



INFORME TECNICO N° 005 - 2016-DIGEMID-DAUS-SEMTS/MINSA

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Bosentan 62.5mg tableta
Indicación específica	Hipertensión pulmonar primaria y secundaria
Institución que lo solicita:	Hospital María Auxiliadora
Número de casos anuales:	5 casos anuales

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Bosentan
Formulación propuesta para inclusión	Bosentan 62.5 mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	1 registro sanitario
Alternativas en el PNUME²:	-----

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Pregunta clínica:

¿Bosentan comparado a otras alternativas es más eficaz y seguro para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria y secundaria?

Estrategia de búsqueda:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: Enero 2016.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Enero 2016.



IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

5.1 Indicación/Condición Clínica

Definición³

La hipertensión pulmonar (HP) se define como la presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg usualmente en reposo o > 30 mmHg con el ejercicio, confirmada por lo general por cateterismo cardíaco derecho. La condición se caracteriza por aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y en última instancia conduce a la insuficiencia ventricular derecha y muerte prematura.

Clasificación⁴

Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar previamente fue clasificada en hipertensión pulmonar primaria (HPP) e hipertensión pulmonar secundaria (HPS) de acuerdo a la presencia o causas identificadas o factores de riesgo. La HPP denominada ahora hipertensión arterial pulmonar idiopática tiene una fisiopatología, historia natural y respuesta a la terapia distinta de los otros tipos de HP, tal es así que en el segundo Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar celebrado en Evian en 1998, avalada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estableció una clasificación clínica con el objetivo de agrupar en diferentes categorías condiciones con una fisiopatología, hemodinámica y manejo similares. En aquel momento se identificaron cinco grupos:

- Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar (HAP)
- 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

Tanto la estructura como la filosofía de la clasificación se han mantenido en los siguientes simposios mundiales, si bien se han ido introduciendo pequeños cambios de acuerdo con la evidencia en cada momento, en febrero de 2013 se celebró en Niza el 5º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar (reunión que se celebra cada 5 años) donde se modificó ligeramente la clasificación (Tabla1). Algunas modificaciones y actualizaciones, en especial para el Grupo 1, se propusieron según los nuevos datos publicados en los últimos años. También se decidió de acuerdo con el Grupo de Trabajo sobre HP Pediátrica añadir algunos elementos específicos relacionados con la hipertensión pulmonar pediátrica con el fin de tener una clasificación exhaustiva común para adultos y niños.

³ Rubin L.J.; Hopkins W. Overview of pulmonary hypertension in adults. UpToDate® Literature review current . [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁴ Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. Journal of the American College of Cardiology Vol. 62, No. 25, Suppl D, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>

Table 1 Updated Classification of Pulmonary Hypertension*

1. Pulmonary arterial hypertension
 - 1.1 Idiopathic PAH
 - 1.2 Heritable PAH
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 **ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3**
 - 1.2.3 Unknown
 - 1.3 Drug and toxin induced
 - 1.4 Associated with:
 - 1.4.1 Connective tissue disease
 - 1.4.2 HIV infection
 - 1.4.3 Portal hypertension
 - 1.4.4 Congenital heart diseases
 - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomatosis
- 1'' Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)
2. Pulmonary hypertension due to left heart disease
 - 2.1 Left ventricular systolic dysfunction
 - 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction
 - 2.3 Valvular disease
 - 2.4 **Congenital/acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies**
3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia
 - 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
 - 3.2 Interstitial lung disease
 - 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
 - 3.4 Sleep-disordered breathing
 - 3.5 Alveolar hypoventilation disorders
 - 3.6 Chronic exposure to high altitude
 - 3.7 Developmental lung diseases
4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)
5. Pulmonary hypertension with unclear multifactorial mechanisms
 - 5.1 Hematologic disorders: chronic hemolytic anemia, myeloproliferative disorders, splenectomy
 - 5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioliomyomatosis
 - 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
 - 5.4 Others: tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure, segmental PH

*5th WSPH Nice 2013. Main modifications to the previous Dana Point classification are in bold.
BMPR = bone morphogenic protein receptor type II; CAV1 = caveolin-1; ENG = endoglin;
HIV = human immunodeficiency virus; PAH = pulmonary arterial hypertension.

Clasificación funcional para la hipertensión pulmonar

Esta clasificación está basada en una versión modificada de las categorías de la New York Heart Association (NYHA) para insuficiencia cardíaca izquierda, así como en la clasificación reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta clasificación permite establecer la gravedad de la enfermedad y estadificar las intervenciones terapéuticas. Existen cuatro clases funcionales para la HP siendo la clase I la menos severa y la clase IV la más avanzada.

World Health Organization (WHO) functional classification for pulmonary hypertension

Class	WHO functional classification
I	Patients with pulmonary hypertension but without resulting limitations of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue or dyspnea, chest pain, or heart syncope.
II	Patients with pulmonary hypertension resulting in slight limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Ordinary physical activity results in undue fatigue or dyspnea, chest pain, or heart syncope.
III	Patients with pulmonary hypertension resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary physical activity causes undue fatigue or dyspnea, chest pain, or heart syncope.
IV	Patients with pulmonary hypertension resulting in inability to carry on any physical activity without symptoms. These patients manifest signs of right heart failure. Dyspnea and/or fatigue may be present even at rest. Discomfort is increased by physical activity.

Data from: Rich, S. Primary pulmonary hypertension: executive summary. *Evian, France. World Health Organization, 1998.*

Evaluación del riesgo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar^{5,6}

Table 13 Risk assessment in pulmonary arterial hypertension

Determinants of prognosis* (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 slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	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%

6MWD = 6-minute walking distance; BNP = brain natriuretic peptide; CI = cardiac index; CMR = cardiac magnetic resonance; NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide; pred. = predicted; RA = right atrium; RAP = right atrial pressure; SvO₂ = mixed venous oxygen saturation; VE/VCO₂ = ventilatory equivalents for carbon dioxide; VO₂ = oxygen consumption; WHO = World Health Organization.

*Most of the proposed variables and cut-off values are based on expert opinion. They may provide prognostic information and may be used to guide therapeutic decisions, but application to individual patients must be done carefully. One must also note that most of these variables have been validated mostly for IPAH and the cut-off levels used above may not necessarily apply to other forms of PAH. Furthermore, the use of approved therapies and their influence on the variables should be considered in the evaluation of the risk.

^bOccasional syncope during brisk or heavy exercise, or occasional orthostatic syncope in an otherwise stable patient.

^cRepeated episodes of syncope, even with little or regular physical activity.

⁵ Heresi GA, Dweik RA, Idiopathic pulmonary arterial hypertension. Best Practice® Last updated: Jan 05.2015. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2016]. URL disponible en: <http://www.bestpractice.com/>

⁶ European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* (2016) 37, 67–119 doi:10.1093/eurheartj/ehv317



Patogénesis - La patogénesis de la hipertensión pulmonar es compleja y probablemente multifactorial. La hipertensión arterial pulmonar del Grupo 1 es una vasculopatía proliferativa de las pequeñas arteriolas pulmonar muscular que se caracteriza patológicamente por la hipertrofia de la media, hiperplasia de la íntima y lesiones plexiformes. La fisiopatología de los grupos 2, 3, 4, o 5 de HP es menos entendido que el grupo 1- HAP. Sin embargo, está claro que existe coincidencia desde la remodelación vascular y el aumento de la resistencia vascular pulmonar que son comunes a todos los grupos.⁷

Manifestaciones clínicas - Los presentación de los síntomas de hipertensión pulmonar son inespecíficos que con frecuencia resulta en un retraso en el diagnóstico. La HP debe ser considerada en pacientes con síntomas de esfuerzo, dolor torácico atípico, y síncope de etiología inexplicable. Los síntomas iniciales de HP es el resultado de la incapacidad de aumentar el gasto cardíaco de manera adecuada durante el ejercicio. Estos incluyen disnea de esfuerzo y fatiga que progresa a los signos y síntomas de HP grave e insuficiencia ventricular derecha incluyendo dolor de pecho, síncope y edema periférico. El examen físico puede revelar inicialmente un aumento de la intensidad del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco y el pulso venoso yugular elevado que progresa a evidente *cor pulmonale* con hepatomegalia, ascitis y anasarca. Los signos y síntomas de la enfermedad coexistente también pueden estar presentes o ser desconocidos. (Por ejemplo, VIH, EPOC, enfermedad hepática, esclerosis sistémica).⁸

Diagnóstico - El bajo umbral para la sospecha es crítico en el diagnóstico de la HP. El diagnóstico de todas las formas de HP requiere cateterización cardíaca derecha y una evaluación exhaustiva cuyo objetivo es identificar la causa y las mediciones de su gravedad, preferiblemente en un centro con experiencia en el diagnóstico y manejo de la HP (Ver el siguiente algoritmo). Aunque las estimaciones de la presión arterial pulmonar se pueden hacer en la ecocardiografía, el diagnóstico definitivo de todas las formas de HP requiere cateterismo cardíaco derecho. La HP es confirmada cuando la presión arterial pulmonar media es (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo. Muchos médicos consideran una PAPm de 21 a 24 mmHg como un *borderline* elevada y de significancia clínica incierta.

Para aquellos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) son necesarios varios criterios clínicos adicionales, genéticos, y cateterización para asegurar que las otras causas de HP sean descartadas. Para aquellos con sospecha de HP debida a cardiopatía izquierda, se han propuesto criterios de cateterización.⁹

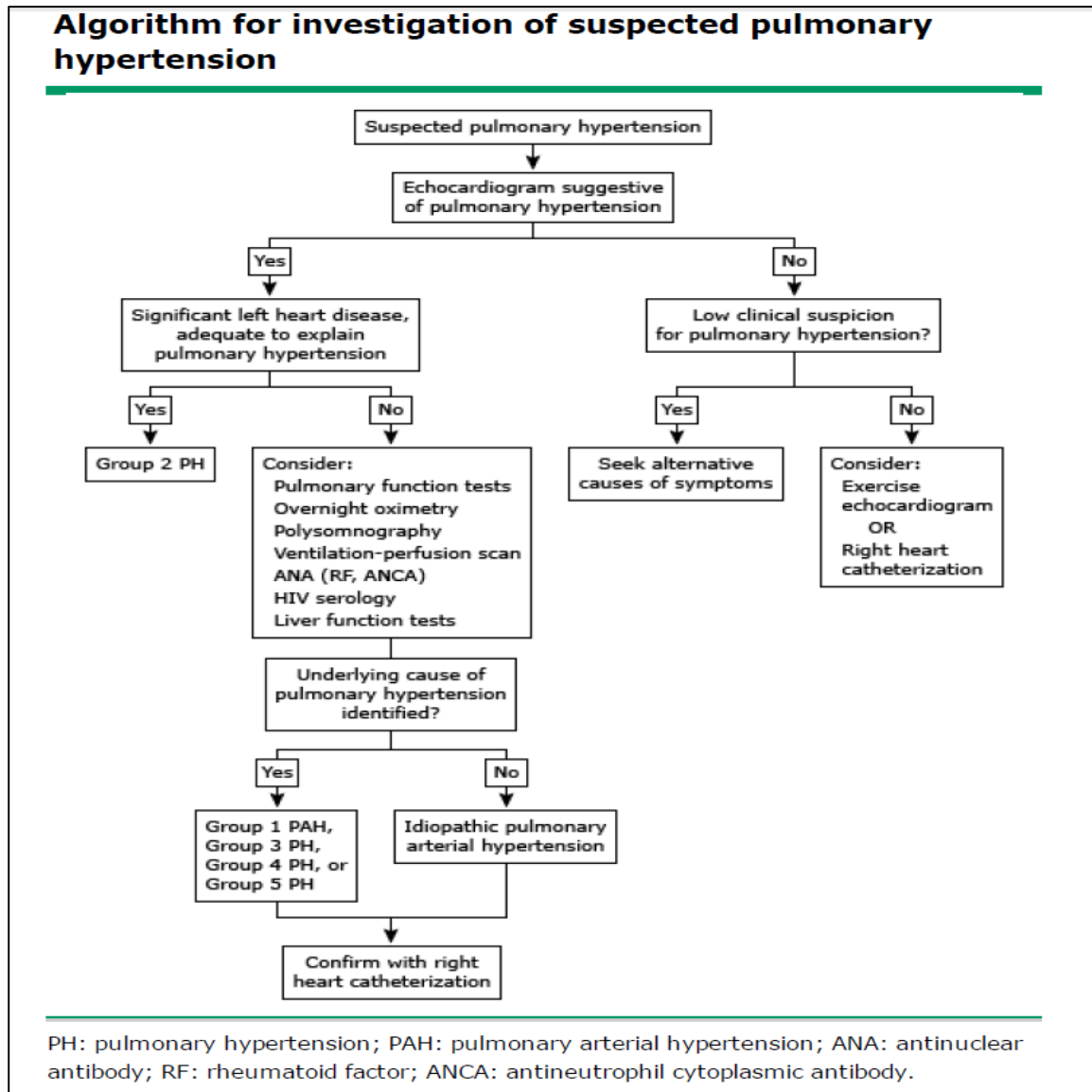
La HP si no se trata es una enfermedad progresiva y fatal; sin embargo, la tasa de progresión es muy variable y depende del tipo y la gravedad de la HP. La supervivencia de un año de los pacientes con diagnóstico reciente del grupo 1 HAP puede predecirse utilizando una puntuación de riesgo derivado del registro conocido con el acrónimo en inglés REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management). Es un registro multicéntrico, observacional, diseñado en Estados Unidos (desde el 2006 hasta el 2012) para estudiar en forma longitudinal, el curso clínico y el manejo de pacientes con HAP.¹⁰

⁷ Rubin L.J.; Hopkins W. Overview of pulmonary hypertension in adults. UpToDate® Literature review current. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁸ Heresi GA, Dweik RA, Idiopathic pulmonary arterial hypertension. Best Practice® Last updated: Jan 05.2015. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2016]. URL disponible en: <http://www.bestpractice.com/>

⁹ Rubin L.J.; Hopkins W. Overview of pulmonary hypertension in adults. UpToDate® Literature review current . [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹⁰ McGoon, M. y col. Diseño del Registro REVEAL para pacientes en EEUU con Hipertensión Arterial Pulmonar. Mayo Clin Proc 2008; 83: 923-931



5.2 Información Epidemiológica

La prevalencia de la hipertensión pulmonar en la población general es desconocida, probablemente a causa de la amplia clasificación y múltiples etiologías. Aunque la HP fue considerada tradicionalmente que afectaba a las mujeres en edad fértil, ahora se sabe que la HP afecta a todos los grupos de edad y grupos raciales, así como a ambos géneros.¹¹

Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar¹²
Prevalencia: 15 - 60 por 1,000, 000 para HAP
Incidencia: 5 – 10 por 1,000, 000 para HAP idiopática

Grupo 2: Hipertensión pulmonar debido a enfermedad de corazón izquierdo¹⁰
La prevalencia del grupo 2 varía dependiendo de los trastornos cardíacos que participan y el corte de los test de diagnósticos utilizados con rangos de prevalencia reportados de:

¹¹ Rubin L.J.; Hopkins W. Overview of pulmonary hypertension in adults. UpToDate® Literature review current . [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹² Pulmonary hypertension classification and treatment. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Updated 2015 sep 23]. [Fecha de consulta: Enero 2016]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



- 33% - 47,5% en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.
- 4% - 83% en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada.
- 19% - 73% en pacientes con estenosis mitral.
- 23% - 76% en pacientes con regurgitación mitral.
- 15% - 29% en pacientes con estenosis aórtica.
- 16% en pacientes con regurgitación aórtica

Grupo 3: Hipertensión pulmonar debido a enfermedad pulmonar o hipoxia.¹⁰

La prevalencia del grupo 3 no es claro, con rangos reportados de:

- 50% - 90% en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (muy alto en enfermedad avanzada).
- Alrededor de 40% en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial

Grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.¹⁰

La incidencia acumulada reportada de este grupo dentro de los 2 años después de embolismo pulmonar agudo: 0.1% -9.1%.

Grupo 5: Hipertensión pulmonar con causa no claro multifactorial.¹⁰

La prevalencia del grupo 5 varía dependiendo de la enfermedad implicada.

La prevalencia reportada de hipertensión pulmonar por:

Sarcoidosis

- 5% - 15% global
- 50% - 60% en pacientes con disnea inexplicable.
- 74% -79% en pacientes que esperan trasplante pulmonar.

Histiocitosis de células de Langherans pulmonar

- Alrededor del 11% global
- 92% -100% en pacientes referidos a trasplante pulmonar.

Linfangioleiomiomatosis

- 7% global
- 45% en pacientes referidos a trasplante pulmonar.

Pronóstico:¹³

Grupo 1: Resultados de supervivencia en un estudio de cohorte prospectivo.

- 484 pacientes (edad media 52 años) con hipertensión arterial pulmonar (HAP) y tratado con medicamentos específicos para HAP fueron seguidos por la mediana de 3,2 años.
- La mediana de supervivencia global fue 4,6 años.
- Las tasas de supervivencia:
81,1% en 1 año.
61,1% a los 3 años.
47,9% a los 5 años.

Grupo 2: Resultados de una revisión sistemática. BMJ Open 2014 Jul 10;4(7):e004843

- 45 estudios de cohortes de pacientes con hipertensión pulmonar debida a enfermedad del corazón izquierdo incluyeron.
- Mortalidad a los 12 meses 0%-32%.
- Reingreso hospitalario 9,2% 75%

¹³ Rubin L.J.; Hopkins W. Overview of pulmonary hypertension in adults. UpToDate® Literature review current . [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



Grupo 3: Para los pacientes con cualquier enfermedad pulmonar, el desarrollo de la hipertensión pulmonar es asociada con:

- una supervivencia más corta.
- Empeoramiento de la hipoxemia.
- Capacidad de ejercicio disminuida.

Grupo 4:

- Supervivencia a largo plazo en 87,3% para los pacientes con endarterectomía en un estudio de cohorte de 112 pacientes con HPTEC (Clin Appl Thromb Hemost 2016 Ene; 22 (1): 92).
- Tasas de supervivencia en una cohorte prospectiva de 469 pacientes con diagnóstico de HPTEC en el reino Unido entre 2001 y 2006.
Supervivencia desde el diagnóstico.
 - 82% por 1 año y 70% durante 3 años en pacientes con enfermedad no quirúrgico
 - 88% por 1 año y 76% durante 3 años en pacientes tratados con cirugía. Am J Respir Crit Care Med 2008 Mayo 15; 177 (10): 1122

Grupo 5: Pronóstico varía dependiendo de la causa subyacente

4.3 Tratamiento

Los sumarios (Dynamed, Uptodate y Best Practice) y las guías de práctica clínica sugieren las siguientes recomendaciones para tratar la hipertensión pulmonar.

SUMARIOS

Dynamed.¹⁴

Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar

Recomendaciones generales

- Referir a un centro con experiencia
- Observación estrecha para el tratamiento de pacientes naïve con síntomas de la clase funcional I – OMS para monitorear la progresión que puede indicar el comienzo del tratamiento con la medicación
- Evitar el embarazo en pacientes con HAP
- Inmunizar contra la gripe y la infección neumocócica.
- Considerar la rehabilitación de ejercicio supervisado en pacientes con HAP

Terapia de apoyo

- Oxigenoterapia continua a largo plazo indicada en pacientes con HAP cuando el oxígeno arterial es consistentemente < 8 kilopascales (kPa) (60 mm Hg).
- Considerar anticoagulante oral en pacientes con HAP idiopática, HAP hereditaria, y HAP debido al uso de anorexígenos.
 - Warfarina puede disminuir la mortalidad en los pacientes con HAP.
 - La anticoagulación puede reducir la mortalidad en los pacientes con HAP idiopática, pero no en pacientes con otros tipos de HAP.
- Tratamiento diurético indicado en pacientes con HAP con signos de insuficiencia ventricular derecha y retención de líquidos.
- No prescribir los siguientes medicamentos cardiovasculares a menos que sea requerido por las comorbilidades.
 - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

¹⁴ Pulmonary hypertension classification and treatment. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Updated 2015 sep 23]. [Fecha de consulta: Enero 2016]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



- Antagonistas de los receptores de angiotensina-2.
- Betabloqueadores.
- Ivabradina
- Considerar la corrección de la anemia y/o nivel de hierro en pacientes con HAP

Bloqueadores de los canales de calcio indicado para pacientes con los síntomas de la clase funcional II – III de la OMS que responden al test de vasoreactividad.

- El uso del test de vasoreactividad para identificar pacientes con HAP idiopática, HAP heredable, y HAP asociado con el uso de anorexigénico en quienes pueden ser tratados con altas dosis de bloqueadores de los canales de calcio.
- Los pacientes que tienen respuestas positivas al test de vasoreactividad y responden al tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio pueden tener 95% -97% de sobrevida durante 5-7 años con altas dosis de bloqueadores de canales de calcio.
- Considerar dosis inicial de:
 - Nifedipino de liberación lenta 30mg dos veces al día.
 - Diltiazem 60mg 3 veces al día.
 - Amlodipinio 2,5mg una vez al día.
- Incrementar cautelosa y de forma progresiva a la dosis máxima tolerada
 - Nifedipino 120 - 240 mg / día
 - Diltiazem 240 - 720 mg / día
 - Amlodipino 20 mg / día

Terapia específica de HAP adicional para pacientes que, o bien no son candidatos para los bloqueadores de canales de calcio o que permanecen sintomáticos mientras toman los bloqueadores de canales de calcio.

