, 35%, 35% HAP asociada a conectivopatía, 6% HP tromboembólica crónica, 7% otros) que habían recibido monoterapia durante una media de 18 meses \pm 12 meses y presentaban deterioro clínico o HAP severa no controlada. Se habían utilizado diferentes combinaciones, por orden de frecuencia, como primer fármaco bosentan en el 66%, sildenafil en el 22%, ambrisentan 6% y sitaxsentan 6%. El segundo fármaco añadido fue sildenafil en el 66%, iloprost inhalado 17%, bosentan 12% y ambrisentan 3%. Los fármacos se combinaron para su análisis.

En la figura 1 se observa la evolución en el tiempo de la distancia recorrida en la PM6M, la clase funcional mejoró de 3.1 ± 0.7 a 2.4 ± 0.7 y la presión sistólica de ventrículo derecho se redujo de 84 ± 18 mm Hg a 74 ± 14 mm Hg a los 3 meses del tratamiento combinado ($P < 0.05$). Todos los tratamientos combinados fueron bien tolerados. La supervivencia a los 18 meses de haber iniciado el tratamiento combinado fue de 93% en los pacientes HAPI y de 79% para la HAP asociada a esclerodermia.

Tabla 4. Tratamiento combinado prostanoides más sildenafil: 2 años de seguimiento

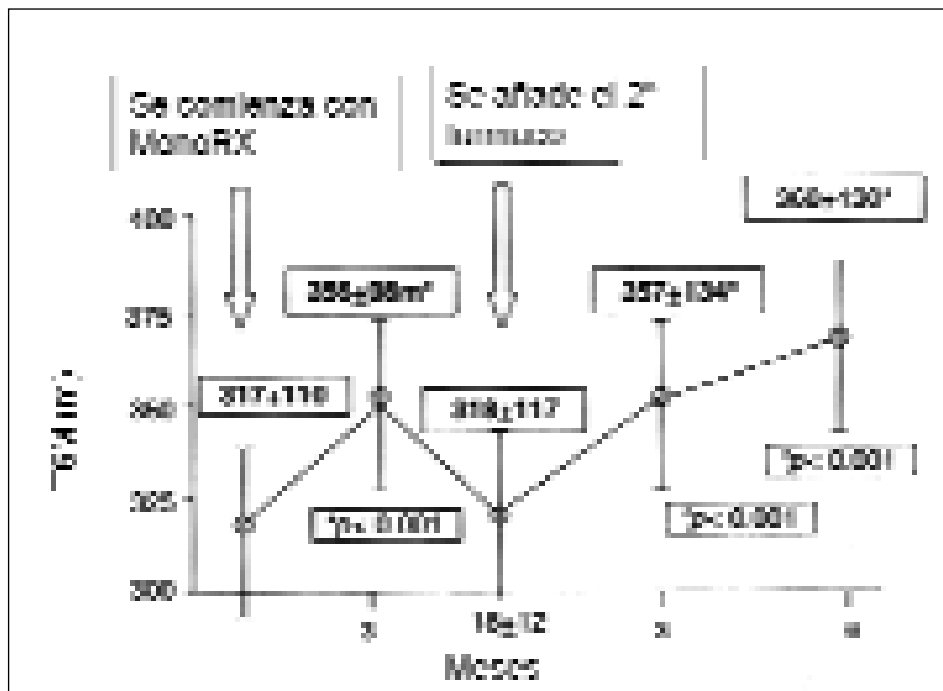


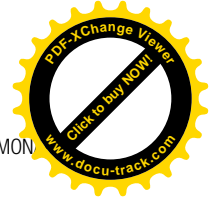
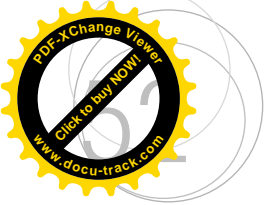
Figura 1.- Tratamiento combinado secuencial: monoterapia, se añade 2º fármaco. Australian collaborative experience. Kotlyar et al. Modificado de Heart and Lung circulation 2006.