- Terapia de combinación inicial con ambrisentan más tadalafilo indicado en pacientes con síntomas de la clase funcional II y III de la OMS.
- Los prostanoides pueden reducir la mortalidad en los pacientes con HAP
 - Epoprostenol por infusión intravenosa continua puede mejorar a corto plazo la capacidad de ejercicio y parece mejorar la supervivencia en pacientes con HAP idiopática.
 - Iloprost inhalado puede mejorar la capacidad de ejercicio y el estado funcional de los pacientes con hipertensión pulmonar avanzada.
 - Treprostinilo subcutáneo puede mejorar la capacidad de ejercicio en pacientes con HAP.
 - Monoterapia de treprostinilo oral puede mejorar la prueba de caminata en pacientes con HAP.
- Antagonistas del receptor de endotelina (ARE)
 - Mejora la capacidad de ejercicio, la disnea y la clase funcional en pacientes con HAP
 - Las opciones incluyen bosentan y ambrisentan y macitentan
- Los inhibidores de la fosfodiesterasa (IFD) pueden reducir la hospitalización e incrementar la prueba de caminata en pacientes con HAP.
 - Sildenafil 20mg oral 3 veces al día mejora la capacidad de ejercicio en adultos con HAP.
 - Tadalafilo 40mg oral una vez al día puede mejorar la capacidad de ejercicio y el tiempo hasta el empeoramiento clínico en pacientes con HAP.
 - Vardenafilo 5mg oral dos veces al día puede incrementar la capacidad de ejercicio y reduce la presión arterial pulmonar en pacientes con HAP.
- Estimuladores guanilato ciclasa soluble.
 - Riociguat aprobado por la FDA para mejorar la capacidad de ejercicio y el retraso del empeoramiento clínico de la HAP de causas idiopáticas, hereditarias, o asociado con enfermedades del tejido conectivo en adultos.
 - Riociguat puede mejorar la capacidad de ejercicio en pacientes con HAP.



- Las combinaciones de drogas secuenciales específicas a tener en cuenta en pacientes sintomáticos que no responde a los tratamientos iniciales incluyen la adición de:
 - Macitentan a sildenafil en pacientes con síntomas de la clase funcional II y III de la OMS.
 - Riociguat a bosentan en pacientes con síntomas de la clase funcional II y III de la OMS.
 - Selexipag a ARE y/o IFD para pacientes con síntomas de la clase funcional II y III de la OMS.
 - Sildenafil a epoprostenol solamente para los pacientes con síntomas de la clase funcional III.

Procedimiento quirúrgico para síntomas refractarios incluyen septostomía auricular con balón y trasplante de pulmón.

Seguimiento regular cada 3 – 6 meses en pacientes estables con HAP.

Grupo 1`-Enfermedad pulmonar veno oclusiva (EPVO)

- Referir a los pacientes con EPVO a un centro para trasplante pulmonar.
- Considerar el manejo de pacientes en centros experimentados debido al riesgo de edema pulmonar con terapias específicas para HAP.
- Terapias específicas para HAP asociado con edema pulmonar en pacientes con EPVO en serie de casos y casos reportes.
 - Epoprostenol reportó mejorar la prueba de caminata y el índice cardíaco, pero incrementó el requerimiento de la suplementación de oxígeno en pacientes con EPVO o Hemangiomatosis capilar pulmonar en pacientes que esperaban el trasplante pulmonar. Basado en una serie de casos (8 pacientes). Referencia – Circ J 2012; 76(7): 1729.
 - Epoprostenol reportó mejorar la clase funcional y dinámico a cardiopulmonar en pacientes con EPVO que esperaban el trasplante pulmonar. Basado en una serie de casos (12 pacientes). Referencia – Eur Respir J 2009 Dec; 354(6): 1348.
 - Epoprostenol solo y combinado con sildenafil reportaron mejorar la presión arterial y síntomas en EPVO. Basado en 3 casos reporte. Referencia - Chest 1995 Dec;108 (6):1754.

Grupo 2: Hipertensión pulmonar debido a patología de corazón izquierdo

- Tratar la condición subyacente del corazón izquierdo.
- No tratar a los pacientes con terapias que son específicas para la hipertensión arterial pulmonar.
- American College of Chest Physicians y la American Thoracic Society recomiendan en contra de ofrecer rutinariamente tratamiento farmacológico con agentes vasoactivos avanzados aprobados sólo para el manejo de la hipertensión arterial pulmonar a pacientes con hipertensión pulmonar resultante de una enfermedad cardíaca izquierda o enfermedades pulmonares hipoxémicas (Grupo 2 o 3 de hipertensión pulmonar).
- Considerar referir a los pacientes con componente pre-capilar severo (alta presión diastólica y/o alta resistencia vascular pulmonar) a centros con expertos en HP.

Grupo 3: Hipertensión pulmonar debido a enfermedad pulmonar o hipoxia

- Tratar enfermedad pulmonar subyacente, incluyendo la terapia de oxígeno a largo plazo en pacientes con hipoxemia crónica.
- No tratar a los pacientes con terapias específicas para la HAP.
- Referir a los pacientes con hallazgos ecocardiográficos de HP severa y / o severa disfunción ventricular derecha a centros con expertos en HP.

Grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

- Para todos los pacientes:



- Administrar anticoagulantes indefinidamente a menos que esté contraindicado, si los pacientes reciben o no la endarterectomía pulmonar.
 - warfarina con INR 2-3 reduce la probabilidad de embolia pulmonar recurrente.
 - Se recomienda el manejo por un equipo multidisciplinario.
 - considerar la rehabilitación supervisada de ejercicio cardiopulmonar en cualquier paciente, independientemente de la elección quirúrgica o la historia
- Para los pacientes con HPTEC accesibles quirúrgicamente, realice la endarterectomía pulmonar:
 - Evaluar a los pacientes con HPTEC probada para la endarterectomía pulmonar incluso si los síntomas son leves, no demorar la evaluación de candidatos potenciales para la cirugía.
 - Considerar ofrecer epoprostenol IV a pacientes con HPTEC accesibles quirúrgicamente y New York Heart Association (NYHA) clase funcional III-IV con resistencia vascular pulmonar $> 1.200 \text{ dinas x segundo/cm}^5$ y/o insuficiencia ventricular derecha para mejorar la operabilidad.
 - Alternativas a la endarterectomía pulmonar:
 - Realizar trasplante de pulmón en pacientes con clase funcional NYHA III IV y HPTEC inoperable o hipertensión pulmonar residual posterior a la endarterectomía pulmonar.
 - Considerar balón de angioplastia de la arteria pulmonar en pacientes que no son elegibles para endarterectomía pulmonar.
- Para los pacientes con HPTEC quienes no son candidatos a cirugía o que tienen hipertensión pulmonar residual después de la operación no susceptible de repetir la endarterectomía pulmonar, considerar la terapia médica.
 - Recomiendan Riociguat $\leq 2,5 \text{ mg}$ 3 veces al día.
 - Riociguat mejora la capacidad de ejercicio en pacientes con HPTEC.
 - Evitar los bloqueadores del canal de calcio.
 - Considerar el uso de medicamentos off – label aprobados para la hipertensión arterial pulmonar.
 - Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, incluyendo sildenafil y tadalafilo.
 - Antagonista del receptor de endotelina (ARE), incluyendo bosentan, ambrisentan y macitentan.
 - Prostanoides, incluyendo epoprostenol IV, treprostinilo IV, o treprostinilo por vía subcutánea.
 - Combinaciones de terapias de medicamentos no recomendados.

Grupo 5: Hipertensión pulmonar causa no clara o multifactorial

- Se sugiere el tratamiento del trastorno subyacente para aquellos pacientes con hipertensión pulmonar (HP) y asociada a enfermedad crónica.
- Terapias específicas para HAP reportaron mejorar la dinámica cardiopulmonar pero no la clase funcional o la prueba de caminata en pacientes con HP debido a la histiocitosis de células de Langerhans. (Nivel de evidencia 3 – falta directa). Basado en series de casos

UpToDate¹⁵

La gravedad inicial de la HP debe ser determinada antes de iniciar la terapia. El deterioro funcional y alteración hemodinámica son los principales determinantes de la gravedad de la enfermedad:

- La importancia funcional de la HP se determina midiendo la capacidad de ejercicio. A partir de la capacidad de ejercicio, los pacientes pueden ser determinados según la clase funcional de la OMS

¹⁵ Rubin L.J.; Hopkins W. Treatment of pulmonary hypertension in adults. UpToDate® Literature review current. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



- La presión sistólica arterial pulmonar y la función ventricular derecha puede ser estimado por ecocardiografía, y luego hacer un diagnóstico presuntivo de HP. La cateterización cardíaca derecha se debe realizar para medir con precisión los parámetros hemodinámicos y confirme que existe HP. Sin embargo, el cateterismo cardíaco derecho es con frecuencia diferido hasta que la terapia avanzada sea indicada, ya que es un procedimiento invasivo. Una vez que la gravedad de la hipertensión pulmonar del paciente ha sido determinada, puede ser considerado el tratamiento inicial.

Tratamiento inicial

El tratamiento inicial (primario) debe ser dirigido a la causa subyacente de la HP. Además, deben evaluarse la necesidad de diurético, oxígeno, y la terapia anticoagulante

- Los autores sugieren diuréticos para los pacientes con retención de líquidos debido a la HP.
- El tratamiento anticoagulante está indicado para los pacientes con el grupo 4 HP. Para los pacientes con HAP asociada a esclerosis sistémica sugieren no administrar la terapia anticoagulante. Para los pacientes, incluyendo aquellos con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), HAP hereditaria e HAP inducido por drogas y VIH, sugieren la terapia anticoagulante administrada caso por caso.
- Para los pacientes con el grupo 3 HP y en reposo o hipoxemia por el ejercicio, recomiendan oxígeno suplementario. Para los pacientes con otros tipos de HP, sugieren oxígeno suplementario si existe el descanso, el ejercicio, o hipoxemia nocturna.

Tratamiento avanzado

El tratamiento avanzado está dirigido a tratar la propia HP, en lugar de la causa subyacente de la HP. Estos incluyen tratamiento con prostanoides, antagonistas de receptores de endotelina, inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, estimulante guanilato ciclasa soluble o pocas veces bloqueadores de los canales de calcio.

El tratamiento avanzado no debe ser administrado hasta que un diagnóstico de cateterización cardíaca derecha (CCD) e investigaciones extensas para determinar la etiología de la HP haya sido realizado. Adicionalmente, la mayoría de los pacientes con el grupo 1 HAP, en particular, aquellos con HAP idiopática, HAP hereditaria, e HAP inducida por anorexígenos, deben someterse a pruebas de reactividad vascular durante la CCD que facilita la selección del agente.

El tratamiento avanzado es considerado para pacientes que tienen HP en clase funcional II, III o IV de la OMS a pesar del tratamiento primario adecuado. El tratamiento avanzado es ampliamente aceptado para muchos pacientes con el grupo 1 HAP. Por el contrario, para los pacientes con el grupo 3 HP, grupo 4 HP, o grupo 5 HP debería ser considerado en base al caso por caso, después sopesar los riesgos versus los beneficios. La terapia avanzada no debería ser administrada a la mayoría de pacientes con el grupo 2 HP.

Después de iniciar el tratamiento, la mayoría de los pacientes son objeto de seguimiento dentro de cuatro a seis semanas para evaluar la respuesta clínica y hemodinámica. Los pacientes con HAP refractarios pueden requerir terapia alternativa o combinación. Para aquellos que son refractarios a todas las intervenciones médicas, las opciones son trasplante de pulmón o creación de un shunt de derecha a izquierda por septotomía atrial.

Dos cuestiones merecen atención antes de seleccionar un paciente de terapia avanzada. En primer lugar, la evidencia de apoyo de terapia avanzada proviene principalmente de estudios que incluyeron pacientes con HAP idiopática y la esclerodermia relacionada a HAP; es por ello que la extrapolación a otras poblaciones de pacientes debe hacerse con precaución. Además, la administración de terapia avanzada a pacientes con otras formas de hipertensión pulmonar (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática relacionada a HAP)



puede ser potencialmente dañinos. En segundo lugar, la mayoría de los médicos están de acuerdo en que los pacientes deben ser seleccionados y la terapia avanzada administrada solamente en centros especializados donde los médicos tienen experiencia en la evaluación y manejo de los pacientes con HP.

Grupo 1 HAP – La terapia avanzada es a menudo necesaria para los pacientes con el grupo 1 PAH porque no existen terapias eficaces primarias. Además, los ensayos aleatorizados muestran resultados favorables en esta población de pacientes con HP (por ejemplo, la mejora de la supervivencia, la prueba de caminata en 6 minutos, la clase funcional y la hemodinámica pulmonar, así como el tiempo retardado hasta la progresión de la enfermedad).

De acuerdo a la Clase funcional OMS, el UpToDate sugiere las siguientes intervenciones terapéuticas:

Clase I - Estos pacientes no requieren tratamiento farmacológico; sin embargo, deben ser estrechamente monitorizados por la progresión de la enfermedad a un nivel funcional que puede justificar la terapia. También deben ser tratadas cualquier condición coexistente que empeoren la hipertensión pulmonar (por ejemplo, apnea obstructiva del sueño).

Clase II y III - Para pacientes en clase II y III con un nuevo diagnóstico de HAP que son naïve a fármacos, muchos expertos inicialmente administran fármacos orales en combinación que se dirigen a la endotelina y a las vías del óxido nítrico. Se prefiere la combinación de tadalafilo y ambrisentan porque se asocia con una reducción significativa en la tasa de fracaso clínico comparado con la monoterapia con cualquier fármaco solo. Para aquellos que tienen una contraindicación para cualquiera de estos fármacos, se prefiere la sustitución con otro fármaco oral en la misma clase, aunque tales combinaciones no están bien probadas y las interacciones entre medicamentos potencialmente pueden limitar el resultado.

Otras opciones incluyen regímenes alternativos orales combinados de dos agentes de una clase diferente (con excepción de la combinación de inhibidores de la PDE5 y estimulantes de la guanilato ciclasa), o terapia oral como agente único. Los agentes orales adecuados incluyen ambrisentan, bosentan, macitentan, sildenafil, tadalafilo o riociguat oral.

No se conoce si los resultados en los beneficios a largo plazo de la terapia de combinación secuencial comparado con la terapia de combinación inicial son similares.

Para los pacientes con clase III que tienen una rápida progresión u otros marcadores de mal pronóstico clínico, los autores refieren que ocasionalmente inician con epoprostenol intravenoso, treprostinilo por vía intravenosa o subcutánea, o treprostinil inhalado o iloprost (por ejemplo, la evidencia ecocardiográfica de dilatación severa del ventrículo derecho y la disfunción o la presencia de un derrame pericárdico).

Clase IV - Los pacientes con HP severa clase funcional IV de la OMS deben ser tratados con un prostanoides parenteral. La mayoría de los médicos consideran epoprostenol intravenoso como el agente preferido. Treprostinilo intravenoso o subcutáneo es una alternativa razonable. Treprostinilo inhalado o iloprost es una opción para los pacientes que se niegan o no pueden recibir terapia intravenosa.

Enfermedad refractaria - Para los pacientes con enfermedad refractaria o pobremente respondedores a la monoterapia, es apropiada la terapia de combinación con un agente de una clase diferente. Debe consistir de dos agentes con diferentes mecanismos de acción. Los agentes de dos de las tres clases siguientes se suelen utilizar en combinación: prostanoides, antagonistas del receptor de endotelina y potenciadores de óxido nítrico (inhibidores de la PDE5 o estimulante de la guanilato ciclasa). Los inhibidores de la PDE5 y estimulante de la guanilato ciclasa ambos estimulan el óxido nítrico, por lo tanto, no deben



ser utilizados en combinación debido al alto riesgo de hipotensión. En raras ocasiones, es usado un tercer agente. Los datos para apoyar combinaciones específicas son limitados.

Grupo 2 HP - Para la mayoría de los pacientes con el grupo 2 HP (HP secundaria a enfermedad cardíaca izquierda), la terapia avanzada se debe evitar, ya que puede ser perjudicial. Sin embargo, hay algunas situaciones en las cuales la terapia avanzada puede ser considerada para el grupo 2 HP (por ejemplo, los pacientes con HP persistente debido a la enfermedad de la válvula mitral que han sido sometidos a reemplazo de la válvula mitral con normalización de la presión de la aurícula izquierda).

Grupo 3 HP – La terapia avanzada no está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos para los pacientes con el grupo 3 HP (HP secundaria a enfermedad pulmonar crónica o hipoxemia) y algunas guías están en contra de su uso en esta población, excepto en el contexto de un ensayo clínico. A pesar de esto, en ocasiones se considera a los pacientes que permanecen en la clase funcional III o IV a pesar de la corrección de la hipoxemia y la optimización de la enfermedad de base, sobre todo si la gravedad de la HP está fuera de proporción con la gravedad de la enfermedad pulmonar parenquimal.

La terapia avanzada para los pacientes con el grupo 3 PH sólo debe iniciarse en centros especializados y administrada con cautela debido a su potencial para empeorar el desajuste perfusión-ventilación y el aumento de la hipoxemia, un efecto que puede ser específico de la enfermedad o la formulación.

Como ejemplos, pequeños estudios observacionales de pacientes con fibrosis pulmonar sugieren que epoprostenol aumenta la hipoxemia mientras que el óxido nítrico inhalado, iloprost inhalado y sildenafil oral no parecen tener este efecto en la misma población. Sin embargo, mientras que el sildenafil oral no empeora la hipoxemia en pacientes con el grupo 3 HP debido a la fibrosis pulmonar, este fue asociado con una hipoxemia agravada en pacientes con el grupo 3 HP debido a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Grupo 4 HP – La tromboendarterectomía pulmonar es potencialmente la única terapia curativa para el grupo 4HP. Sin embargo la terapia avanzada con riociguat puede ser considerado para pacientes con HPTEC y clase funcional II – IV de la OMS que no son candidatos a cirugía o tienen un resultado hemodinámico subóptimo tras tromboendarterectomía. También puede ser administrado a pacientes como un puente a la cirugía.

Grupo 5 HP - El rol de la terapia avanzada para los pacientes en esta categoría de HP es desconocida debido a mecanismos multifactoriales poco claros. Pequeños estudios han abordado el papel de la terapia avanzada para pacientes con HP en relación con la sarcoidosis. Un estudio retrospectivo de 13 pacientes con HP relacionados a sarcoidosis que fueron tratados con prostaciclina intravenosa (monoterapia o en combinación con terapias orales) informó mejora en el gasto cardíaco, la resistencia vascular pulmonar, y la clase funcional a los 12 meses. Otra serie de ocho pacientes describieron resultados similares con la monoterapia con epoprostenol por vía intravenosa, mientras que otro estudio informó que los pacientes cuidadosamente seleccionados pueden pasar de la infusión de prostanoïdes a bosentan por vía oral.

La terapia específica para HP se ha administrado de forma individual a pacientes con HP asociada a la enfermedad de células falciformes pero los ensayos hasta el momento no han ofrecido efectos clínicamente significativos.

Los autores del UpToDate mencionan que no existe un mejor enfoque para la selección de un agente de la terapia avanzada, la estrategia es elegir un agente en base a varios factores,



incluyendo la clase funcional de la OMS, la función ventricular derecha, hemodinámicas, pruebas de reactividad vascular y las características y preferencias del paciente. Se apoyan en los datos de los ensayos aleatorios y coinciden también con el enfoque propuesto por el quinto Simposio Mundial sobre hipertensión pulmonar y el American College of Chest Physicians.

Antes de iniciar la terapia avanzada, se recomienda que los pacientes con el grupo 1 HAP se sometan a una prueba de reactividad vascular, en particular los pacientes con HAP idiopática, HAP hereditaria, y HAP inducida por anorexígenos que son los grupos de pacientes con mayor probabilidad de responder; los pacientes con formas asociadas de la HAP (enfermedad del tejido conectivo, enfermedad cardíaca congénita, VIH, hipertensión portal, y la esquistosomiasis) rara vez son vasorreactivas y como tal el test de reactividad vascular no es absolutamente necesario. El test de reactividad vascular facilita la selección del agente mediante la identificación de aquellos que pueden responder a los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), que son menos costosos y tienen menos efectos secundarios que otras formas de terapia avanzada. Los pacientes con un test de reactividad vascular negativo pueden ser candidatos para la terapia avanzada con un prostanoides, antagonista del receptor de endotelina, inhibidor de la fosfodiesterasa 5, o estimulante de la guanilato ciclase soluble.

El test de reactividad vascular consiste en la administración de un vasodilatador de acción corta seguido por medición de la respuesta hemodinámica utilizando un CCD. Los agentes de uso común para los test de reactividad vascular incluyen óxido nítrico inhalado, epoprostenol y adenosina.

- El óxido nítrico inhalado es el agente comúnmente usado y se administra 10 a 20 ppm. Es selectivo para la vasculatura pulmonar con efectos sistémicos mínimos y por tanto es mejor tolerado que los agentes intravenosos.
- El epoprostenol se infunde a una velocidad de 1 a 2 ng / kg por min incrementando por 2 ng / kg por min cada 5 a 10 minutos hasta una caída clínicamente significativa en la presión sanguínea, un aumento en la frecuencia cardíaca, o desarrollo de síntomas adversos (por ejemplo, náuseas, vómitos, dolor de cabeza).
- La adenosina se administra por vía intravenosa en dosis de 50 mcg / kg por min incrementando cada dos minutos hasta el desarrollo de síntomas incómodos o una dosis máxima de 200 a 350 mcg / kg por min.

La prueba se considera positiva si la PAPm disminuye al menos 10 mmHg y a un valor menor de 40 mmHg, con un gasto cardíaco aumentado o sin cambios, y una presión arterial sistémica mínimamente reducida o sin cambios. Los pacientes con una prueba de reactividad vascular positiva son candidatos para un ensayo con BCC (dihidropiridina o diltiazem). En contraste, los pacientes con una prueba de reactividad vascular negativa deben ser tratados con un agente alternativo porque los BCC no han demostrado ser beneficioso en estos pacientes y puede ser perjudicial.

Los pacientes con hipertensión portopulmonar raras veces son vasorreactivos y están en mayor riesgo de secuelas adversas de la terapia vasodilatadora pura; por lo tanto, ni las pruebas de reactividad vascular ni los BCC se indica en este grupo.

Las contraindicaciones para las pruebas de reactividad vascular incluyen baja presión arterial sistémica, bajo índice cardíaco, o la presencia de síntomas graves (clase funcional IV), ya que puede ocurrir hipotensión y de vez en cuando colapso cardiovascular con la administración del vasodilatador. Por lo tanto, la mayoría de los médicos están de acuerdo en que las pruebas de reactividad vascular aguda sólo deben ser realizadas por médicos con experiencia en la realización e interpretación de este procedimiento.