FARMACOCINÉTICA

Las interacciones farmacológicas requieren un estudio cuidadoso²⁵. Sildenafil y bosentan son metabolizados por el citocromo CYP3A4. Sildenafil a dosis de 80 mg/8h produce un incremento del 50% de la exposición sistémica (AUC) de bosentan y un 42% de incremento de las concentraciones máximas (C_{max}) de bosentan a dosis de 125 mg/12h. Además, bosentan produce inducción enzimática del citocromo CYP3A4, reduciendo los niveles plasmáticos de sildenafil un 60%. La relevancia clínica de esta interacción es desconocida y en la práctica no requiere ajuste de las dosis.

La interacción farmacológica es claramente menor cuando sildenafil se administra junto con sitaxsentan (sustrato del citocromo CYP2C9 e inhibidor débil del CYP 3A4/5), así sildenafil no modifica los niveles plasmáticos del sitaxsentan. Además, sitaxsentan tiene una interacción leve con sildenafil (incremento del 18% C_{max} y del 28% en el AUC). Ambrisentan no tiene interacción farmacológica con sildenafil ni con las isoenzimas del citocromo P450.

Las protacilinas no interaccionan con los antagonistas de los receptores de la endotelina ni con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.



Tratamiento por objetivos

El tratamiento por objetivos previamente establecidos se ha perfilado como una estrategia para conseguir mayor eficacia terapéutica y optimizar los resultados. Se basa en la idea de considerar simultáneamente los principales parámetros que determinan el pronóstico de la enfermedad e intensificar el tratamiento hasta que se alcancen unos valores que se consideren seguros. Para ello es necesario: 1) identificar los parámetros a evaluar, 2) establecer los niveles óptimos de cada parámetro, 3) establecer los intervalos de medición de los parámetros.

Hoepfer et al²⁹, describen su experiencia de tratamiento por objetivos: clase funcional II, distancia recorrida en la PM6M >380 m, consumo pico de oxígeno >10,4 ml/kg/min, presión arterial sistólica >120 mm Hg durante el ejercicio, con empleo sucesivo y aditivo de bosentan, sildenafil e iloprost inhalado y paso a iloprost intravenoso si no se logran los objetivos en cada estadio. Se estudian 123 pacientes con HAP con un largo tiempo de seguimiento y reevaluaciones de los parámetros establecidos cada 3-6 meses. El 43% de los pacientes precisó 2 fármacos, el 16% necesitó 3 y se utilizó la vía intravenosa en el 4%. Con esta estrategia, la supervivencia observada al cabo de 1, 2 y 3 años fue del 93, 83 y 80% respectivamente, claramente mejor que la supervivencia estimada según la fórmula del registro NIH, así como con una serie histórica de pacientes con HAP del mismo hospital.

En la universidad de Bolonia³⁰ se establecieron diferentes objetivos: clase funcional I-II, PM6M >500 m en pacientes menores y >380 m en mayores de 50 años respectivamente, PAD <10 mm Hg e IC \geq 2.5 l/min/m². Se evaluaba a los pacientes a los 3-4 meses de iniciar el tratamiento. Si los objetivos eran alcanzados, los pacientes eran seguidos sin repetir el cateterismo cada 3-4 meses. Si el paciente presentaba deterioro clínico se realizaba cateterismo para reevaluar todos los objetivos establecidos. Si con monoterapia no se conseguía

el objetivo establecido se añadía un segundo fármaco y se reevaluaba a los 3-4 meses. En los pacientes con mala evolución se consideraba la utilización simultánea de 3 fármacos y la derivación para trasplante pulmonar simultáneamente.

DEFINICIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS OBJETIVOS

No existe evidencia científica suficiente para poder establecer los niveles óptimos a alcanzar de los diferentes parámetros que determinan el pronóstico de los pacientes con HAP³¹⁻³², ni tampoco de la relevancia relativa de cada uno de ellos. En la tabla 5 se resumen los factores pronósticos más utilizados y se propone un nivel óptimo de cada parámetro como esquema inicial de trabajo que cada unidad de Hipertensión Pulmonar tendrá que adaptar según su propia experiencia y la disponibilidad de realización de las diferentes exploraciones propuestas.

Perfil clínico: La edad, co-morbilidad y etiología de la HAP junto a la presencia de insuficiencia cardiaca y la velocidad de progresión definen el perfil de agresividad de la enfermedad

La capacidad de ejercicio es uno de los parámetros clásicos y más robustos para estimar el pronóstico de los pacientes con HAP tal y como se ha expuesto a lo largo de esta revisión. La PM6M constituye la piedra angular de esta valoración pero conforme el número de pacientes en clase funcional II y con PM6M >400 m se incrementa, es necesaria la incorporación de herramientas más finas para valorar los cambios en la capacidad de ejercicio siendo la ergoespirometría la de elección. La información sobre el valor pronóstico de la ergoespirometría³³⁻³⁴ es escasa en el momento actual, pero se perfila como un campo con importancia en un futuro inmediato.

Biomarcadores. El NTproBNP y BNP son los más ampliamente utilizados, se consideran excelentes marcadores de la severidad de la disfunción del ventrículo derecho³⁵. Sus niveles se incrementan con el deterioro

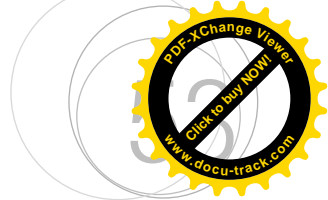
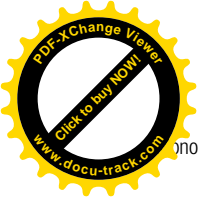


Tabla 5: Principales factores pronósticos en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar

* en edad inferior a 50 años, AD: aurícula derecha; IC: índice cardíaco.

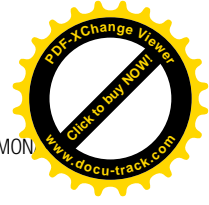
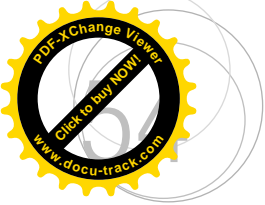
Tabla 6: Periodicidad de evaluación de los determinantes pronósticos.

* se realizará una de las 2 pruebas para determinar la capacidad de ejercicio

progresivo de la capacidad de ejercicio o de la Clase funcional WHO y disminuyen si se produce una respuesta positiva al tratamiento³⁶.

Función de ventrículo derecho. La función del ventrículo derecho es el principal determinante del pronóstico

en los pacientes con HAP y se desarrolla con detalle en otro capítulo de esta monografía. El ecocardiograma³⁶⁻³⁷ es una herramienta sencilla y asequible: la dilatación de las cavidades derechas, el índice de excentricidad diastólico del ventrículo izquierdo, el índice TAPSE (desplazamiento sistólico del anillo tricúspide hacia



el ápex), el índice de TEI (índice de performance miocárdico) y la presencia de derrame pericárdico, nos permiten valorar la adaptación del ventrículo derecho a la hipertensión pulmonar, es de destacar la nula información pronóstica que aporta la estimación de la presión sistólica pulmonar en el seguimiento de estos pacientes. La resonancia magnética³⁸ es la técnica de imagen que mejor evalúa la función del ventrículo derecho: volumen, grado de hipertrofia y fracción de eyección. El trabajo de estratificación pronóstica de los pacientes con HAP con esta técnica, está en sus primeras fases pero con una indudable capacidad de desarrollo. Finalmente, los parámetros hemodinámicos de función del ventrículo derecho han sido ampliamente utilizados y tiene un claro papel en la valoración de la severidad y pronóstico de la HAP.

En la tabla 6 se propone una estrategia de seguimiento³¹⁻³² de los pacientes con unas recomendaciones concretas en la periodicidad de evaluación de los diferentes parámetros.