Best Practice¹⁶ Realiza las siguientes recomendaciones con respecto al tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1).

Ongoing		(summary)	
Patient group	Tx line	Treatment	
positive response to acute vasoreactivity testing with no contraindication to calcium-channel blockers	1st	trial of a calcium-channel blocker	
	plus	lifestyle changes	
	plus	anticoagulant	
	adjunct	diuretic	
	adjunct	supplemental oxygen	
	adjunct	digoxin	
	2nd	atrial septostomy or lung transplantation	
negative response to acute vasoreactivity testing or calcium-channel blockers contraindicated			
low risk	1st	endothelin receptor antagonist or phosphodiesterase-5 inhibitor or riociguat or combination therapy	
	plus	lifestyle changes	
	plus	anticoagulant	
	adjunct	diuretic	
	adjunct	supplemental oxygen	
	adjunct	digoxin	
	2nd	prostanoid ± endothelin receptor antagonist or phosphodiesterase-5 inhibitor or riociguat	
	plus	lifestyle changes	
	plus	anticoagulant	
	adjunct	diuretic	
	adjunct	supplemental oxygen	
	adjunct	digoxin	
	3rd	atrial septostomy or lung transplantation	
	high risk	1st	prostanoid
		plus	lifestyle changes
plus		anticoagulant	
adjunct		diuretic	
adjunct		supplemental oxygen	
adjunct		digoxin	
2nd		endothelin receptor antagonist or phosphodiesterase-5 inhibitor or riociguat ± prostanoid	
plus		lifestyle changes	
plus		anticoagulant	
adjunct		diuretic	
adjunct		supplemental oxygen	
adjunct		digoxin	
3rd		atrial septostomy or lung transplantation	

¹⁶ Heresi GA, Dweik RA, Idiopathic pulmonary arterial hypertension. Best Practice® Last updated: Jan 05.2015. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2016]. URL disponible en: <http://www.bestpractice.com/>



Primary options

- > bosentan: 62.5 mg orally twice daily for 4 weeks, then increase to 125 mg twice daily thereafter

OR

- > ambrisentan: 5-10 mg orally once daily

OR

- > macitentan: 10 mg orally once daily

OR

- > sildenafil: 20 mg orally three times daily

OR

- > tadalafil: 40 mg orally once daily

OR

- > riociguat: 0.5 to 1 mg orally three times daily initially, increase gradually according to response, maximum 7.5 mg/day

GUIAS DE PRACTICA CLINICA

European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) Guidelines (2016)¹⁷ realiza las siguientes recomendaciones de acuerdo al nivel de evidencia para el tratamiento de la hipertensión pulmonar de acuerdo a su clasificación:

Table 1 Classes of recommendations

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
<i>Class IIa</i>	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
<i>Class IIb</i>	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Table 2 Level of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

¹⁷ European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal (2016) 37, 67–119 doi:10.1093/eurheartj/ehv317

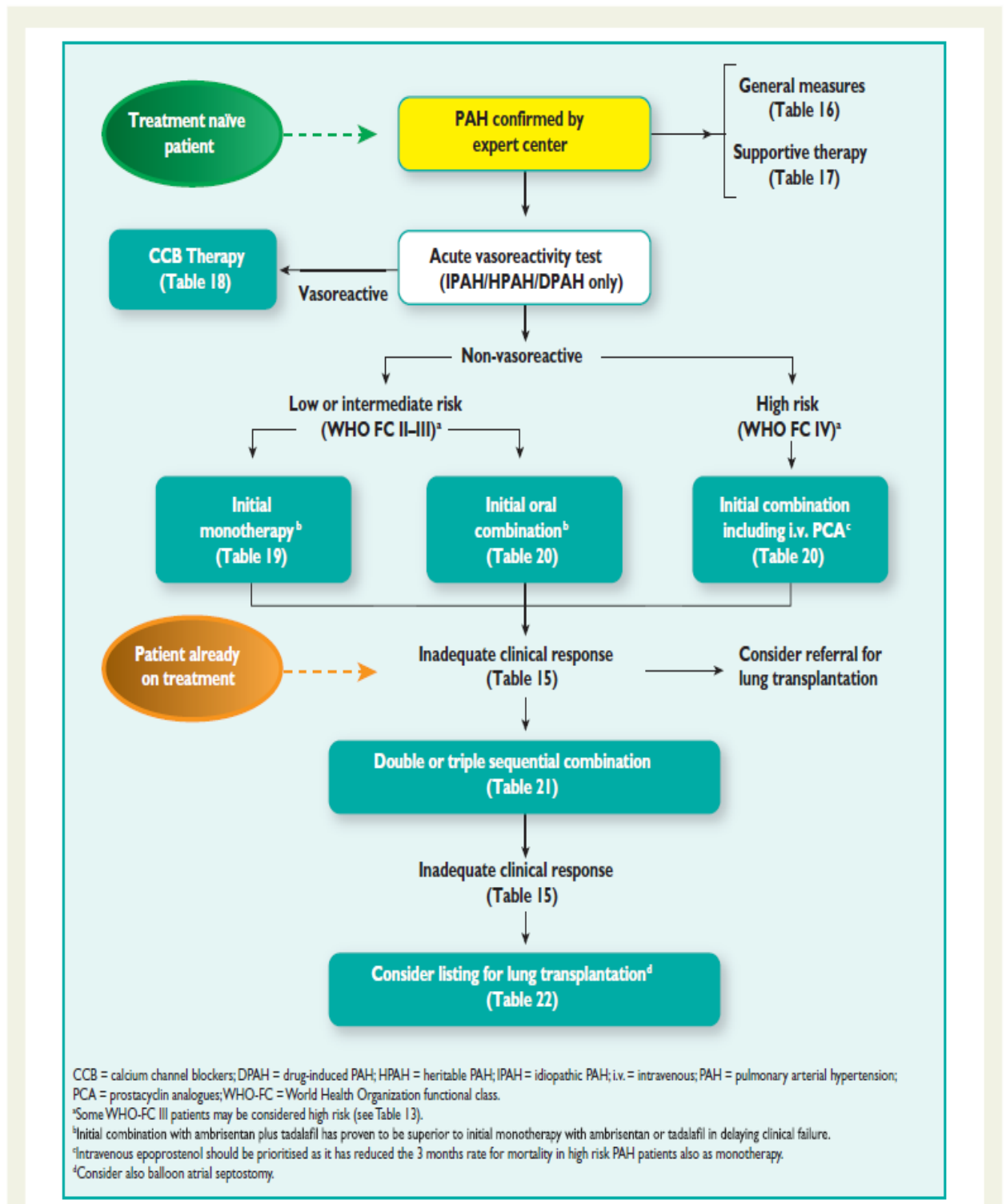
Grupo 1 – Hipertensión arterial pulmonar

Figure 2 Evidence based treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension patients (for group 1 patients only; see description in the text).

Terapia de apoyo: El tratamiento diurético es recomendado en pacientes con HAP y signos de insuficiencia ventricular derecha y retención de líquidos. Oxigenoterapia continua a largo plazo es recomendada en pacientes con HAP cuando la presión de oxígeno de sangre arterial es < 8kpa (60mmHg). El tratamiento anticoagulante oral puede ser considerado en pacientes con HAP idiopática, HAP hereditaria e HAP debido al uso de anorexigénicos. La corrección de anemia y/o hierro puede ser considerado en pacientes con HAP.

Table 18 Recommendations for calcium channel blocker therapy in patients who respond to the acute vasoreactivity test

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
High doses of CCBs are recommended in patients with IPAH, HPAH and DPAH who are responders to acute vasoreactivity testing	I	C	84,85
Close follow-up with complete reassessment after 3–4 months of therapy (including RHC) is recommended in patients with IPAH, HPAH and DPAH treated by high doses of CCBs	I	C	84,85
Continuation of high doses of CCBs is recommended in patients with IPAH, HPAH and DPAH in WHO-FC I or II with marked haemodynamic improvement (near normalization)	I	C	84,85
Initiation of specific PAH therapy is recommended in patients in WHO-FC III or IV or those without marked haemodynamic improvement (near normalization) after high doses of CCBs	I	C	84,85
High doses of CCBs are not indicated in patients without a vasoreactivity study or non-responders unless standard doses are prescribed for other indications (e.g. Raynaud's phenomenon)	III	C	

CCB = calcium channel blocker; DPAH = drug-induced PAH; HPAH = heritable PAH; IPAH = idiopathic PAH; PAH = pulmonary arterial hypertension; RHC = right heart catheterization; RV = right ventricular; WHO-FC = World Health Organization functional class.

Table 19 Recommendations for efficacy of drug monotherapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. The sequence is by pharmacological group, by rating and by alphabetical order

Measure/treatment		Class ^a -Level ^b						Ref. ^c	
		WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV			
Calcium channel blockers		I	C ^d	I	C ^d	-	-	84,85	
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan	I	A	I	A	IIb	C	194	
	Bosentan	I	A	I	A	IIb	C	196–200	
	Macitentan ^e	I	B	I	B	IIb	C	201	
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C	205–208	
	Tadalafil	I	B	I	B	IIb	C	211	
	Vardenafil ^g	IIb	B	IIb	B	IIb	C	212	
Guanylate cyclase stimulators	Riociguat	I	B	I	B	IIb	C	214	
Prostacyclin analogues	Epoprostenol	Intravenous ^e	-	-	I	A	I	A	220–222
		Inhaled	-	-	I	B	IIb	C	229–231
	Iloprost	Intravenous ^g	-	-	IIa	C	IIb	C	232
		Treprostinil	Subcutaneous	-	-	I	B	IIb	C
	Treprostinil	Inhaled ^g	-	-	I	B	IIb	C	237
		Intravenous ^f	-	-	IIa	C	IIb	C	234
		Oral ^g	-	-	IIb	B	-	-	238–240
	Beraprost ^g	-	-	IIb	B	-	-	218	
IP receptor agonists	Selexipag (oral) ^g	I	B	I	B	-	-	241,248	

EMA = European Medicines Agency; PAH = pulmonary arterial hypertension; RCT = randomized controlled trial; WHO-FC = World Health Organization functional class.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

^dOnly in responders to random vasoreactivity tests = class I, for idiopathic PAH, heritable PAH and PAH due to drugs; class IIa, for conditions associated with PAH.

^eTime to clinical worsening as primary endpoint in RCTs or drugs with demonstrated reduction in all-cause mortality.

^fIn patients not tolerating the subcutaneous form.

^gThis drug is not approved by the EMA at the time of publication of these guidelines.

Table 20 Recommendations for efficacy of initial drug combination therapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. Sequence is by rating

Measure/ treatment	Class ^a -Level ^b						Ref. ^c
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Ambrisentan + tadalafil ^d	I	B	I	B	IIb	C	247
Other ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C	-
Bosentan + sildenafil + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	246
Bosentan + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	198, 245
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	-

ERA = endothelin receptor antagonist; i.v. = intravenous; PDE-5i = phosphodiesterase type 5 inhibitor; RCT = randomized controlled trial; s.c. = subcutaneous; WHO-FC = World Health Organization functional class.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting recommendations.
^dTime to clinical failure as primary endpoint in RCTs or drugs with demonstrated reduction in all-cause mortality (prospectively defined).

Grupo 2- HP secundaria a enfermedad cardíaca izquierda, el objetivo de la terapia en este grupo es mejorar el manejo de la condición subyacente antes de considerar las medidas específicas para tratar la HP. Esto incluye la reparación de la enfermedad cardíaca valvular cuando esté indicado y una terapia agresiva para la insuficiencia cardíaca con reducida función sistólica. La razón para usar una terapia de HAP en la HP secundaria a enfermedad cardíaca izquierda ha sido apoyada por estudios de toxicidad aguda o de corto plazo utilizando prostanoides, ERAs y PDE-5. La mayor parte de estos estudios informaron constantemente mejoras en la hemodinámica, la capacidad de ejercicio y los síntomas. Sin embargo, estos estudios llevan importantes limitaciones metodológicas (pequeño tamaño de la muestra, solo un centro, sin o poco claro proceso de asignación al azar) que no proporcionan suficiente evidencia para apoyar el uso de estos fármacos en el manejo clínico del paciente. No hay nueva evidencia que apoye el uso de las terapias para la HAP en este grupo de pacientes, debido en parte a la ausencia de estudios específicamente en pacientes estratificados para HP y/o dirigidos en esta condición específica. Dichos ensayos son necesarios para hacer frente a esta área insatisfecha de necesidad médica y los ensayos clínicos deben incluir pacientes con HP pre- capilar y post capilar combinada. Por lo tanto el uso de terapias aprobadas para la HAP no es recomendada en pacientes con HP secundaria a enfermedad cardíaca izquierda.

Grupo 3- HP debido a enfermedad pulmonar

La experiencia publicada con el tratamiento farmacológico dirigido a la HAP es escasa, y hasta ahora no hay evidencia de ECA que sugieran que los fármacos para la HAP resulten en la mejoría de los síntomas o los resultados en pacientes con enfermedad pulmonar.

En resumen, los pacientes con HP y enfermedad pulmonar que son hipoxémicos deben recibir terapia de O₂ a largo plazo, adaptando las recomendaciones generales para la

EPOC. El tratamiento de la enfermedad pulmonar subyacente debe ser optimizado. El uso de fármacos aprobados para la HAP no es recomendada para los pacientes con HP debida a enfermedad pulmonar. Los pacientes con sospecha de HAP, además de sus enfermedades pulmonares (caracterizado por anormalidades del parénquima pulmonar leve, síntomas insuficientemente explicado por perturbaciones mecánicas pulmonares y un "fenotipo HAP" hemodinámica, es decir, HP grave con alta PVR y baja CO) pueden ser tratados de acuerdo a las recomendaciones para la HAP, teniendo en cuenta las posibles consecuencias de la enfermedad pulmonar coexistente en los síntomas y la respuesta al tratamiento.

Grupo 4 – HP tromboembólica crónica (HPTEC):

La endarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección para los pacientes con HPTEC. El tratamiento médico óptimo para HPTEC consta de anticoagulantes y diuréticos, y O2 en los casos de insuficiencia cardíaca o hipoxemia. Se recomienda anticoagulación de por vida, incluso después de la cirugía, aunque no existen datos sobre la eficacia y la seguridad de los nuevos anticoagulantes orales. Riociguat puede ser recomendado para pacientes con HPTEC que no son candidatos a cirugía o tienen persistente/recurrente HPTEC después de la cirugía. También recomiendan el uso off-label de medicamentos aprobados para HAP en aquellos pacientes que no son candidatos a la cirugía.

Table 34 Recommendations for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
In PE survivors with exercise dyspnoea, CTEPH should be considered	IIa	C	449
Life-long anticoagulation is recommended in all patients with CTEPH	I	C	91
It is recommended that in all patients with CTEPH the assessment of operability and decisions regarding other treatment strategies should be made by a multidisciplinary team of experts	I	C	91
Surgical PEA in deep hypothermia circulatory arrest is recommended for patients with CTEPH	I	C	91
Riociguat is recommended in symptomatic patients who have been classified as having persistent/recurrent CTEPH after surgical treatment or inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon	I	B	441
Off-label use of drugs approved for PAH may be considered in symptomatic patients who have been classified as having inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon	IIb	B	437–440

Table 34 Continued

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Interventional BPA may be considered in patients who are technically non-operable or carry an unfavourable risk/benefit ratio for PEA	IIb	C	57, 444–446, 448
Screening for CTEPH in asymptomatic survivors of PE is currently not recommended	III	C	417

BPA = balloon pulmonary angioplasty; CTEPH = chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PAH = pulmonary arterial hypertension; PE = pulmonary embolism; PEA = pulmonary endarterectomy.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

Grupo 5 – HP con mecanismos no claros y/o multifactorial.

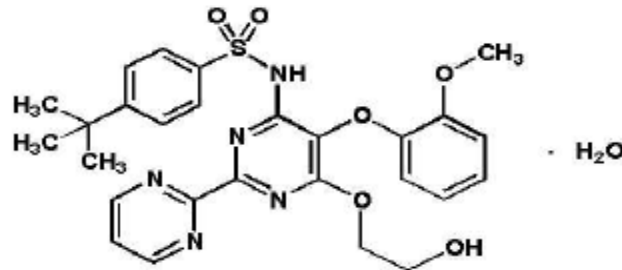
Estos pacientes necesitan un diagnóstico cuidadoso. El tratamiento es adaptado para este diagnóstico; el tratamiento de la HP es secundario. El axioma debe ser 'Tratar el pulmón no la presión'. No hay ECAs con respecto al uso de medicamentos aprobados para la HAP en el tratamiento de trastornos del grupo 5.

5.4 Información de la tecnología

Antagonistas de los receptores de Endotelina

La endotelina-1 (ET-1), una neurohormona, es uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos, y también induce fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardíaca y remodelación, siendo además proinflamatoria. Estos efectos están mediados por la unión de la endotelina a los receptores ETA y ETB situados en las células del músculo liso vascular y el endotelio. Las concentraciones de ET-1 en tejidos y plasma aumentan en distintos trastornos cardiovasculares y enfermedades del tejido conectivo, incluidas la hipertensión arterial pulmonar, esclerodermia, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, isquemia miocárdica, hipertensión sistémica y aterosclerosis, lo cual sugiere un papel patogénico de la ET-1 en estas enfermedades. En la hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardíaca, en ausencia de un antagonista de los receptores de endotelina, las concentraciones elevadas de ET-1 están en estrecha correlación con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades.^{16,17}

BOSENTAN^{18,19}



Bosentan es un antagonista competitivo y específico de los receptores de la endotelina A y B (ETA y ETB), con una afinidad ligeramente superior por los receptores de ETA que para los receptores de ETB. El impacto clínico de doble bloqueo de la endotelina es desconocida. Bosentan disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia cardíaca.

Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética de bosentan ha sido estudiada principalmente en sujetos sanos. Los datos, de carácter limitado, obtenidos en pacientes, demuestran que la exposición a bosentan en pacientes adultos con HAP es unas 2 veces superior a la observada en sujetos adultos sanos.

En adultos sanos, bosentan muestra una farmacocinética dosis- y tiempo-dependiente. El aclaramiento y el volumen de distribución disminuyen con dosis intravenosas crecientes y aumentan con el tiempo. Después de la administración oral, la exposición sistémica es proporcional a la dosis hasta los 500 mg. A dosis orales más elevadas, C_{max} y AUC aumentan menos que en proporción a la dosis.

Absorción: En voluntarios sanos, la biodisponibilidad absoluta de bosentan es aproximadamente del 50%, y no se ve afectada por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en un período de 3 a 5 horas.

Distribución: Bosentan se fija en gran medida a las proteínas plasmáticas (> 98%), principalmente a la albúmina. Bosentan no penetra en los eritrocitos.

¹⁸ European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de TRACLEER® (bosentan) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2016]. URL disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>.

¹⁹ Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de TRACLEER® (bosentan) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

Después de una dosis intravenosa de 250 mg se determinó un volumen de distribución (V_{ss}) de unos 18 litros.

Biotransformación y eliminación: Después de una dosis intravenosa única de 250 mg, el aclaramiento fue de 8,2 L/h. La vida media de eliminación terminal (t_{1/2}) es de 5,4 horas. Después de la administración de dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas de bosentan disminuyen gradualmente al 50%–65% de las observadas después de la administración de dosis únicas. Esta disminución probablemente se debe a la autoinducción de las enzimas hepáticas involucradas en su metabolismo. El equilibrio estacionario se alcanza en un plazo de 3 a 5 días. Bosentan es eliminado por excreción biliar después de su metabolismo hepático por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450. Menos del 3% de la dosis oral administrada se recupera en la orina.

Bosentan forma tres metabolitos, de los cuales sólo uno es farmacológicamente activo. Este metabolito se excreta principalmente inalterado por vía biliar. En pacientes adultos, la exposición al metabolito activo es mayor que en sujetos sanos. La exposición al metabolito activo puede estar incrementada en pacientes con evidencia de colestasis.

Bosentan es un inductor del CYP3A4 y CYP2C9 y posiblemente también del CYP2C19 y la P-glicoproteína. In vitro, bosentan inhibe la bomba exportadora de sales biliares en cultivos de hepatocitos.

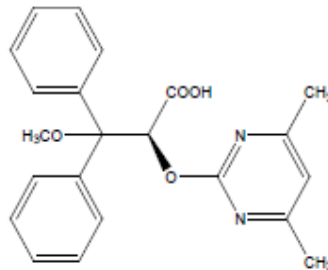
Datos in vitro han demostrado que bosentan no ejerce ningún efecto inhibitorio significativo sobre los isoenzimas del CYP ensayados (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Por consiguiente, no se espera que el bosentan aumente las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por estas isoenzimas.

Dosis y administración

Iniciar el tratamiento a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas y luego aumentar la dosis a 125 mg dos veces al día (dosis de mantenimiento). Las dosis superiores a 125 mg dos veces al día no parecen conferir beneficios adicionales suficientes para compensar el aumento del riesgo de hepatotoxicidad.

Bosentan se debe administrar en la mañana y por la noche, con o sin comida.

AMBRISENTAN^{20,21}



Ambrisentan es un principio activo que se administra por vía oral, perteneciente a la clase del ácido propanóico, que actúa como antagonista selectivo del receptor de endotelina (ARE) de tipo A (ET_A). La endotelina desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la HAP.

²⁰ European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de VOLIBRIS® (Ambrisentan) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>.

²¹ Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de LETAIRIS® (Ambrisentan) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>



- Ambrisentan es un potente antagonista ET_A (K_i 0,016 nM) y altamente selectivo (aproximadamente 4.000 veces más selectivo para ET_A que para ET_B). El impacto clínico de la alta selectividad es desconocida.
- Ambrisentan bloquea el subtipo ET_A , del receptor que se localiza mayoritariamente en células musculares lisas vasculares y miocitos cardiacos. De este modo se previene la activación de sistemas de segundos mensajeros mediada por la endotelina y que origina vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas.
- Se espera que la selectividad de ambrisentan por el receptor ET_A en lugar del receptor ET_B conserve la producción mediada por el receptor ET_B de los vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina.

Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética de ambrisentan (S-ambrisentan) en sujetos sanos es proporcional a la dosis. La biodisponibilidad absoluta de ambrisentan no se conoce. Ambrisentan se absorbe con C_{max} que se producen aproximadamente 2 horas después de la administración oral en sujetos sanos como en pacientes con HAP. Los alimentos no afectan su biodisponibilidad. Los estudios in vitro indican que ambrisentan es un sustrato de la P-gp. Ambrisentan está altamente ligada a las proteínas plasmáticas (99%). La eliminación de ambrisentan es predominantemente a través de vías no renales, pero las contribuciones relativas de metabolismo y la eliminación biliar no han sido bien caracterizados. En el plasma, el área bajo la curva (AUC) de 4-hidroximetil ambrisentan representa aproximadamente el 4% con respecto al AUC de ambrisentan. La inversión in vivo de S-ambrisentan a R-ambrisentan es insignificante. El aclaramiento oral promedio de ambrisentan es de 38 ml / min y 19 ml / min en sujetos sanos y en pacientes con HAP, respectivamente. Aunque ambrisentan tiene una vida media (VM) terminal de 15 horas, la concentración mínima media de ambrisentan en estado estacionario es de aproximadamente el 15% de la concentración máxima media y el factor de acumulación es de aproximadamente 1,2 después de la dosis diaria a largo plazo, lo que indica que la VM efectiva de ambrisentan es aproximadamente 9 horas.

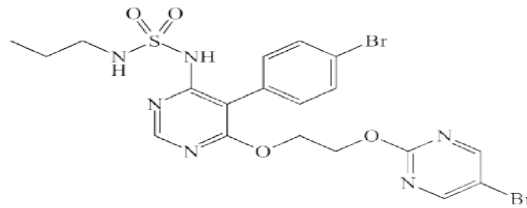
Dosis y administración

Ambrisentan en monoterapia

Se debe comenzar con una dosis de 5 mg una vez al día que se podrá aumentar a 10 mg diarios, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Ambrisentan en combinación con tadalafilo

Cuando se utiliza en combinación con tadalafilo, la dosis de ambrisentan se debe ajustar hasta alcanzar una dosis de 10 mg una vez al día.

MACITENTAN^{22; 23}

Macitentan es un antagonista potente de los receptores de la endotelina ET_A y ET_B, activo por vía oral y aproximadamente 100 veces más selectivo para ET_A comparado con ET_B *in vitro*. Macitentan presenta gran afinidad y ocupación prolongada de los receptores de ET en células del músculo liso de la arteria pulmonar humana. Esto previene la activación mediada por la endotelina de otros sistemas de segundos mensajeros que dan lugar a vasoconstricción y proliferación de células del músculo liso

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo se han estudiado principalmente en sujetos sanos. La farmacocinética de macitentan son dosis proporcional sobre un rango de 1 mg a 30 mg después de una dosis diaria de administración.

Un estudio mostró que las exposiciones a macitentan y su metabolito activo en pacientes con HAP son similares a los observados en sujetos sanos.

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de macitentan se alcanzan aproximadamente 8 horas después de la administración. A partir de entonces, las C_{máx} de macitentan y su metabolito activo se reducen lentamente, con una semivida de eliminación aparente de aproximadamente 16 y 48 horas, respectivamente. En sujetos sanos, la exposición a macitentan y su metabolito activo permanece inalterada en presencia de alimentos y, por tanto, macitentan se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución: Macitentan y su metabolito activo se unen de forma importante a las proteínas plasmáticas (> 99%), principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1-glucoproteína ácida. Macitentan y su metabolito activo ACT-132577 se distribuyen bien en los tejidos tal como indica un volumen de distribución (V_{ss}/F) aparente de aproximadamente 50 L y 40 L para macitentan y ACT-132577, respectivamente.

Biotransformación: Macitentan tiene cuatro vías metabólicas principales. La despropilación oxidativa de la sulfamida proporciona un metabolito farmacológicamente activo. Esta reacción depende del sistema del citocromo P450, principalmente CYP3A4 (aproximadamente el 99%) con contribuciones mínimas de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. El metabolito activo circula en el plasma humano y puede contribuir al efecto farmacológico. Otras vías metabólicas proporcionan productos sin actividad farmacológica.

Varios miembros de la familia CYP2C, como CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, así como CYP3A4, intervienen en la formación de estos metabolitos.

Eliminación: La principal vía de excreción es a través de la orina, que representa aproximadamente la eliminación del 50% de la dosis.

Dosis y administración

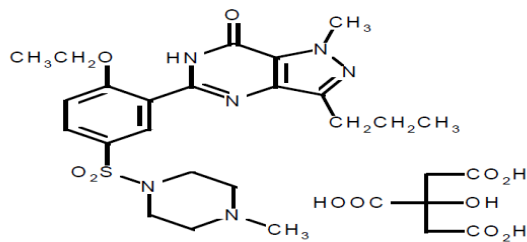
Se debe tomar una dosis de 10mg una vez al día, con o sin alimentos. Las dosis superiores a 10 mg una vez al día no se han estudiado en pacientes con HAP y no son recomendados.

²² European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de OPSUMIT® (Macitentan) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>.

²³ Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de OPSUMIT® (Macitentan) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

Inhibidores de la 5 Fosfodiesterasa

SILDENAFILO^{24,25}



Sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), la enzima responsable de la degradación del guanósil monofosfato cíclico (GMPc).

Además de la presencia de esta enzima en el cuerpo cavernoso del pene, la PDE5 está presente en la vasculatura pulmonar. Sildenafil, por tanto, eleva el GMPc en las células de la vasculatura muscular lisa pulmonar produciendo relajación. En pacientes con hipertensión pulmonar esto puede llevar a vasodilatación del lecho vascular pulmonar y, en menor grado, vasodilatación en la circulación sistémica.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Sildenafil se absorbe rápidamente después de la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 41% (25% - 63%). En ayunas, se observan C_{máx} entre 30 y 120 minutos (mediana de 60 minutos) post-dosis. Cuando sildenafil se administra con alimentos, la velocidad de absorción disminuye con un retraso medio en el T_{max} de 60 minutos y una reducción media en la C_{max} del 29%. No obstante, el grado de absorción no se vio significativamente afectado (el AUC se redujo en un 11%).

Distribución: El volumen medio de distribución (V_{dss}) en estado de equilibrio para sildenafil es de 105 L, indicando una distribución tisular del fármaco. Sildenafil y su metabolito principal circulante N-desmetil se encuentran unidos a proteínas plasmáticas en un 96%. La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de ambos compuestos.

Biotransformación: Sildenafil se metaboliza predominantemente por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (principalmente) y CYP2C9 (en menor medida). El metabolito principal circulante resulta de la N desmetilación de sildenafil. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas similar a sildenafil y la potencia *in vitro* por PDE5 es de aproximadamente el 50% de la del principio activo original. El metabolito N-desmetil continúa metabolizándose, con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas. En pacientes con hipertensión pulmonar, las C_{máx} del metabolito desmetilo son aproximadamente el 72% de las de sildenafil tras una administración diaria de 20 mg tres veces al día (traduciéndose su contribución en un 36% de los efectos farmacológicos de sildenafil). Se desconocen los efectos posteriores sobre la eficacia.

Eliminación: El aclaramiento total de sildenafil es de 41L/hora, con una fase terminal resultante en una vida media de 3-5 horas. Tras la administración oral o intravenosa, sildenafil se excreta en forma de metabolitos predominantemente en heces (80%) y en menor medida en orina (13%).

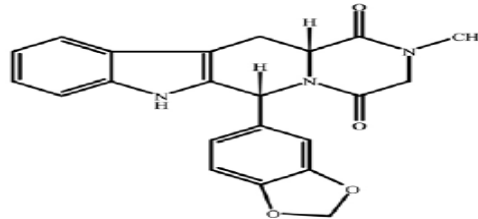
²⁴ European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de REVATIO® (Sildenafil) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>.

²⁵ Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de REVATIO® (Sildenafil) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

Dosis y administración

La dosis recomendada en adultos es 20mg tres veces al día. En pacientes pediátricos entre 1 a 17 años, la dosis recomendada para pacientes ≤ 20 kg es de 10 mg tres veces al día y para pacientes > 20 kg es de 20 mg tres veces al día.

TADALAFILO^{26,27}



Tadalafilo es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), la enzima responsable de la degradación del guanosín monofosfato cíclico (GMPc). La HAP está asociada con una alteración en la liberación del óxido nítrico por el endotelio vascular y la consecuente reducción de las concentraciones de GMPc en la vasculatura muscular lisa pulmonar. La PDE5 es la fosfodiesterasa predominante en la vasculatura pulmonar. La inhibición de la PDE5 por el tadalafilo incrementa la concentración de GMPc dando lugar a una relajación en las células de la vasculatura muscular lisa pulmonar y vasodilatación del lecho vascular pulmonar.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Después de la administración de una sola dosis oral, la concentración plasmática máxima observada (C_{max}) de tadalafilo es alcanzada entre 2 y 8 horas. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral.

Ni la velocidad ni el grado de absorción de tadalafilo se ven influidas por la ingesta de los alimentos; por lo que tadalafilo puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución: El volumen medio de distribución es aproximadamente 77 L en el estado estacionario, indicando que tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94% de tadalafilo en plasma se une a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo: Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos potente que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

Eliminación: Después de 40 mg, el aclaramiento medio de tadalafilo es de 3,4 L/h, y la vida media terminal es de 15 horas en sujetos sanos. En los pacientes con hipertensión pulmonar que no recibieron concomitante con bosentán, el aclaramiento medio de tadalafilo es de 1,6 L/h, y la vida media terminal es de 35 horas. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos, principalmente en las heces (61%) y en menor medida en la orina (36%).

Dosis y administración

40mg una vez al día, con o sin alimentos

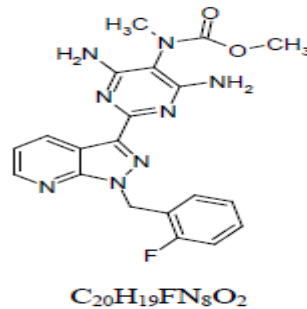
VARDENAFILO: No se encuentra autorizado por la FDA y la EMA

²⁶ European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de ADCIRCA® (Tadalafilo) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>.

²⁷ Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de ADCIRCA® (Tadalafilo) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

Estimuladores de la guanilato ciclasa

RIOCIGUAT^{28,29}



Riociguat es un estimulador de la guanilato-ciclasa soluble (GCs), un enzima presente en el sistema cardiopulmonar y el receptor del óxido nítrico (ON). Cuando el ON se une a la GCs, la enzima cataliza la síntesis de la molécula señalizadora monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). El GMPc intracelular desempeña un papel importante en el proceso de regulación que influye en el tono vascular, la proliferación, la fibrosis y la inflamación. La hipertensión pulmonar está asociada a disfunción endotelial, síntesis alterada de ON y estimulación insuficiente de la vía ON-GCs-GMPc.

Riociguat tiene un doble mecanismo de acción. Sensibiliza la GCs al ON endógeno mediante la estabilización de la unión de ON-GCs. Riociguat también estimula directamente la GCs independientemente del ON. Riociguat restablece la vía ON-GCs-GMPc y da lugar a un aumento en la generación de GMPc.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: La biodisponibilidad absoluta de riociguat es alta (94 %). Riociguat se absorbe rápidamente, apareciendo las concentraciones máximas (C_{máx}) 1 - 1,5 horas después de la toma del comprimido. La toma con alimentos reduce ligeramente el AUC de riociguat, y la C_{máx} se redujo en un 35 %. La biodisponibilidad (AUC y C_{máx}) de riociguat es comparable cuando se administra por vía oral, ya sea el comprimido entero o bien triturado y mezclado con compota de manzana o con agua.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas en humanos es alta, de aproximadamente el 95 %, siendo la albúmina sérica y la alfa-1-glicoproteína ácida los principales componentes de unión. El volumen de distribución (VD) es moderado, con un VD en estado estacionario de aproximadamente 30 L.

Metabolismo: La N-desmetilación, catalizada por CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8 y CYP2J2, es la vía de biotransformación principal de riociguat, que da lugar a su principal metabolito activo circulante M-1 (actividad farmacológica: 1/10 a 1/3 de riociguat), el cual se metaboliza posteriormente a N-glucurónido inactivo farmacológicamente. CYP1A1 cataliza la formación del metabolito principal de riociguat en el hígado y los pulmones y se sabe que es inducible por hidrocarburos aromáticos policíclicos, los cuales, por ejemplo, están presentes en el humo del tabaco.

Eliminación: Riociguat se elimina totalmente (compuesto original y metabolitos) por vía renal (33 % - 45 %) y por vía biliar/fecal (48 % - 59 %).

²⁸ European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de ADEMPAS® (Riociguat) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>.

²⁹ Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de ADEMPAS® (Riociguat) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

Dosis y administración

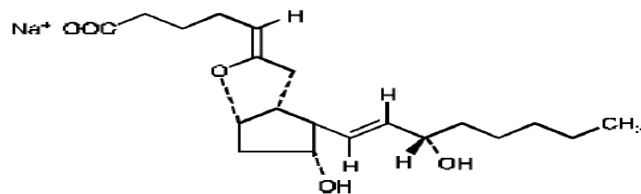
Tratamiento inicial: 1mg tres veces al día durante 2 semanas

Para pacientes que no toleran el efecto hipotensivo de riociguat, considerar una dosis inicial de 0.5mg, tres veces al día.

La dosis se debe aumentar con incrementos de 0,5 mg tres veces al día cada 2 semanas hasta un máximo de 2,5 mg tres veces al día, si la presión arterial sistólica es ≥ 95 mm Hg y el paciente no muestra signos o síntomas de hipotensión. En algunos pacientes de HAP se puede alcanzar una respuesta adecuada de la prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M) con una dosis de 1,5 mg tres veces al día. Si la presión arterial sistólica cae por debajo de 95 mm Hg, se debe mantener la dosis, siempre que el paciente no muestre signos o síntomas de hipotensión. Si en cualquier momento, durante la fase incremento de la dosis, la presión arterial sistólica es inferior a 95 mm Hg y el paciente muestra signos o síntomas de hipotensión, se debe reducir la dosis actual en 0,5 mg tres veces al día.

Análogos de la prostaciclina

EPOPROSTENOL^{30,31}



Epoprostenol de sodio, la sal monosódica de epoprostenol, es una prostaglandina natural producida por la capa íntima de los vasos sanguíneos. Epoprostenol tiene 2 principales acciones farmacológicas: (1) la vasodilatación directa de los lechos vasculares arteriales sistémico y pulmonar, y (2) la inhibición de la agregación plaquetaria.

Muchas de las acciones de epoprostenol se ejercen por estimulación de la adenilato ciclasa, lo que conduce a un incremento de los niveles intracelulares de adenosin 3'5' monofosfato cíclico (AMPc). En las plaquetas humanas, se ha descrito una estimulación secuencial de la adenilato ciclasa, seguida de una activación de la fosfodiesterasa. Niveles elevados de AMPc regulan las concentraciones intracelulares de calcio por estimulación de su eliminación, inhibiéndose consecuentemente la agregación plaquetaria, por la reducción del calcio citoplásmico, de lo cual depende la variación de la forma de las plaquetas, el grado de agregación y la reacción de liberación.

Propiedades farmacocinéticas

Debido a la inestabilidad química, la elevada potencia y la corta semivida de epoprostenol, no se ha considerado apropiado ningún análisis preciso y exacto para la cuantificación de epoprostenol en líquidos biológicos.

Epoprostenol administrado por vía intravenosa, se distribuye rápidamente desde la sangre a los tejidos.

A pH y temperatura fisiológicos normales, epoprostenol se descompone espontáneamente a 6-oxo-prostaglandin F₁alfa, aunque existe cierta degradación enzimática a otros productos.

³⁰ European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de FLOLAN® (Epoprostenol) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>.

³¹ Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de VELETRI® (Epoprostenol) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

Tras la administración de epoprostenol radiomarcado a humanos, se encontraron al menos 16 metabolitos, 10 de los cuales fueron identificados estructuralmente.

A diferencia de muchas otras prostaglandinas, epoprostenol no se metaboliza durante su paso por la circulación pulmonar.

En el hombre, se espera que la semivida de la descomposición espontánea a 6-oxo-prostaglandin F₁alfa no supere los 6 minutos, pudiendo ser tan sólo de 2 a 3 minutos, tal y como se ha determinado a partir de velocidades de degradación in vitro de epoprostenol en sangre humana completa.

Tras la administración de epoprostenol radiomarcado a humanos, las recuperaciones de radiactividad en orina y heces fueron del 82% y del 4% respectivamente.

Dosis y administración

El tratamiento sólo debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP y en un hospital con un equipo de reanimación apropiado

Búsqueda de dosis de corta duración (aguda):

Para determinar la velocidad de perfusión de larga duración se requiere un proceso de búsqueda de dosis de corta duración administrado bien a través de una línea venosa central o periférica. La velocidad de perfusión se inicia a 2 nanogramos/kg/min y se aumenta con incrementos de 2 nanogramos/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se produzca el beneficio hemodinámico máximo o efectos farmacológicos limitantes de la dosis.

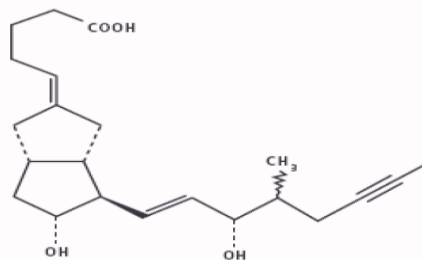
Si la velocidad de perfusión inicial de 2 nanogramos/kg/min no es tolerada, se debe identificar una dosis más baja que sea tolerada por el paciente.

Perfusión continua de larga duración:

La perfusión continua de larga duración se debe administrar a través de un catéter venoso central. Se pueden utilizar perfusiones intravenosas periféricas temporales hasta que se establezca el acceso central. Las perfusiones de larga duración deben iniciarse a 4 nanogramos/kg/min menos que la velocidad de perfusión máxima tolerada determinada durante la fase de búsqueda de dosis de corta duración. Si la velocidad de perfusión máxima tolerada es inferior a 5 nanogramos/kg/min, la perfusión de larga duración debe comenzar a la mitad de la velocidad de perfusión máxima tolerada.

Ajustes de dosis: Los cambios en la velocidad de perfusión de larga duración se deben basar en la persistencia, recurrencia o empeoramiento de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar en el paciente o en la aparición de reacciones adversas debidas a dosis excesivas de epoprostenol.

ILOPROST^{32,33}



Iloprost es un análogo sintético de la PGI₂ prostaciclina. Iloprost dilata los lechos vasculares arteriales sistémicos y pulmonares. También afecta a la agregación plaquetaria, pero la relevancia de este efecto para el tratamiento de la hipertensión pulmonar es desconocida.

³² European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de VENTAVIS® (Iloprost) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>.

³³ Food and Drug Administration (FDA).Ficha técnica de VENTAVIS® (Iloprost) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

Los dos diastereoisómeros de iloprost difieren en su potencia en la dilatación de los vasos sanguíneos, con el 4S isómero sustancialmente más potente que el isómero 4R.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Al administrar iloprost a la concentración de 10 microgramos/ml por vía inhalatoria en pacientes con hipertensión pulmonar (dosis de iloprost en la boquilla: 5 microgramos; tiempo de inhalación entre 4,6 y 10,6 min), se observaron concentraciones plasmáticas máximas de 100 a 200 picogramos/ml al finalizar la sesión de inhalación. Estas concentraciones se reducen con una semivida comprendida aproximadamente entre 5 y 25 minutos. De 30 minutos a 1 hora después del final de la inhalación, iloprost no se detecta en el compartimiento central (límite de cuantificación de 25 picogramos/ml).

Distribución: No se realizaron estudios después de la inhalación.

Tras la perfusión intravenosa, el volumen de distribución aparente en estado de equilibrio fue de 0,6 a 0,8 l/kg en personas sanas. La unión total de iloprost a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración en el rango de 30 a 3.000 picogramos/ml y representa aproximadamente el 60 %, del cual el 75 % se une a la albúmina.

Biotransformación: No se realizaron estudios sobre el metabolismo de iloprost tras su administración por inhalación de iloprost.

Tras la administración intravenosa, iloprost se metaboliza mediante betaoxidación de la cadena lateral carboxílica. No se elimina ninguna fracción de la sustancia sin modificar. El metabolito principal es el tetranor-iloprost, que está presente en la orina en forma libre y conjugada. El tetranor-iloprost es farmacológicamente inactivo como se ha demostrado en experimentos en animales. Los resultados de los estudios *in vitro* revelan que el metabolismo dependiente de CYP 450 sólo desempeña un pequeño papel en la biotransformación de iloprost. Además, estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo de iloprost en los pulmones es similar tras la administración intravenosa y la inhalación.

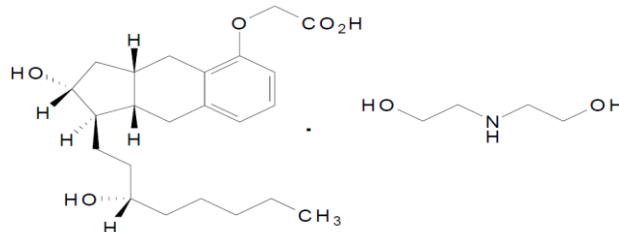
Eliminación: No se realizaron estudios tras la administración por inhalación.

Dosis y administración

Los pacientes deben recibir 6 a 9 dosis (inhalaciones) por día (mínimo de 2 horas entre las dosis durante las horas de vigilia) como sigue:

- Dosis de inicio: 2,5 mcg.
- Si esta dosis se tolera bien, se debe aumentar a 5 microgramos y mantenerse en dicha dosis. En caso de mala tolerabilidad de la dosis de 5 microgramos, la dosis se debe reducir a 2,5 microgramos.
- Dosis de mantenimiento: 5 mcg.

TREPROSTINILO



Las principales acciones farmacológicas de Treprostinilo son vasodilatación directa de los lechos vasculares arteriales sistémico y pulmonar, inhibición de la agregación de plaquetas, y la inhibición de la proliferación de las células del músculo liso.



Dosis y administración

Tableta oral³⁴

Dar con la comida. Tragar los comprimidos enteros; utilizar tabletas solamente intactas.

- Dosis inicial: 0,25 mg 2 veces/día o 0.125 mg 3 veces/día.
- Titular por 0,25 mg o 0,5 mg 2 veces/día o 0.125 mg 3 veces/día, tolerados no más de cada 3 a 4 días.
- La dosis máxima se determina por la tolerabilidad.
- Transición de la vía intravenosa (IV) o subcutánea (SC) de treprostinilo, Disminuir la dosis de treprostinilo IV o SC, al mismo tiempo aumentar la dosis de treprostinilo oral. La dosis de treprostinilo IV o SC puede reducirse hasta 30 ng / kg / min por día y la dosis de treprostinilo oral aumentar simultáneamente hasta 6 mg por día (2 mg 3v/día) si es tolerado.
- La insuficiencia hepática leve (Child Pugh clase A): Iniciar a 0.125 mg 2 veces/día. Incremento a 0,125 mg 2 veces/día cada 3 a 4 días.
- Evitar su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada

Solución para inhalación³⁵

Administrar sin diluir, como fue suministrado. Una única inhalación proporciona aproximadamente 6 mcg de treprostinilo. Administrar en 4 sesiones de tratamiento separadas, cada día aproximadamente con cuatro horas de diferencia, durante las horas de vigilia.

- Dosis inicial: 3 inhalaciones [18 mcg] por sesión de tratamiento. Si 3 inhalaciones no son toleradas, reducir a 1 o 2 inhalaciones.
- La dosis debe incrementarse en 3 inhalaciones adicionales aproximadamente en la 1-2 semanas de intervalo, si se tolera.
- Titular para llegar a la dosis de mantenimiento de 9 inhalaciones o 54 mcg por sesión de tratamiento según la tolerancia.

Inyectable³⁶

HAP en pacientes con síntomas clase II-IV de la NYHA:

- La dosis inicial para pacientes nuevos a la terapia de infusión de prostaciclina: 1,25 ng / kg / min; aumento basado en la respuesta clínica (incrementos de 1,25 ng / kg / min por semana durante las primeras 4 semanas de tratamiento, después 2,5 ng / kg / min por semana). Evitar la interrupción brusca.

En insuficiencia hepática leve a moderada: disminuir la dosis inicial de 0,625 ng / kg / min.

Insuficiencia hepática grave: No se han realizado estudios.

³⁴ Food and Drug Administration (FDA).Ficha técnica de ORENITRAM® (Treprostinil) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

³⁵ Food and Drug Administration (FDA).Ficha técnica de TYVASO® (Treprostinil) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

³⁶ Food and Drug Administration (FDA).Ficha técnica de REMODULIM® (Treprostinil) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

V. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

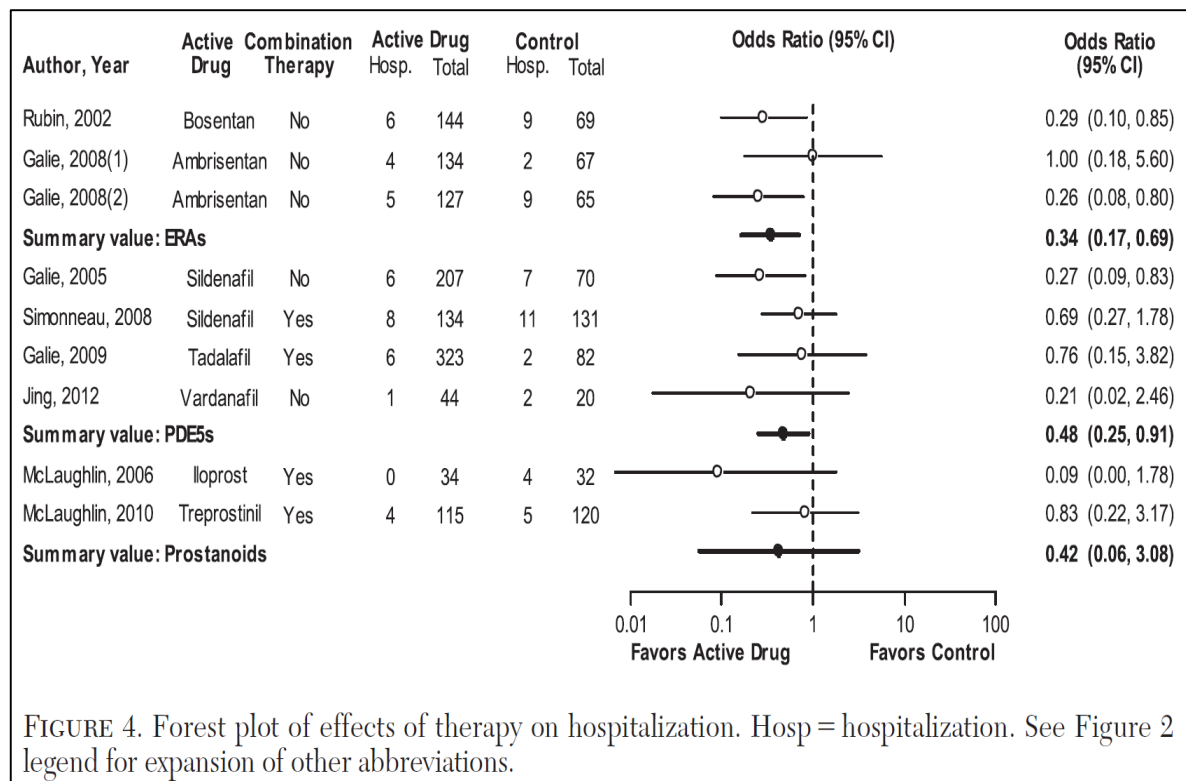
Hipertensión arterial pulmonar - Grado 1

Meta-análisis y/o Revisiones Sistemáticas

Coeytaux R. et al. (2014)³⁷ Realizaron una revisión sistemática y metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad de la monoterapia o la terapia de combinación para hipertensión arterial pulmonar (HAP). Se incluyeron 28 ensayos aleatorizados que evaluaron antagonistas del receptor de la endotelina (AREs), inhibidores de la fosfodiesterasa, o prostanoides en 3,613 pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Las medidas de la calidad de los estudios específicamente no fueron reportadas. Los estudios dentro de sus grupos fueron heterogéneos.

Los resultados medidos fueron:

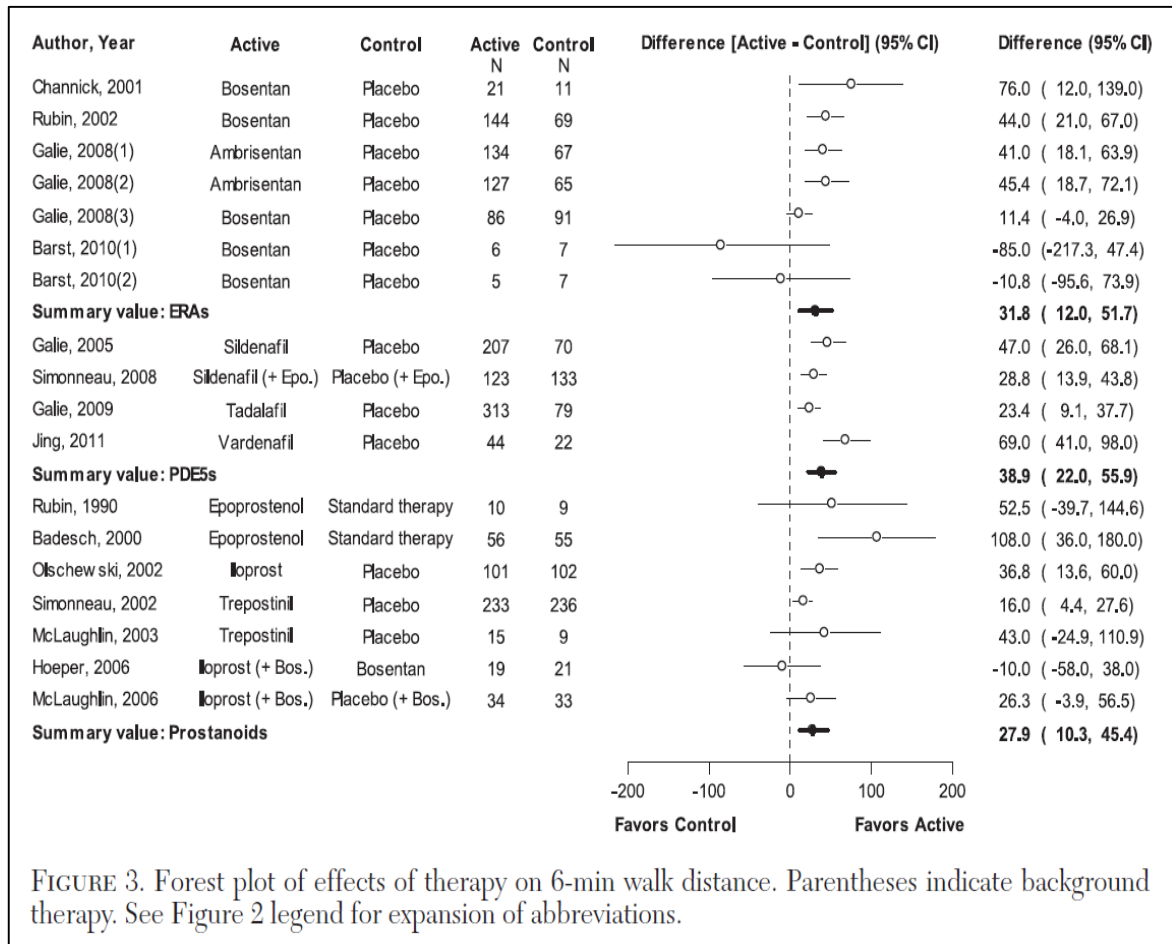
Hospitalización: Fue reportada en 9 estudios que representan 1,918 pacientes, estos estudios compararon los efectos de la monoterapia o de la terapia de combinación después de 8 a 16 semanas. El metaanálisis reveló una reducción estadísticamente significativa en la hospitalización asociado con antagonistas de los receptores de la endotelina (OR, 0.34; IC 95%, 0.17 a 0.69) y de los inhibidores de la fosfodiesterasa (OR, 0,48; IC95%, 0,25-0,91), mientras que los datos sobre prostanoides fueron inconclusos (OR, 0,42; IC 95%, 0,06 a 3,08).



Prueba de la caminata en 6 minutos (PC6M) Fue reportada en 19 estudios (incluyeron 2,790 pacientes), estos estudios compararon los efectos de la monoterapia o de la terapia de combinación después de 8 a 16 semanas. El estudio SERAPH que comparó bosentan vs

³⁷ Coeytaux RR, Schmith KM, Kraft BD, et al. Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension. Chest 2014; 145(5):1055–1063.

sildenafil reportó que no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en la DC6M en un análisis por intención de tratar. Los 18 estudios restantes fueron incluidos en un meta-análisis comparando la monoterapia con placebo/terapia estándar o terapia de combinación. El análisis reveló una mejora estadísticamente significativa en la PC6M asociado con cada una de las tres clases de fármacos. Los antagonistas del receptor de endotelina mejoró la DC6M por 31.8 m (IC95%,12.0 – 51.7) mientras que los inhibidores de la fosfodiesterasa y prostanoides aumentaron la PC6M por 38,9 m (IC 95%, 22.0 – 55.9) y 27.9 m (IC 95%, 10.3 - 45.4), respectivamente.



Mortalidad: De los 18 estudios (incluyeron 3077 pacientes), estratificados por clase de droga, sólo un estudio de monoterapia comparando epoprostenol IV con terapia standard demostró una reducción estadísticamente significativa en mortalidad (OR 0.05 durante las doce semanas del estudio IC95% 0.00-0.83). El metaanálisis por clase de droga revelaron una disminución de la incidencia de muerte después de 8 a 16 semanas del tratamiento con prostanoides comparado con placebo o terapia standard (OR 0.52, IC95% 0.29-0.95), pero no después del tratamiento con antagonistas receptores de la endotelina (OR 0.60, IC95% 0.23-1.59) o inhibidores de la fosfodiesterasa (OR 0.30, IC95% 0.08-1.11). Tres estudios que representan a 566 pacientes evaluados en la reducción de la mortalidad con la terapia de combinación frente a la monoterapia es inconcluso debido al pequeño número de estudios, los intervalos de confianza amplios y la observación que el IC incluye el 1.

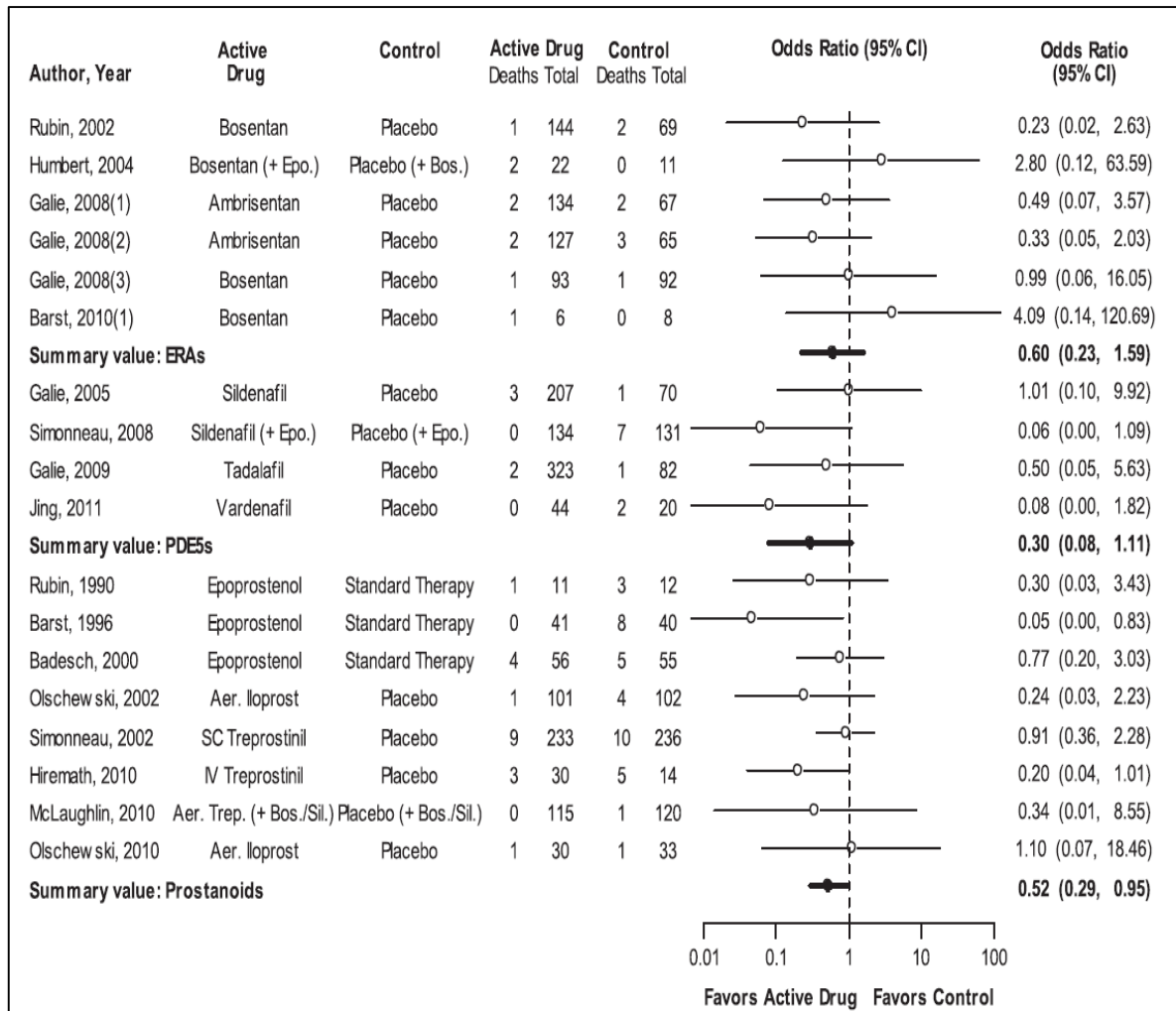


FIGURE 2. Forest plot of effects of therapy on mortality. Parentheses indicate background therapy. Aer = aerosolized; Bos = bosentan; Epo = epoprostenol; ERA = endothelin receptor antagonist; PDE5 = phosphodiesterase type 5 inhibitor; SC = subcutaneous; Sil = sildenafil; Trep = treprostinil.

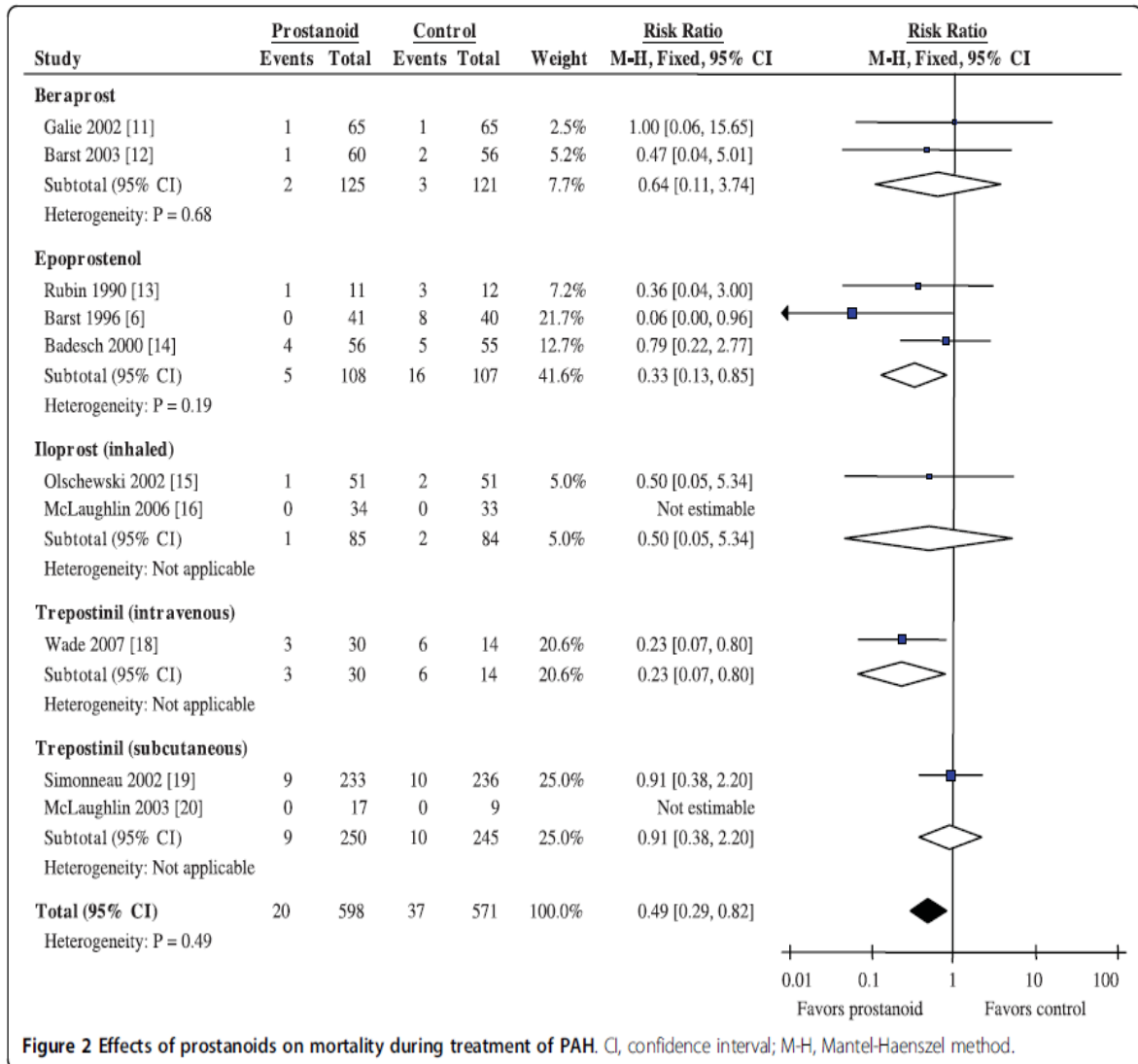
Ryerson et al. (2010).³⁸ Realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados doble ciego con un seguimiento de 8 semanas o más que evaluó el efecto de la terapia farmacológica en adultos con hipertensión arterial pulmonar. El resultado primario fue la mortalidad por todas las causas y los resultados secundarios incluyeron la prueba de caminata de seis minutos (PC6M), puntuaciones de disnea de Borg, la clase funcional de la NYHA/OMS, parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar media, la presión arterial derecha media, índice cardíaco, resistencia vascular pulmonar obtenida mediante cateterismo de corazón derecho) y los eventos adversos.