STATUS DEL PACIENTE

Considerando de forma conjunta los parámetros³⁹ comentados podemos dividir a los pacientes en 3 grupos:

Estables y con evolución satisfactoria, los valores de los factores pronósticos corresponden mayoritariamente a la columna de “buen pronóstico” (tabla 5).

Estables y con evolución no satisfactoria, el paciente no presenta datos de progresión de la enfermedad, pero no ha alcanzado el status que se considera deseable. Al analizar el valor de los diferentes parámetros varios no están incluidos en el intervalo de “buen pronóstico” (tabla 5). Requieren una modificación en el tratamiento (cambio de fármaco o inicio de tratamiento combinado).

Inestables y con deterioro progresivo, la mayor parte de los factores pronósticos están incluidos en

los límites de “mal pronóstico” (tabla 5). Requieren un cambio terapéutico inmediato y vigilancia estrecha. En estos pacientes es frecuente la insuficiencia cardiaca derecha, el angor y el síncope de esfuerzo. Además, las arritmias auriculares también son frecuentes y contribuyen al deterioro y requieren un manejo específico.

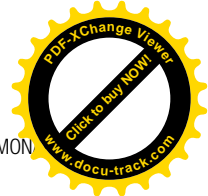
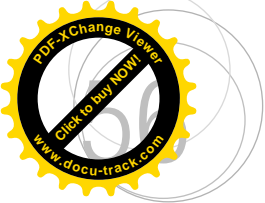
ALGORITMO TERAPÉUTICO

En líneas generales, el tratamiento de la HAP^{31-32,39} (Figura 2) se inicia con la anticoagulación oral (si no existe contraindicación), diuréticos y oxígeno (mantener saturación de oxígeno >90%). En este momento, es recomendable referir al paciente a una Unidad de referencia en HAP para realizar el test vasodilatador agudo. Los pacientes respondedores serán tratados con antagonistas del calcio, reevaluándose su eficacia a los 3-6 meses de tratamiento (definida por clase funcional I-II de la NYHA modificada y practica normalización de las presiones pulmonares).

Los no respondedores y los respondedores con falta de eficacia a los 3-6 meses en clase II-IV de la NIHA, se dividen en 2 grupos: 1- Respuesta clínica adecuada que presentan una evolución estable y satisfactoria; 2- Respuesta clínica inadecuada, que incluye a los pacientes inestables con deterioro progresivo y a los pacientes estables con evolución no satisfactoria, que requieren un manejo terapéutico más agresivo.

Se inicia el tratamiento y se reevalúa la situación cada 3-6 meses estableciendo como objetivo conseguir una respuesta clínica adecuada. Si el paciente persiste en una situación de respuesta clínica inadecuada se harán la modificaciones terapéuticas necesarias para modificar su perfil de riesgo (tratamiento combinado secuencial, atrio-septostomía o trasplante).

En la tabla 6 se especifica el grado de evidencia de las recomendaciones y el beneficio clínico de los fármacos que aparecen en el algoritmo terapéutico.



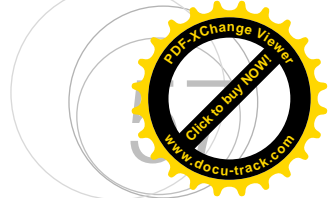
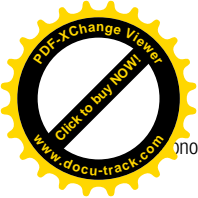
Conclusiones

En la última década se han producido importantes avances en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar que han modificado sustancialmente su historia natural. Sin embargo, una amplia proporción

de pacientes todavía persisten con importante limitación funcional y reducida supervivencia. El tratamiento por objetivos, se perfila como una herramienta útil y ágil para optimizar el rendimiento terapéutico de los nuevos fármacos y adaptarlo a las características individuales de cada paciente.