Se incluyeron 24 ECAs (3,758 pacientes). Once estudios (1,404 pacientes) evaluaron prostanoides (beraprost, epoprostenol, iloprost, treprostinil). Ocho estudios (1,273 pacientes) evaluaron antagonistas de los receptores de la endotelina (ambrisentan, bosentan, sitaxsentan), Tres estudios (950 pacientes) evaluaron inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) (sildenafil, tadalafil). Un estudio evaluó terbogrel y otro estudio rosuvastatina. La edad promedio de los participantes varió de 34 a 55 años. La etiología de la enfermedad incluye la hipertensión pulmonar idiopática, esclerodermia, enfermedad del tejido conectivo y cardiopatía congénita. La presión arterial pulmonar media varió de 47 a 76mmHg. La clase funcional varió de Clase I a IV y el mayor porcentaje fue

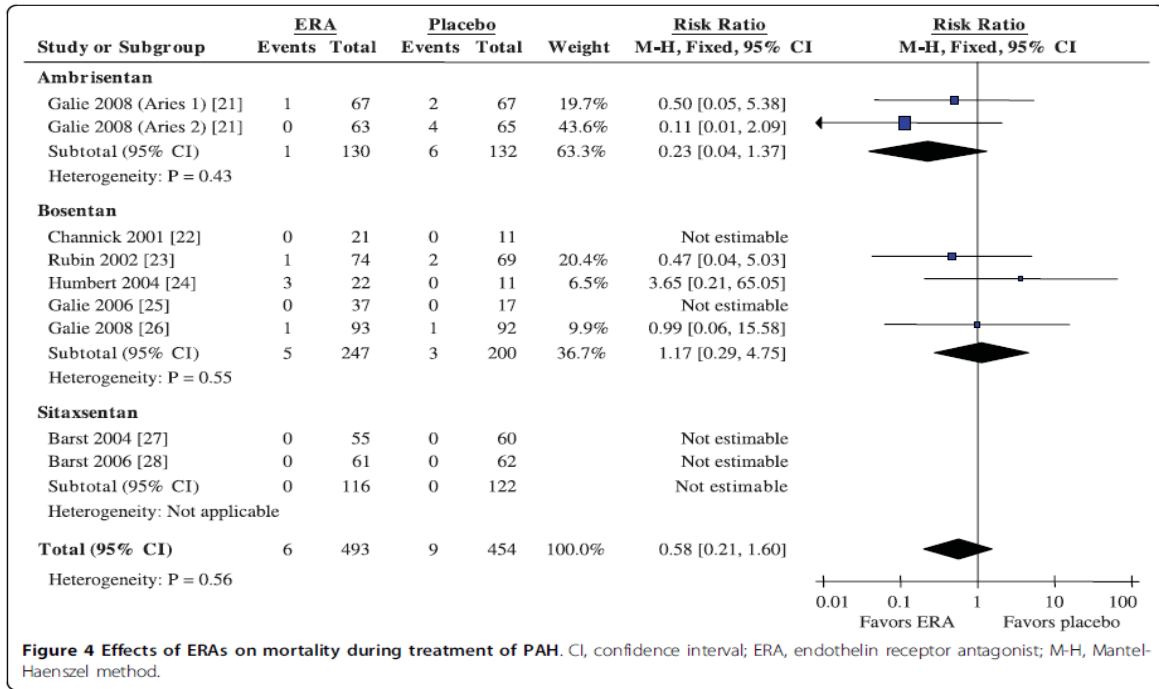
³⁸ Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research* 2010; 11:12

de la clase III. Los métodos para la selección de los estudios no fueron del todo claras. La calidad se evaluó con la escala de Jada; los detalles no fueron presentados, pero los estudios considerados de menor calidad se excluyeron del análisis.

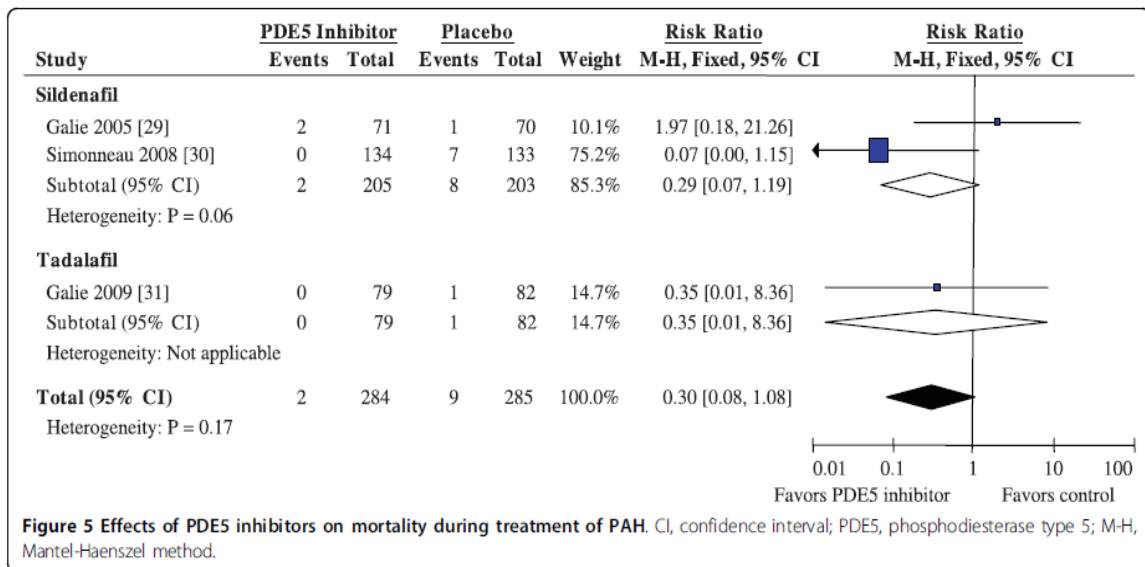
Prostanoides: Comparado con la terapia convencional o placebo, los prostanoides redujeron estadística y significativamente la mortalidad (RR 0.49, IC 95% 0,29 a 0,82). La reducción fue mayor cuando se compararon los agentes intravenosos con placebo y cuando correlacionaron el riesgo de mortalidad a la proporción de personas con los síntomas de la Clase III o IV. Los prostanoides fueron asociados con mejoras estadísticamente significativas en la prueba de caminata de seis minutos (29.4 metros; IC 95% 18,1 a 40,7), la puntuación de disnea de Borg, la clase funcional y los parámetros hemodinámicos.



Antagonistas de receptores de la endotelina: En comparación con el placebo, los antagonistas del receptor de endotelina no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la mortalidad). Los antagonistas del receptor de endotelina se asociaron con mejoras estadísticamente significativas en la prueba de caminata de seis minutos (38 metros; IC 95%: 27,2 a 48,7), la clase funcional, la puntuación de disnea de Borg y la mayoría de los cambios hemodinámicos.



Inhibidores de la PDE5: En comparación con el placebo, los inhibidores de la PDE5 no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la mortalidad, también se asociaron con mejorías estadísticamente significativas en la prueba de caminata de seis minutos (33,7m, IC 95%: 22,5 a 44,8) y todos los parámetros hemodinámicos reportados. El índice de Borg y la clase funcional fueron reportados en un estudio y no fueron analizados



Otros tratamientos: Un estudio con terbogrel se terminó antes de tiempo debido a efectos adversos; terbogrel no tuvo un efecto estadísticamente significativo en la PC6M y parámetros hemodinámicos. Un estudio con rosuvastatina no encontró cambios en la PC6M.

Los autores reconocen que hubieron limitaciones para la revisión como el período relativamente corto de seguimiento de los estudios incluidos, los datos agrupados de acuerdo a la clase de fármacos que pueden haber ocultado las diferencias entre los efectos de los fármacos individuales y las diferencias estadísticamente significativas en la PC6M y los parámetros hemodinámicos reflejados en los pequeños cambios de significancia clínica no clara.

He et al. (2010).³⁹ Realizaron una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad del tratamiento con iloprost inhalado, bosentan y sildenafil oral en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática o etiología asociada a la hipertensión arterial pulmonar. Los resultados incluyeron empeoramiento de la clase funcional clínica, prueba de caminata de seis minutos, los parámetros hemodinámicos y seguridad. El seguimiento varió de ocho a 26 semanas. La calidad del estudio fue evaluada por dos revisores que utilizaron la escala de Juni de asignación al azar, ocultamiento de la asignación, el cegamiento y los retiros. Los estudios se asignaban con calificaciones de A (si cumplen los cuatro criterios de evaluación) a C (varios criterios no satisfechos). 11 estudios (1,391 participantes) fueron incluidos en la revisión. La calidad de los estudios en general fue buena: 6 estudios con calificaciones de A, 4 estudios con B y un estudio con C. Hay un posible sesgo de publicación que se demostró con el gráfico del funnel plot invertido.

Included trial	Date of publication	Quality rank	No. subjects	Trial group	Control group	Observation time (weeks)	Etiological factors (%)
Galiè et al ⁸	2006	A	54	Bosentan	Placebo	16	PAH-ES (100)
Channick et al ⁹	2001	A	32	Bosentan	Placebo	12	IPAH (84), APAH (16)
Galiè et al ¹⁰	2008	A	185	Bosentan*	Placebo*	26	IPAH (61), APAH (35), other (4)
Rubin et al ¹¹	2002	B	213	Bosentan	Placebo	16	IPAH (70), APAH (30)
Galiè et al ¹²	2005	A	278	Sildenafil	Placebo	12	IPAH (64), APAH (30)
Olschewski et al ¹³	2002	B	203	Iloprost	Placebo	12	IPAH (50), APAH (22), CTEPH (28)
McLaughlin et al ¹⁴	2006	A	67	Iloprost**	Placebo**	12	IPAH (55), APAH (45)
Humbert et al ¹⁵	2004	B	33	Bosentan†	Placebo†	16	IPAH (82), APAH (18)
Hoepfer et al ¹⁶	2006	C	40	Iloprost**	Placebo**	12	IPAH (100)
Singh et al ¹⁷	2006	B	20	Sildenafil	Placebo	8	IPAH (59), PAH-ES (50)
Simonneau et al ¹⁸	2008	A	267	Sildenafil†	Placebo†	16	IPAH (79), APAH (21)

*Eleven percent of the patients were treated with sildenafil simultaneously; **all patients were treated with bosentan simultaneously; †all patients were treated with epoprostenol simultaneously.
PAH-ES, Eisenmenger syndrome complicated with pulmonary arterial hypertension (PAH); IPAH, idiopathic PAH; APAH, associated with PAH; CTEPH, pulmonary hypertension due to chronic thrombotic and/or embolic disease.

Empeoramiento clínico: La medicación redujo significativamente el empeoramiento clínico en comparación con el placebo (OR 0,33, IC 95% 0,22 a 0,49). En los análisis de subgrupos, la reducción de empeoramiento clínico siguió siendo significativa para los pacientes tratados con bosentan (OR 0,26; IC 95%: 0,13 a 0,50) y sildenafil (OR 0,34; IC 95%: 0,18 a 0,64), pero no para iloprost. No hubo evidencia de heterogeneidad estadística.

Clase funcional: La medicación mejoró significativamente la clase funcional en comparación con el placebo (OR 2,81; IC 95%: 1,95 a 4,03). La mejora en la clase funcional fue significativa para bosentan, sildenafil e iloprost.

Prueba de caminata de seis minutos: La medicación mejoró significativamente la prueba de caminata de seis minutos en comparación con el placebo en un promedio de 31.13m en el grupo de bosentan, 36.53 m en el grupo de sildenafil y 31.46 m en el grupo de iloprost.

Parámetros hemodinámicos: La medicación mejoró significativamente todos los parámetros hemodinámicos en comparación con el placebo. La presión arterial pulmonar sistólica se redujo en un promedio de 4.64mmHg (IC 95%: -6,02 a -3,26). La presión arterial pulmonar media se redujo en un promedio de 4.05mmHg (IC 95%: -4,54 a -3,56). La resistencia vascular pulmonar se redujo en un promedio de 246.09dyn/s/cm⁻⁵ (IC 95%: -319,13 a -173,04). El índice cardíaco se incrementó en un promedio de 0.40L / min⁻¹ / min⁻² (IC 95%: 0,11 a 0,69). El gasto cardíaco se incrementó en un promedio de 0.53L/min (IC 95% 0,08-0,98). Hubo evidencia de heterogeneidad estadística para el análisis de la resistencia vascular pulmonar, el índice cardíaco y el gasto cardíaco.

A pesar de los resultados, el estudio presenta limitaciones como el tiempo en la mayoría de estudios que fue corta (12-16 semanas) y el sesgo de publicación.

³⁹ He B, Zhang F, Li X, Tang C, Lin G, Du J, Jin H. Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation Journal* 2010; 74(7): 1458-1464

Shafiq et al (2010).⁴⁰ Realizaron una revisión sistemática en la que se incluyeron 5 ensayos aleatorios, doble ciego controlado (190 participantes) cuyo objetivo fue comparar la eficacia y efectos adversos de sildenafil comparado a placebo, análogos de prostaciclina y bosentan para el manejo de la hipertensión pulmonar. Tres ECAs son de diseño cruzado mientras que los otros dos fueron ensayos de grupos paralelos. Los resultados incluyeron cambios desde el inicio en lo siguiente: prueba de caminata de seis minutos (PC6M); la presión arterial pulmonar media; presión de la aurícula derecha media, puntuación de disnea de Borg; índice cardíaco, resistencia vascular pulmonar, mejora en la clase funcional y empeoramiento clínico. El seguimiento de tiempo en los ensayos incluidos varió de dos a 16 semanas. Los autores no declararon como se realizó la validez de los estudios. No se pudo efectuar una comparación entre sildenafil y análogos de la prostaciclina, ya que ninguno de los estudios cumplieron con los criterios de inclusión para el análisis.

Sildenafil versus placebo: Los pacientes en el grupo con sildenafil mostraron mejorías significativamente mayores en la prueba de caminata de seis minutos (DMP 68.90 m, IC95% 31.14 a 106.65, tres ECA); la presión arterial pulmonar media (DMP -13.04 mmHg, IC 95%: -25,94 a -0,15, tres ECA); el índice cardíaco (DMP 0,39 l /min / m², IC 95%: 0,24-,54; un ECA); puntuación de disnea de Borg (DMP -1,23; IC del 95%: -1,36 a -1,10; dos ECA); resistencia vascular pulmonar (DMP -171 dyn.sec.cm-5, IC 95%: -300 a -30,90; un ECA) y la mejora de la clase funcional (odds ratio 6,48; IC 95%: 2,74 a 15,33; dos ECA). No hubo diferencias significativas entre grupos para la presión de la aurícula derecha o el número de pacientes con empeoramiento clínico.

En la comparación de sildenafil con placebo para mejoras en la prueba de caminata de seis minutos, el sesgo de publicación no pudo ser descartado y se requerirían 11 estudios para invertir la dirección de los resultados del estudio de acuerdo al método de Rosenthal's File Drawer.

Sildenafil versus bosentan: No hubo diferencias significativas entre los grupos para la prueba de caminata de seis minutos, índice cardíaco medio o la puntuación en la disnea de Borg.

Las limitaciones de esta revisión es el pequeño número de ensayos primarios y el pequeño tamaño de los ensayos hacen que los resultados sean difíciles de interpretar. Las conclusiones de los autores se basan en la evidencia presentada, pero hay que interpretarla con precaución dada la escasez de datos disponibles para la evaluación.

Liu et al. (2013)⁴¹. Realizaron una revisión sistemática de 12 ensayos aleatorizados que evaluaron a los antagonistas de los receptores de endotelina (AREs) en 1,471 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP), principalmente pacientes sintomáticos con HAP idiopática. No hubo diferencia significativa en la alta calidad de los estudios, estos estudios tuvieron una duración relativamente corta (12 semanas a 6 meses).

Comparando AREs no selectivo (Bosentan) o selectivo (sitaxsentan y ambrisentan) versus placebo:

- AREs fue asociado con mejoras en:
 - Capacidad de ejercicio en base al test de caminata de 6 minutos (Diferencia de Medias (DM) 33.7 metros, IC95% 24.9-42.5 metros) en un análisis de 9 estudios con 1,323 pacientes.

⁴⁰ Shafiq, N. et al. Sildenafil for pulmonary hypertension: need for evidence generation. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 46 – No. 12/2008 (644-651)

⁴¹ Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD004434. DOI: 10.1002/14651858.CD004434.pub5.

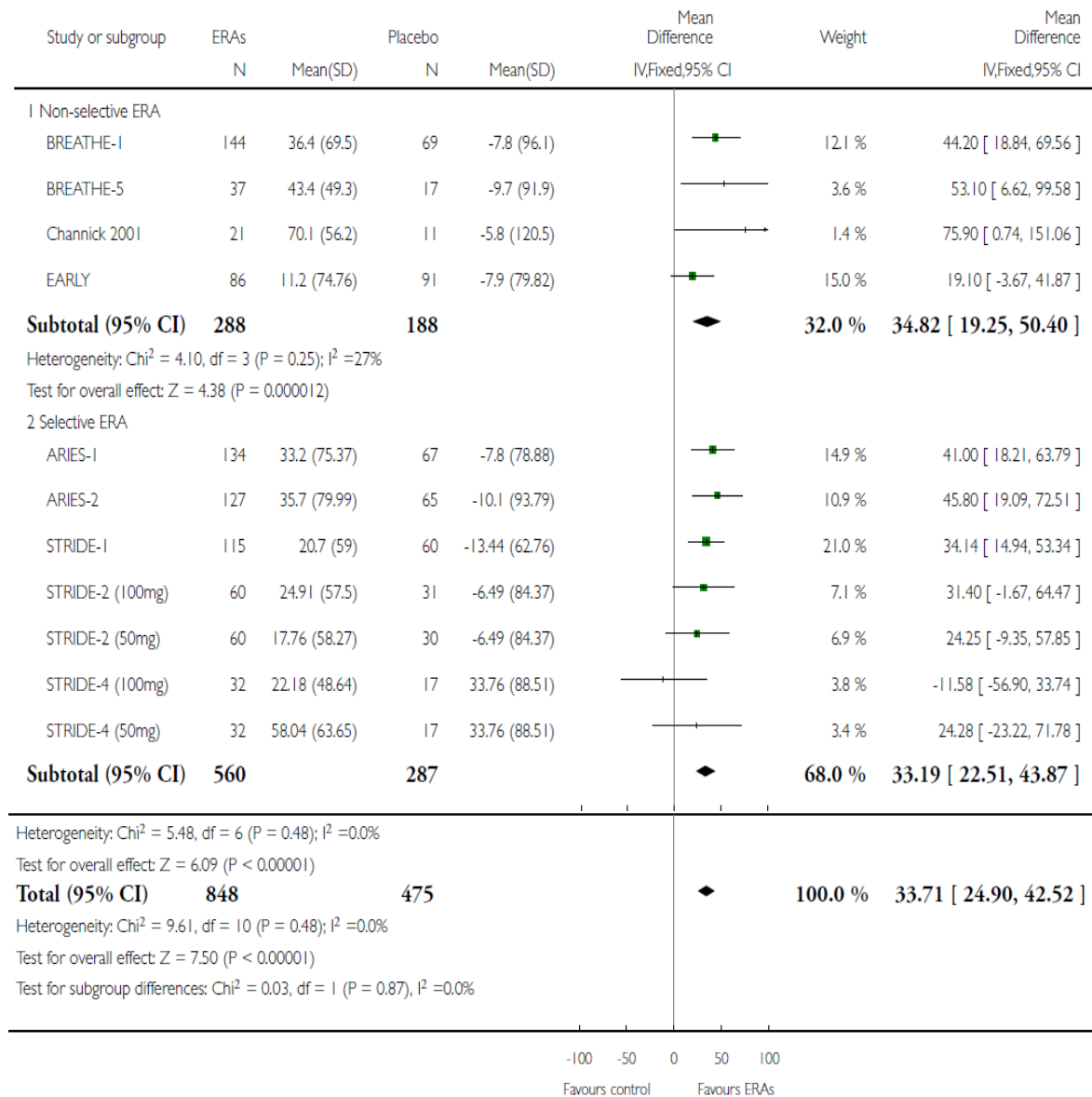
Los datos agrupados demostraron que el efecto terapéutico del Bosentan en DC6M fue DM 34.82 metros (IC95%: 19,25 a 50,40), y los ARES selectivos fueron DM 33.19 metros (IC95%: 22,51-43,87).

Analysis I.I. Comparison I Endothelin receptor antagonists versus placebo, Outcome I Change from baseline in six-minute walk.

Review: Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension

Comparison: I Endothelin receptor antagonists versus placebo

Outcome: I Change from baseline in six-minute walk



- Clase funcional OMS/NYHA) en el análisis de 10 estudios con 1,301 pacientes.
 - Odds Ratio (OR) 1.6 (IC95% 1.2 a 2.14)
 - Resultado significativo en solamente un estudio de alta calidad.
- En las puntuaciones de disnea de Borg (DM -0.64 IC95% -0.96 a -0.32 en un análisis de 5 estudios con 731 pacientes).

- Los efectos en la mortalidad dependen de la selectividad del antagonista de receptor de endotelina
 - Los AREs selectivos se asociaron con una disminución significativa de la mortalidad (OR 0.28, IC95% 0.09 – 0.83)
 - No hubo diferencia significativa en la mortalidad con AREs no selectivos (Bosentan) vs placebo. (OR 1.34; IC95% 0.39 - 4.55).

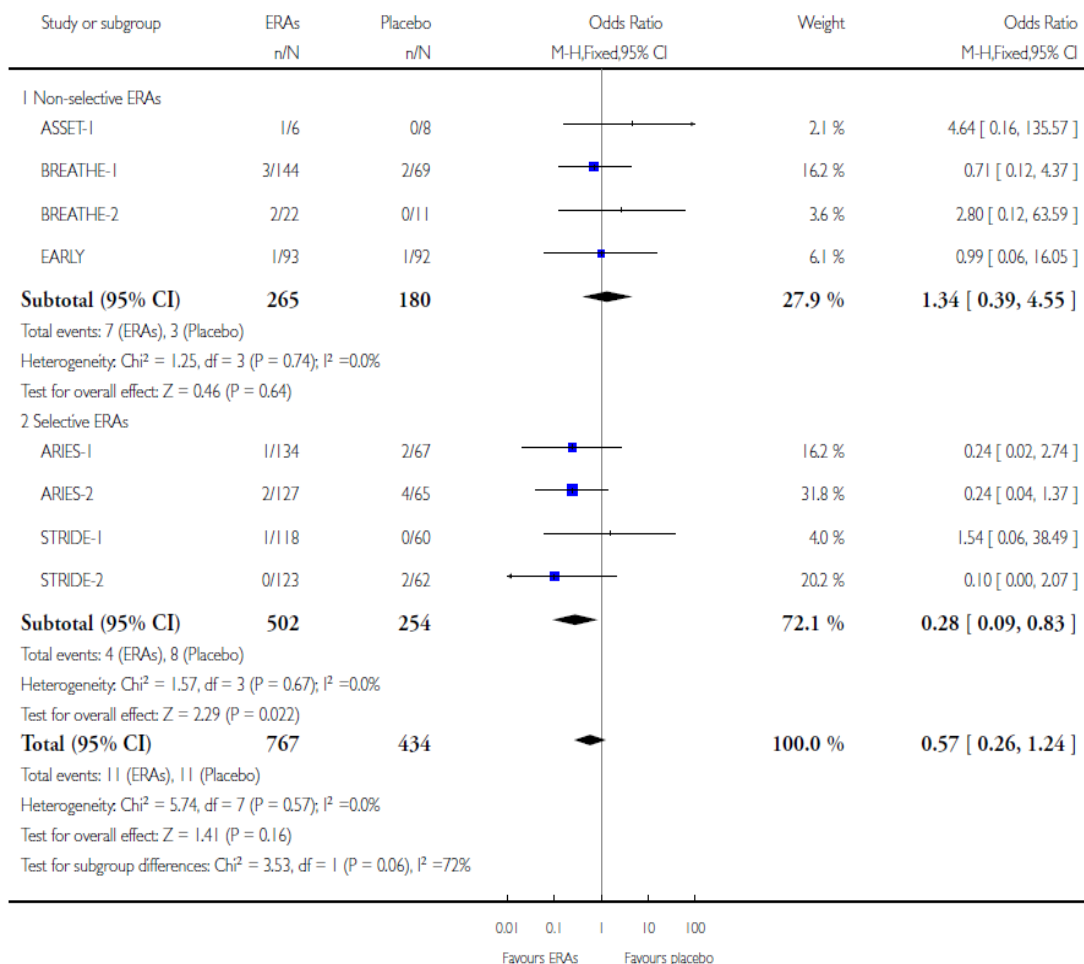
Para comparar los efectos del tratamiento de los subgrupos (AREs selectivos vs ARE no selectivo, bosentan) en mortalidad, se calculó la interacción entre los dos subgrupos utilizando un método previamente descrito por Altman 2003. El efecto de interacción estimada es un Odds Ratio Relativa de 0,21 (IC95%: 0,04 a 1,10), lo que indica que no hay una clara evidencia que el efecto del tratamiento sea diferente entre el ARE no selectivo, bosentan y los AREs selectivos sobre la mortalidad.