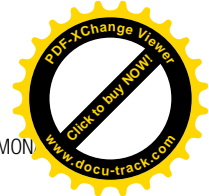
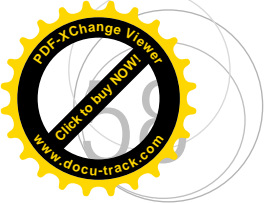
Tabla 7: Grado de evidencia científica de las recomendaciones y el beneficio clínico de los fármacos en el algoritmo terapéutico del 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension

Modificado de JACC 2009; 54:s78-84.

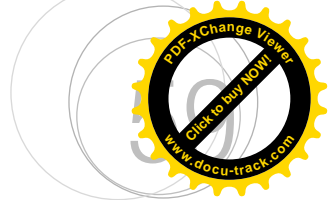
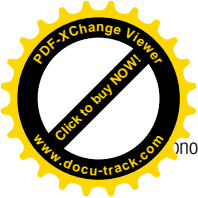


Bibliografía

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
2. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, Wu Y, Deng KW, Wang H, Wang ZW, Cheng XS, Xu B, Hu SS, Hui RT, Yang YJ Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007;132:373-9
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, et al . Pulmonary Arterial Hypertension in France: Results from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-1030.
4. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
5. Galiè N., Manes A., Hirani N., Naeije R. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. Barst RJ editor. Wiley, 2008 p203-221.
6. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009; 30:394-403.
7. Galie N, Seeger W, Naeije R et al. Comparative analysis of clinical trials and evidenced based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension, *J Am Coll Cardiol* 2004;43:s81-s88.
8. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al . Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-492.
9. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-903.
10. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension . *N Engl J Med* 1992;327(2):76-81.
11. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long- Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2005; 111(23):3105-3111.
12. Hoeper MM, Schwarze M, Eherding S et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *New Engl J Med* 2000; 342(25):1866-1870.



13. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106:1477-1482.
14. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG et al. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:580-586.
15. Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardio* 2002; 40:780-788.
16. Opitz CF, Wensel R, Winkler J et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprostan therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26: 1895-1902
17. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M et al. Efficacy of Long-term Subcutaneous Treprostinil Sodium Therapy in Pulmonary Hypertension. *Chest* 2006; 129:1636-1643.
18. Barst RJ, Langleben D, Badesch D et al. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension With the Selective Endothelin-A Receptor Antagonist Sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2049-2056.
19. Benza R, Frost A, Girgis R et al. on behalf of the STRIDE-2X Study Group. Chronic Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) with Sitaxsentan and Bosentan. *Proc Am ThorSoc* 2006; 3:A729.
20. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25:244-249.
21. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005; 60: 1025-1030.
22. Provencher S, Sitbon O, Humbert M et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27:589-595.
23. Oudiz RJ, Badesch DB, Rubin LJ et al. ARIES-E: Long-term safety and efficacy of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:A300
24. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. (2005a) Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med* 2005; 353:2148-2157.
25. Keogh A., Hoeper M. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension. Barst RJ editor. Wiley, 2008 p127-145
26. O'Callaghan D, Gaine SP. Combination therapy and new types of agents for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 169-85.
27. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, et al. TRIUMPH I: Efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 (A1041).



28. Ruiz MJ, Escribano P, Delgado JF, et al. Efficacy of sildenafil as a rescue therapy for patients with severe pulmonary arterial hypertension and given long-term treatment with prostanoids: 2-year experiencia. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1353-7.
29. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-63.
30. Grossi M, Palazzini M, Manes A et al. Results of aggressive follow-up in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart Journal* 2007;28:308
31. McLaughlin V, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2250-94.
32. 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). Barberà JA, Escribano P, Morales P et al ; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2008 ;61:170-84.
33. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429-34.
34. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 106: 319-24.
35. Blyth kG, Groenning BA, Mark PB, et al. NTproBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hyperension. *Eur Respir J* 2007; 29: 737-744.
36. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-1219
37. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al . Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034-1041.
38. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 30;54(1 Suppl):S55-66.
39. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al . Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*.30;54:S78-84.