Analysis I.5. Comparison I Endothelin receptor antagonists versus placebo, Outcome 5 Mortality.

Review: Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension

Comparison: I Endothelin receptor antagonists versus placebo

Outcome: 5 Mortality



Comparando bosentan versus sildenafil en un estudio pequeño con 25 pacientes (Estudio SERAPH) no hubo diferencia significativa en la capacidad de ejercicio, en la puntuación de disnea de Borg, ni en el índice cardíaco. Solo se reportó una muerte que fue en el grupo de Sildenafil.



Hipertensión pulmonar Grado 2, 3,4 y 5

Meta-análisis y/o Revisiones Sistemáticas

No se encontraron revisiones sistemáticas con las diferentes opciones de tratamiento farmacológico en HP grado 2, 3,4 ó 5; por lo que se realizó la búsqueda en el siguiente nivel inferior, de acuerdo a la pirámide de Haynes.

ECCA/Estudios comparativos

Hipertensión pulmonar debido a patología de corazón izquierdo - Grado 2

Se encontraron los siguientes estudios:

Redfield et al (2013)⁴². Realizaron un ensayo clínico aleatorizado, en la que incluyeron 216 pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección $\geq 50\%$, aleatorizados a sildenafil 20 mg por vía oral 3 veces al día durante 12 semanas seguidas de 60mg 3 veces al día por 12 semanas comparado a placebo. Al inicio del estudio todos los pacientes tuvieron péptido natriurético cerebral elevado o presiones de llenado ventricular izquierda elevada, y la capacidad de ejercicio reducida.

Los resultados fueron:

- La mediana de la prueba de caminata en 6 minutos a las 24 semanas aumentó en 5 metros frente a 15 metros (no significativo en el análisis per protocolo).
- La mediana del consumo de oxígeno pico a las 24 semanas se redujo en 0.2 vs. 0.2 (no significativo en el análisis per protocolo), la diferencia tampoco fue significativa en el análisis por intención de tratar.
- Muerte en 3% vs. 0% (no significativo).
- Hospitalización relacionada a un problema renal o cardiovascular en 13% vs 13% (no significativo).
- Eventos adversos en 80% vs. 76% (no significativo).
- Eventos adversos graves en 22% vs. 16% (no significativo)

De acuerdo a los resultados se observa que Sildenafil no mejoró la resistencia cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada.

Hoendermis et al. (2015)⁴³. Realizaron un ensayo aleatorizado pequeño en 52 pacientes (edad media 74 años) con hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (ventrículo izquierdo fracción de eyección $\geq 45\%$) que fueron asignados al azar al sildenafil 20 mg por vía oral 3 veces al día (titulada a 60 mg 3 veces al día) durante 12 semanas vs. placebo. Basado en los resultados no clínicos, al inicio del estudio todos los pacientes tenían una presión arterial pulmonar media (PAPm) > 25 mm Hg y la presión arterial pulmonar en mantenimiento (PAWP) > 15 mm Hg

Los resultados de Sildenafil vs placebo.

- PAPm -2.4 mmHg vs. -4.7 mm Hg (no significativo)
- PAWP -0,5 mm Hg vs. -3,5 mm Hg (p = 0,008)

No hubo diferencias significativas entre los grupos en el gasto cardíaco o VO_2 pico.

Los eventos adversos conocidos de sildenafil (por ejemplo, hipotensión ortostática, cefalea, dispepsia) fueron más frecuentes en los pacientes tratados con sildenafil.

⁴² Redfield MM. Effect of Phosphodiesterase-5 Inhibition on Exercise Capacity and Clinical Status in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JAMA. 2013; 309(12):1268-127. European Heart Journal (2015) 36, 2565–2573

⁴³ Hoendermis ES. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial.



Lewis et al (2007)⁴⁴ Realizaron un ensayo aleatorizado pequeño, 34 pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática e hipertensión pulmonar aleatorizados a sildenafil 25-75 mg vs. placebo oral 3 veces al día por 12 semanas.

Los resultados fueron:

- Mejora de 29 metros de la prueba de la caminata en 6 minutos ($p = 0.047$).
- Mejora de la puntuación en la calidad de vida ($p = 0.01$).
- Disminución de la resistencia vascular pulmonar y aumento del gasto cardíaco con ejercicio ($p < 0.05$)

En base a los resultados se observa que Sildenafil puede mejorar la capacidad de ejercicio y calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática e hipertensión pulmonar. Sin embargo el estudio es pequeño por lo que los resultados deberían tomarse con precaución.

Bonderman et al (2013)⁴⁵. Realizaron un estudio aleatorizado en base a resultados no clínicos (Estudio de fase IIb) en las que incluyeron 201 pacientes con HP causada por disfunción ventricular izquierda sistólica aleatorizado a riociguat 0.5mg, 1 mg o 2 mg 3 veces al día por 16 semanas.

No hubo diferencia significativa en la prueba de caminata en 6 minutos o en las mediciones hemodinámicas de PAP medida por cateterismo cardíaco derecho disponible para el 81% del grupo riociguat 2 mg y 81% del grupo placebo.

Comparando riociguat 2 mg frente al placebo a las 16 semanas los resultados fueron:

- Índice de volumen sistólico 37,1 mL/m² vs. 31.6 2 ml/m² ($p = 0,0018$).
- Índice cardíaco 2.6L/minuto/m² vs 2.2L/minuto/m² ($p = 0,0001$).
- Resistencia Vascular Pulmonar 213.1 dina. Seg/cm-5 vs 267.9 dina. Seg/cm-5 ($p = 0.03$).
- Resistencia vascular sistémica 1,262.2 dina. Seg/cm-5 vs 1,496.5 dina. Seg/cm-5 ($p = 0.0002$).
- Riociguat 2mg fue asociado con mejora significativa en la calidad de vida relacionada a salud.
- Los eventos adversos fueron leves o moderados y ocurrieron en el 91% con riociguat de 2 mg vs. 83% con placebo (sin valor de p reportado).

La mayoría de los eventos adversos comunes para el grupo de riociguat 2mg fueron: diarrea en 18%, mareos en el 16% y náuseas en el 16%

Hipertensión pulmonar - Grado 3

Se encontraron los siguientes estudios:

HAP en pacientes con hipertensión pulmonar debido a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Blanco et al (2013)⁴⁶. Realizaron un ensayo aleatorizado en la que incluyeron 63 pacientes (número pequeño de participantes) con severa EPOC e HAP asignados al azar a sildenafil 20 mg frente a placebo 3 veces al día durante 3 meses. El 81% completó el estudio y el 95% se incluyeron en el análisis por intención de tratar modificada.

⁴⁴ Lewis GD. Sildenafil Improves Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Systolic Heart Failure and Secondary Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2007; 116:1555-1562.

⁴⁵ Bonderman et al. Riociguat for Patients With Pulmonary Hypertension Caused by Systolic Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2013;128:502-511.

⁴⁶ Blanco et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 42: 982–992



No hubo diferencias significativas entre el tratamiento con Sildenafil y el placebo en el ciclo de tiempo de resistencia, prueba de esfuerzo incremental, la prueba de la caminata en 6 minutos, la calidad de vida, o eventos adversos como se observa en el siguiente cuadro.

TABLE 2 Effects of sildenafil in combination with pulmonary rehabilitation on efficacy outcomes

	Baseline		Change from baseline		Sildenafil-placebo change differences	p-value
	Sildenafil	Placebo	Sildenafil	Placebo		
Primary outcome						
Cycle endurance time s	268 [205-331]	221 [182-318]	149 [26-518]	169 [0-768]	-7 [-540-244]	0.768
Secondary outcomes						
Maximal exercise tolerance W	45 [35-59]	40 [34-46]	4 [-1-8]	2 [0-5]	1 [-2-5]	0.600
Oxygen consumption at peak exercise mL·min ⁻¹	862 [654-950]	743 [649-844]	92 [30-163]	22 [-52-64]	58 [0-128]	0.074
6-min walk distance m	397 [370-437]	390 [360-426]	23 [-12-40]	21 [-12-40]	0 [-33-29]	0.935
SGRQ total score	51.5 [48.1-61.3]	59.6 [45.0-63.6]	-1.6 [-7.1-8.0]	-0.7 [-6.7-2.0]	1.3 [-3.5-6.9]	0.526
SF-36 aggregate physical score	33.0 [30.5-39.4]	31.3 [24.2-35.9]	-0.9 [-6.5-3.0]	0.6 [-7.4-8.5]	-1.7 [-7.2-2.3]	0.377
SF-36 aggregate mental score	50.9 [36.4-55.1]	51.1 [44.3-59.6]	0.6 [-7.5-3.0]	-3.1 [-13.7-3.5]	1.6 [-3.7-8.5]	0.637

Data are presented as median [95% CI], unless otherwise stated. n=29 and n=31 for sildenafil and placebo, respectively. Results are based on the imputed data using the 10th percentile to impute, except for St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), where the 90th percentile was used instead. SF-36: Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey.

Blanco et al (2010)⁴⁷. Basado en una serie de casos de 20 pacientes con hipertensión pulmonar debido a la EPOC asignados al azar a una dosis de sildenafil 20mg o 40mg 1 hora antes de las pruebas espirométricas, hemodinámicas y de intercambio gaseoso en reposo y durante el ejercicio.

Comparado con el estado basal inicial, sildenafil se asoció con:

- Disminución de la presión arterial media pulmonar.
En reposo (diferencia de medias [DM] -6mm Hg, IC95% -7 a -4)
Durante el ejercicio (DM 11, IC95% -14 a -8)
- Disminución de la resistencia vascular pulmonar total
En reposo (DM -110 dinas segundos/cm5; IC95%: -148 a -72).
Durante el ejercicio (DM -135 dinas segundos (cm5, IC95%: -194 a -79)
- Disminución de la presión parcial de oxígeno arterial en reposo (DM -6 mmHg; IC95%: -8 a -4).

Sildenafil reportó mejorar la hemodinámica pulmonar, pero empeoró el intercambio gaseoso en pacientes con hipertensión pulmonar debido a la EPOC.

Dernaika et al (2010)⁴⁸ Basado en una serie de casos con 10 pacientes (edad media 72 años) con hipertensión pulmonar debido a la EPOC que tenían un tratamiento único de iloprost 5 mcg inhalado en 2 dosis divididas de 30 minutos de diferencia.

- Las mediciones de la prueba de caminata en 6 minutos, la función pulmonar y el intercambio gaseoso fueron evaluados 30 minutos después de la 1ra y 2da dosis, y dos horas después de la segunda dosis.
- Comparando con el estado basal inicial, iloprost se asoció con un aumento en la prueba de caminata en 6 minutos (DM 49,8 metros; IC95%: 14.8 - 84.7).
- Ninguna mejora adicional después de 2 dosis y las mediciones retornaron a su estado basal por 2 horas.

⁴⁷ Blancp et al. Hemodynamic and Gas Exchange Effects of Sildenafil in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Hypertension. Am J Respir Crit Care Med Vol 181. pp 270-278, 2010

⁴⁸ Dernaika TA. Iloprost Improves Gas Exchange and Exercise Tolerance in Patients with Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiration 2010;79:377-382



Stolz et al (2008)⁴⁹ Realizaron un pequeño ensayo aleatorizado en la que incluyeron 30 pacientes con EPOC grave o muy grave y que fueron aleatorizados para recibir bosentan o placebo durante 12 semanas.

- No hubo diferencias significativas entre los grupos para la capacidad de ejercicio medido por la prueba de caminata en 6 minutos, función pulmonar y la presión arterial pulmonar.
- La oxigenación y la calidad de vida empeoraron significativamente con bosentan

Bosentan no parece mejorar la capacidad de ejercicio y puede ser asociada con el empeoramiento de la oxigenación en pacientes con hipertensión pulmonar debido a la EPOC

HAP en pacientes con hipertensión pulmonar debido a enfermedad pulmonar intersticial

Corte et al (2014)⁵⁰ Realizaron un estudio aleatorizado con alta pérdida en el seguimiento en la que incluyeron 60 pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a neumonía intersticial idiopática fibrótica aleatorizado 2:1 a bosentan vs placebo por 16 semanas. 39 pacientes (65%) completaron el estudio con pérdida debido a muerte (6 pacientes), eventos adversos serios (6 pacientes), violación del protocolo (4 pacientes), retiro del consentimiento (3 pacientes), progresión de la enfermedad y catéter defectuoso (1 paciente cada uno).

Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas entre los grupos en la hemodinámica pulmonar, en la prueba de la caminata de 6 minutos, calidad de vida o progresión de la enfermedad.

Ghofrani et al (2002)⁵¹ Realizaron un ensayo aleatorizado pequeño sin resultados clínicos en las que incluyeron 16 pacientes (mediana de edad 56 años) con hipertensión pulmonar debido a fibrosis pulmonar aleatorizado a una dosis promedio de epoprostenol 8ng/kg/minuto IV frente a sildenafil 50mg dosis oral única.

Comparado a sildenafil, epoprostenol fue asociado con un

- Aumento del índice cardíaco (42% vs. 9,1%, $p = 0,0002$).
- Aumento pulmonar a la resistencia vascular sistémica ($p = 0,02$).
- Disminución de la presión arterial sistémica media ($p = 0,0005$).
- Disminución de la presión parcial de oxígeno arterial ($p = 0,005$).

Raghu et al (2013)⁵² Realizaron un estudio aleatorizado en la que incluyeron 178 adultos con fibrosis pulmonar idiopática aleatorizados a macitentan 10mg oral una vez al día vs placebo por un período < 3 años. Los resultados reportaron que no hubo diferencia significativa entre los grupos para la capacidad vital forzada, volumen espiratorio forzado en 1 segundo o tiempo hasta la primera ocurrencia de empeoramiento de la enfermedad o muerte.

Badesh et al (2012)⁵³ Realizaron un estudio abierto de un solo brazo (serie de casos) en las que se incluyeron 224 pacientes con hipertensión pulmonar asociado a diversas etiologías: HAP idiopática o familiar (31%), enfermedad del tejido conectivo (18%), Obstrucción tromboembólica crónica distal o proximal (13%), EPOC (11%), enfermedad

⁴⁹ Stolz D et al. Randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. Eur Respir J 2008; 32: 619–628

⁵⁰ Corte TJ, et al. Bosentan in Pulmonary Hypertension Associated with Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med Vol 190, (2) 208–217, 2014

⁵¹ Ghofrani et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 360: 895–900

⁵² Raghu, et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. Eur Respir J 2013; 42: 1622–1632

⁵³ Badesh DB. ARIES-3: Ambrisentan Therapy in a Diverse Population of Patients with Pulmonary Hypertension. Cardiovasc Ther 30 (2012) 93-99



pulmonar intersticial (9.4%) y otros que fueron tratados con ambrisentan 5mg una vez al día por 24 semanas.

Los resultados del estudio reportaron que no hubo una mejora significativa en la prueba de caminata en 6 minutos en el subgrupo con enfermedad pulmonar intersticial (DM 23 metros, IC95%: -60 a 14).

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica - Grado 4

Se encontró el siguiente estudio.

Jais X et al (2008) (Estudio BENEFIT)⁵⁴. Realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado. El estudio incluyó 157 pacientes (promedio de edad 63 años) con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) inoperable o persistente/recurrente hipertensión pulmonar después de la endarterectomía pulmonar fueron aleatorizados a placebo frente a bosentan por 16 semanas.

La dosis de bosentan fue 62.5 mg dos veces al día por 4 semanas luego se incrementó (si el peso es > 40kg a 125 mg dos veces al día).

- Bosentan comparado a placebo se asoció con una reducción en la resistencia vascular pulmonar basal ($p < 0.0001$).
- No hubo diferencias en la prueba de caminata de 6 minutos ($p=0.5449$)

Hipertensión pulmonar con causa no clara o multifactorial- Grado 5

Se encontró el siguiente estudio

Le Pavec, et al (2012)⁵⁵ Realizaron un estudio basado en una series de casos. Se incluyeron 29 pacientes con HP debido a histiocitosis de células de Langerhans pulmonar que fueron tratados con la terapia convencional con o sin terapias específicas para la HAP. Las terapias convencionales incluyeron anticoagulantes, diuréticos y oxígeno.

Las terapias específicas para la HAP incluyeron un antagonista del receptor de endotelina, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5, un prostanoides, o una combinación de éstos medicamentos.

Los resultados de la terapia específica para HAP versus el estado basal al inicio del estudio en un promedio de 16 meses fueron:

- El gasto cardíaco 6,9L/minuto vs. 5,5L/minuto ($p < 0.01$).
- El índice cardíaco 3,6L/minuto/m² vs. 2,9L/2minutos/m² ($p < 0.01$).
- La resistencia vascular pulmonar 348 dinas.segundo/cm⁵ vs. 701 dinas.segundo/cm⁵ ($p < 0.01$).
- Clase funcional III-IV de la OMS en 6 de 10 pacientes (60%) frente a 11 de 12 pacientes (92%) (No significativo).
- La prueba de caminata en 6 minutos: 415 metros vs 376 metros (No significativo).

En base a estos resultados la terapia específica para HAP reportó una mejora en la dinámica cardiopulmonar, pero no en la clase funcional o en la prueba de la caminata en 6 minutos en este grupo de pacientes.

⁵⁴ Jais X; et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2008;52:2127-34

⁵⁵ Le Pavec J. et al. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis-Associated Pulmonary Hypertension. Chest 2012; 142(5):1150-1157



VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

Hipertensión arterial pulmonar - Grado 1

Meta-análisis y/o Revisiones Sistemáticas

Coeytaux R. et al. (2014)⁵⁶ La incidencia de dolor en la mandíbula fue seis veces mayor entre los pacientes tratados con cualquier prostanoides (OR 6.68; IC95%, 2.28 a 19.62) y cuatro veces mayor entre los pacientes tratados con iloprost inhalado (OR, 4,32; IC95%, 1.67-11.17), en comparación con el placebo o la terapia estándar. No hubo asociación entre los antagonistas del receptor de endotelina o inhibidores de la fosfodiesterasa y el dolor de mandíbula. La incidencia de dolor de cabeza fue dos veces mayor entre los pacientes tratados con inhibidores de la fosfodiesterasa (OR 1.98; IC95% 1.18 a 3.32) o prostanoides inhalados (OR, 2.35; IC 95%, 1.50 - 3.70) en comparación con placebo o la terapia estándar. La incidencia de la tos fue mayor entre los pacientes tratados con un prostanoides inhalado en comparación con placebo o la terapia estándar (OR 2.42; IC95%, 1.66 – 3.53). No hubo asociación entre los antagonistas de los receptores de endotelina o inhibidores de la fosfodiesterasa y la tos.

Liu et al. (2013)⁵⁷. En esta revisión sistemática en la que incluyeron 7 ensayos con 879 pacientes reportaron toxicidad hepática en detalle. Hubo heterogeneidad entre los estudios, por lo que los datos se agruparon mediante un modelo de efectos aleatorios. En general, los participantes que recibieron antagonistas de los receptores de endotelina 54/618 pacientes tuvieron eventos de toxicidad hepática en comparación con 14/382 pacientes que recibieron placebo, que no fue significativamente diferente (OR 1,94; IC95%: 0,67 a 5,65), aunque la dirección del efecto favoreció al placebo.

Los autores señalaron que la insuficiencia hepática irreversible causado por sitaxsentan y su retirada del mercado global enfatiza en la importancia del monitoreo de las funciones hepáticas en los pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la endotelina.

Ryerson et al. (2010).⁵⁸ Las reacciones adversas reportadas en esta revisión sistemática fueron:

Prostanoides: Seis estudios informaron eventos adversos. Los prostanoides se asociaron con aumentos estadísticamente significativos en el dolor de la mandíbula, diarrea, edema periférico, dolor de cabeza y náuseas.

Antagonistas de receptores de la endotelina: Las pruebas de función hepática anormales fueron reportadas en todos los estudios. Ningún efecto fue observado cuando se combinaron todos los estudios. Los estudios que evaluaron bosentan tuvieron un aumento estadísticamente significativo en las pruebas de función hepática anormales.

Inhibidores de la fosfodiesterasas: Los eventos adversos (que incluían perturbación visual, dispepsia, enrojecimiento, dolor de cabeza y dolor en las extremidades) se incrementaron significativamente con el tratamiento.

He et al (2010).⁵⁹ En esta revisión sistemática se reporta que no hubo diferencia significativa en el número de eventos adversos graves entre los participantes que recibieron uno de los tres medicamentos del estudio y los que recibieron placebo (OR 1,09; IC 95%: 0,69 a 1,71;

⁵⁶ Coeytaux RR, Schmith KM, Kraft BD, et al. Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2014; 145(5):1055–1063.

⁵⁷ Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD004434. DOI: 10.1002/14651858.CD004434.pub5

⁵⁸ Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research* 2010; 11:12

⁵⁹ He B, Zhang F, Li X, Tang C, Lin G, Du J, Jin H. Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation Journal* 2010; 74(7): 1458-1464

11 ensayos). La incidencia de acontecimientos adversos graves fue menor en los pacientes que recibieron bosentan y la más alta en los pacientes que recibieron iloprost ($X^2 = 57.134$, $p < 0,0001$). No hubo evidencia de heterogeneidad estadística para este análisis.

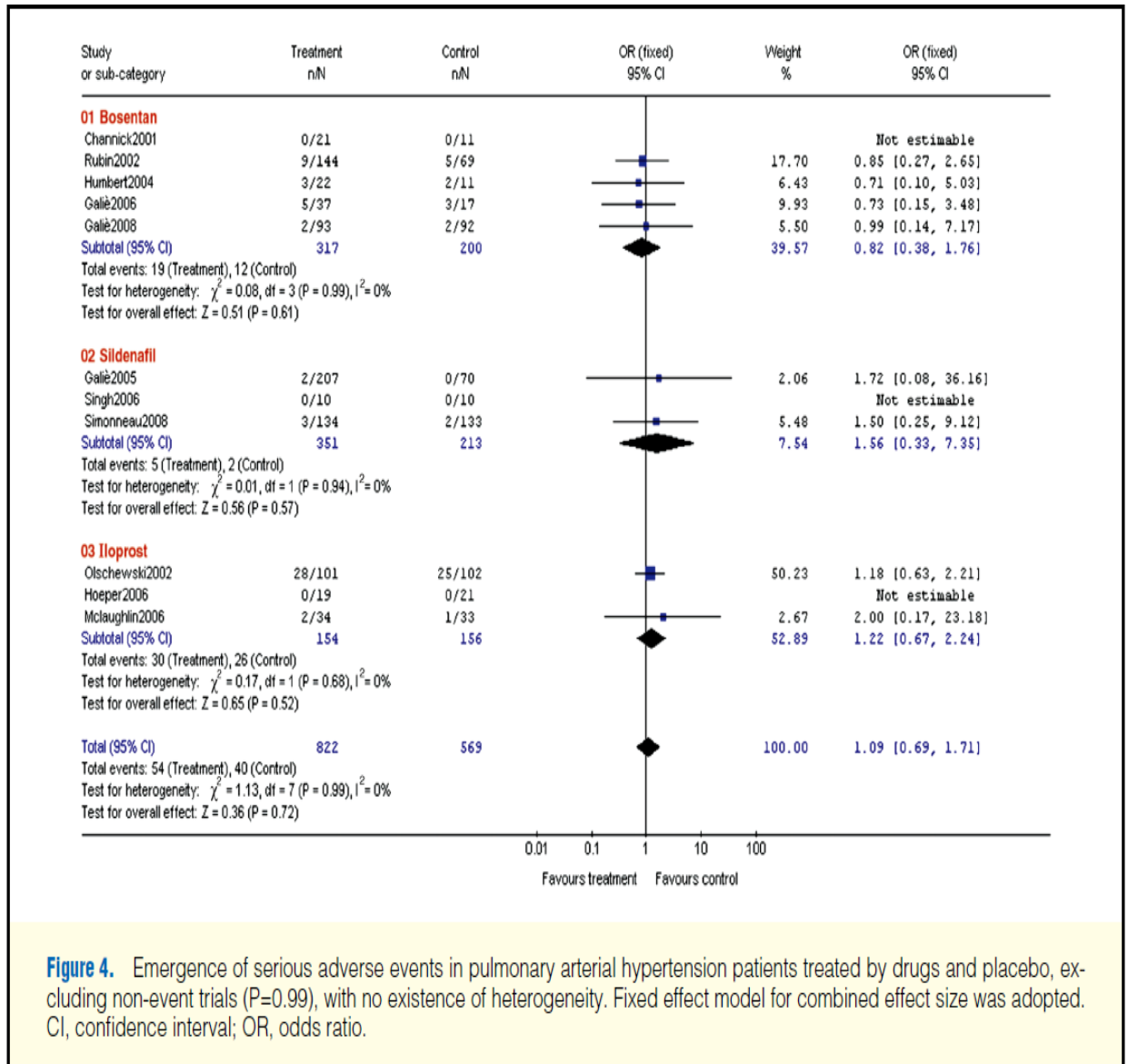


Figure 4. Emergence of serious adverse events in pulmonary arterial hypertension patients treated by drugs and placebo, excluding non-event trials ($P=0.99$), with no existence of heterogeneity. Fixed effect model for combined effect size was adopted. CI, confidence interval; OR, odds ratio.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Chen et al. (Health Technology Assessment programme, 2009)⁶⁰, Realizaron una revisión sistemática y evaluación económica cuyo objetivo fue evaluar el costo-efectividad de epotrostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan y sildenafil para la hipertensión arterial pulmonar dentro de sus indicaciones autorizadas. Se incluyeron 20 estudios controlados aleatorizados, la mayoría con una duración de 12 -18 semanas y compararon una de las tecnologías más el cuidado de apoyo versus placebo más el cuidado de apoyo.

Muchos de los ensayos incluyeron poblaciones de pacientes y dosis fuera de las indicaciones autorizadas de los medicamentos, pero el análisis primario usó datos de las indicaciones autorizadas. La búsqueda fue exhaustiva e incluyó medidas para localizar

⁶⁰ Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, Pepke-Zaba J, Fry-Smith A, Roberts J, Moore D. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2009; 13(49): 1-296



ensayos no publicados. El sesgo de publicación no se evaluó formalmente, pero la cooperación de los fabricantes de medicamentos permitió que el riesgo de sesgo fuera bajo. Se tomaron medidas para reducir los errores y sesgos en el proceso de revisión. La mayoría de los estudios fueron de buena calidad. Algunos resultados de sildenafil no se pudieron verificar en el informe publicado (por ser comercialmente confidencial).

En comparación con el cuidado de apoyo, epoprostenol y bosentan añadido a la atención de apoyo aumentó significativamente la prueba de caminata de seis minutos (la diferencia de medias ponderadas 58 m (IC95% 6 a 110) para epoprostenol y 59 m (IC95% 20 a 99) para bosentan dentro de sus indicaciones autorizadas. No hubo datos estratificados disponibles para iloprost, sitaxentán y sildenafil.

Para el deterioro de la clase funcional a las 12 semanas (reportado como un odds-ratio), los puntos estimados para epoprostenol, iloprost, bosentan y sitaxentán sugieren un efecto beneficioso dentro de sus indicaciones autorizadas, pero el IC95% incluyó el 1, por lo que los resultados no fueron estadísticamente significativos. Los resultados para sildenafil no fueron reportados. Dos ECAs incluyeron comparaciones directas entre diferentes medicamentos; no se observaron diferencias significativas.

En general, se informó que el sildenafil, más el cuidado de apoyo es más efectivo y menos costoso que el cuidado de apoyo solo. La relación costo-efectividad incremental para los demás medicamentos en años de vida ajustados a la calidad (AVAC) fueron: epoprostenol £ 277.000 para la clase funcional (CF) III y £ 343.000 para los pacientes CFIV; iloprost 101.000 £; bosentan 27.000 £; y sitaxentán 25.000 £.

Los autores concluyeron que las 5 tecnologías cuando se añaden a un tratamiento de apoyo y se utiliza en dosis autorizadas fueron más eficaces que el tratamiento de apoyo solo en pacientes que incluyeron la clase funcional mixta y tipos de HAP. La evidencia actual no permite comparaciones adecuadas entre las tecnologías, ni para el uso de combinaciones de las tecnologías. Independientemente de la evaluación económica sugieren que bosentan, sitaxentán y sildenafil puede ser costo-efectivos para umbrales estándar y que iloprost y epoprostenol no. Sugieren ECAs, doble ciego a largo plazo y un tamaño de muestra suficiente que comparan directamente bosentan, sitaxentán y sildenafil, y evaluar los resultados, incluyendo la supervivencia, calidad de vida, mantenimiento en el tratamiento y el impacto en el uso de recursos para el sistema de salud.

Análisis de costos del tratamiento con bosentan en pacientes con Hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1 de la OMS) con clase funcional II o III de la OMS

- De acuerdo al costo de adquisición informado por el Hospital María Auxiliadora el tratamiento con bosentan por paciente representaría un costo de S/ 235,394.64 al año. No contamos con registro sanitario de sildenafil de 20mg en el país para realizar las comparaciones de costos entre los tratamientos. Sin embargo, tenemos registrado sildenafil de 50mg y 100mg y los costos⁶¹ se encuentran entre S/ 0.50 y S/ 1.00 para sildenafil de 50mg y entre S/1.00 y S/ 1.60 para sildenafil de 100mg.

Medicamento	Posología	Costo/unidad S/.	Costo tratamiento por dosis S/	Costo tratamiento/año S/.
Bosentan 62.5mg	Dosis inicial: 62,5mg/12h 4 semanas. Dosis de mantenimiento:125mg/12h.	167.66 ⁶²	Dosis inicial: S/.9,388.96 Dosis de mantenimiento: S/.226,005.68	S/. 235,394.64

⁶¹ Observatorio de precios de Medicamentos. DIGEMID. MINSA. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>

⁶² Datos obtenidos del Informe presentado por el Hospital María Auxiliadora (anexo N° 1). Expediente N° 15-048143-1



VIII. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS POR LAS AGENCIAS REGULADORAS DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA	
	FDA ⁶³	EMA ⁶⁴
BOSENTAN tabletas 62.5mg y 125mg.	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP).</u> Tratamiento de la HAP (Grupo 1 de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio y disminuir el empeoramiento clínico. * Los estudios que establecen la eficacia incluyeron predominantemente pacientes con síntomas II-IV de la clase funcional de la NYHA y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (60%), HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (21%), y HAP asociada a cardiopatías congénitas con shunts izquierda - derecho (18%)</p>	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</u> Tratamiento de la HAP para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes de clase funcional III de la OMS. Se ha demostrado eficacia en: • HAP primaria (idiopática y hereditaria) • HAP secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa • HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger También se han observado mejorías en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II de la OMS. Bosentan también está indicado para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa.</p>
AMBRISENTAN tabletas 5mg y 10mg	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP).</u> Tratamiento de la HAP (OMS Grupo 1): - Para mejorar la capacidad de ejercicio y retrasar el empeoramiento clínico. - En combinación con tadalafilo para reducir los riesgos de la progresión de la enfermedad y la hospitalización por empeoramiento de HAP, y para mejorar la capacidad de ejercicio. * Los estudios que establecen la eficacia incluyeron ensayos predominantemente en pacientes con síntomas de la OMS clase funcional II-III y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (60%) o HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (34%)</p>	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP).</u> Tratamiento de la HAP en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo el uso en tratamiento de combinación. * Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.</p>
MACITENTAN Tableta 10mg	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP).</u> Tratamiento de la HAP, Grupo I de la OMS para retrasar la progresión de la enfermedad. Progresión de la enfermedad incluye: la muerte, la iniciación de prostanoides subcutánea o intravenosa, o empeoramiento clínico de la HAP (disminución de 6 minutos a pie, empeoramiento de los síntomas de HAP y la necesidad de tratamiento adicional HAP). Macitentan también redujo la hospitalización por HAP</p>	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP).</u> Tratamiento a largo plazo de la HAP en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la OMS. *Se ha demostrado su eficacia en una población con HAP, incluidos HAP idiopática o heredable, HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo e HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple</p>

⁶³ Food and Drug Administration (FDA). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

⁶⁴ European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2016]. URL disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>.



<p>SILDENAFILO tableta 20mg Inyectable 10mg/12.5 mL Suspensión oral 10mg/mL</p>	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP).</u> Tratamiento de la HAP (Grupo I de la OMS) en los adultos para mejorar la capacidad de ejercicio y retrasar el empeoramiento clínico. El retraso en el empeoramiento clínico se demostró cuando sildenafil se añadió a la terapia de fondo con epoprostenol. * Los estudios que establecen la eficacia fueron a corto plazo (12 a 16 semanas), e incluyeron pacientes con síntomas predominantemente NYHA clase funcional II-III. Las etiologías fueron idiopática (71%) o asociado a enfermedad del tejido conectivo (25%). <u>Limitación de Uso:</u> Adición de sildenafil a la terapia bosentan no da lugar a ningún efecto beneficioso sobre la capacidad de ejercicio.</p>	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</u> - Tratamiento de pacientes adultos con HAP tipificada como grado funcional II y III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio. *Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo. - Tratamiento de pacientes pediátricos de 1 a 17 años con HAP. * Se ha demostrado eficacia en términos de mejora de la capacidad de ejercicio o de hemodinámica pulmonar en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca congénita</p>
<p>TADALAFILO Tableta 20mg</p>	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</u> Indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Grupo 1 de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio. *Los estudios que establecen la eficacia incluyeron pacientes predominantemente con clase funcional NYHA II - III síntomas y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (61%) o HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (23%).</p>	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP).</u> Está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clase funcional II y III (clasificación de la OMS) en adultos, para mejorar la capacidad de ejercicio. Se ha demostrado eficacia en HAP idiopática y en HAP asociada con enfermedades del colágeno</p>
<p>RIOCIGUAT Tableta 0.5mg, 1mg, 1.5mg, 2mg y 2.5mg.</p>	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</u> (Grupo 1 de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio, mejorar la clase funcional y retrasar el empeoramiento clínico en pacientes adultos. <u>Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)</u> Persistente / recurrente (Grupo 4 de la OMS) después del tratamiento quirúrgico o HPTEC inoperable para mejorar la capacidad de ejercicio y la clase funcional de la OMS.</p>	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</u> Riociguat en monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina, está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en Clase Funcional (CF) II a III de la OMS para mejorar la capacidad para realizar ejercicio. Se ha demostrado eficacia en una población con HAP incluyendo etiologías de HAP idiopática o heredable, o bien HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo <u>Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)</u> Riociguat está indicado en el tratamiento de pacientes adultos en Clase Funcional (CF) II a III de la OMS con HPTEC inoperable, HPTEC persistente o recurrente después de tratamiento quirúrgico, para mejorar la capacidad para realizar ejercicio.</p>



<p>EPOPROSTENOL 10mL con 0.5mg (500,000ng) o 1.5mg (1,500,000ng) polvo para solución por infusión</p>	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP).</u> Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) (Grupo 1 de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio. *Los estudios que establecen la eficacia incluyeron pacientes con síntomas predominantemente Clase funcional NYHA III-IV y HAP idiopática o hereditaria y HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo</p>	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</u> Epoprostenol está indicado para el tratamiento de la HAP (HAP idiopática o hereditaria y HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo) en pacientes con síntomas de Clase Funcional OMS III-IV para mejorar la capacidad de ejercicio. <u>Diálisis renal</u> Epoprostenol está indicado para su uso en hemodiálisis en situaciones de emergencia cuando el uso de heparina conlleva un alto riesgo de causar o exacerbar la hemorragia o cuando la heparina está contraindicada</p>
<p>ILOPROST Ampolla de 10 mcg/mL y 20 mcg/mL</p>	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP).</u> Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Grupo 1 de la OMS) para mejorar una variable combinada que consiste en la tolerancia al ejercicio, los síntomas (Clase NYHA), y la falta de deterioro. * Los estudios que establecen la eficacia incluyeron predominantemente pacientes con síntomas clase funcional y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (65%) o HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (23%) III-IV de la NYHA.</p>	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP).</u> Tratamiento de pacientes adultos con HAP primaria, clase funcional III de la NYHA, para mejorar la capacidad para realizar ejercicio físico y los síntomas.</p>
<p>TREPROSTINILO tableta de liberación extendida 0.125mg, 0.25mg, 1mg y 2.5mg. Solución para inhalación: 2.9mL ampolla conteniendo 1.74mg treprostiniilo (0.6mg por mL). Inyectable: 1, 2.5, 5 o 10 mg / ml x 20mL</p>	<p><u>Hipertensión arterial pulmonar (HAP).</u> Tratamiento de la HAP (Grupo 1 de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio. <u>Tabletas orales:</u> El estudio incluyó predominantemente pacientes con clase funcional II-III de la NYHA y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (75%) o HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (19%). <u>Inyectable:</u> El estudio incluyó predominantemente pacientes con clase funcional II-IV de la NYHA y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (58%), HAP shunts sistémicos-pulmonares sistémicos (23%) o HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (19%). <u>Solución para inhalación:</u> El estudio incluyó predominantemente pacientes con clase funcional III de la NYHA y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (56%) o HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (33%).</p>	<p>El 26 de agosto de 2005, la designación huérfana (EU / 3/05/310) fue concedida por la Comisión Europea para para treprostiniil dietanolamina (vía oral) para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. El 14 de abril de 2004, la designación huérfana (EU / 3/04/197) fue concedida por la Comisión Europea para el treprostiniil sódico (vía inhalatoria) para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. El 8 de febrero de 2013, la designación huérfana (EU / 3/13/1103) fue concedida por la Comisión Europea para sodio treprostiniilo para el tratamiento de tromboembólica crónica hipertensión pulmonar.</p>

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) ⁶⁵.

En la 19ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (2015) no se encuentran incluidos los principios activos bosentan, ambrisentan, macitentan, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo, riociguat, epoprostenol, iloprost ni treprostiniilo.

⁶⁵ World Health Organization 2015. Who Essential Drug List N° 19. Medicamentos esenciales 19 th edición (April 2015).



Medicamentos para la hipertensión pulmonar registrados en el país.⁶⁶

MEDICAMENTO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION	Nº REGISTRO SANITARIO
BOSENTAN	Tableta	62.5mg	1
		125mg	3
AMBRISENTAN	Tableta	5mg	NO
		10mg	NO
MACITENTAN	Tableta	10mg	NO
SILDENAFILO	Tableta	20mg	NO
	Inyectable	10mg/12.5mL	NO
	Suspensión oral	10mg/mL	NO
TADALAFILO	Tableta	20mg	9
VARDENAFILO	Tableta	-----	NO
RIOCIQUAT	Tableta	0.5mg	1
		1mg	1
		1.5mg	1
		2mg	1
		2.5mg	1
EPOPROSTENOL	Inyectable	0.5mg/10mL	NO
		1.5mg/10mL	NO
ILOPROST	Solución para inhalación	10mcg/mL	1
		20mcg/mL	NO
TREPROSTINILO	Tableta	0.125mg	NO
		0.25mg	NO
		1mg	NO
		2mg	NO
	Solución para inhalación	0.6g/mL	NO
		Inyectable	20mg/20mL
	50mg/20mL		1
	100mg/20mL		1
200mg/20mL	1		

IX. CONCLUSIONES

- Se define como hipertensión pulmonar (HP) a la presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg usualmente en reposo y confirmada por lo general por cateterismo cardíaco derecho. La condición se caracteriza por aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar en última instancia conduce a la insuficiencia ventricular derecha y muerte prematura.
- La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una clasificación clínica con el objetivo de agrupar condiciones clínicas múltiples en cinco grupos de acuerdo a presentación clínica, resultados patológicos, características hemodinámicas y

⁶⁶ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: Octubre 2016.

estrategias de tratamiento similares. Los pacientes del primer grupo se considera que tienen la hipertensión arterial pulmonar (HAP), mientras que los pacientes en los cuatro grupos restantes se considera que tienen hipertensión pulmonar. Asimismo, existe una clasificación funcional de la OMS que permite establecer la gravedad de la enfermedad y estadificar las intervenciones terapéuticas. Existen cuatro clases funcionales para la HP siendo la clase I la menos severa y la clase IV la más avanzada.

- La patogénesis de la hipertensión pulmonar es compleja y probablemente multifactorial. La hipertensión arterial pulmonar del Grupo 1 es una vasculopatía proliferativa de las pequeñas arteriolas pulmonar muscular que se caracteriza patológicamente por la hipertrofia de la media, hiperplasia de la íntima y lesiones plexiformes. La fisiopatología de los grupos 2, 3, 4, o 5 de HP es menos entendido que el grupo 1- HAP. Sin embargo, está claro que existe coincidencia desde la remodelación vascular y el aumento de la resistencia vascular pulmonar que son comunes a todos los grupos.
- En cuanto a los tratamientos de la Hipertensión pulmonar (HP) de acuerdo a su clasificación clínica y funcional Dynamed, UToDate, Best Practice y la guía de práctica clínica de la European Society of Cardiology/European Respiratory Society recomiendan que el tratamiento inicial debe ser dirigido a la causa subyacente de la HP.
 - Para el grupo 1- HAP, la terapia específica o avanzada debe ser administrada en base a un diagnóstico por cateterización cardiaca derecha (CCD) y extensas investigaciones para determinar la etiología de la HP. Además los pacientes del grupo 1 con HAP idiopática, hereditaria e inducida por anorexigénicos, deben someterse a pruebas de reactividad vascular durante la CCD que facilita la selección del agente. Los pacientes que tienen una prueba de reactividad vascular positivo deben ser tratados con bloqueadores de canales de calcio (BCC) (dihidropiridina o diltiazem). En contraste, los pacientes con una prueba de reactividad vascular negativa o fallan a la terapia con BCC deben ser tratados con la terapia específica o avanzada. La preferencia del agente depende de la gravedad de la enfermedad funcional:

Los pacientes con la clase funcional I de la OMS no requieren tratamiento.

En pacientes con la clase funcional II o III de la OMS, recomiendan agentes orales en lugar de prostanoides intravenosos. Las clases de agentes orales adecuados incluyen AREs (ambrisentan, bosentan o macitentan), IPDE5 (sildenafil o tadalafilo), y EGC (riociguat). Entre las opciones, sugieren ambrisentan y tadalafilo en lugar de otras combinaciones o terapia de agente único.

En pacientes con clase funcional III que tienen rápida progresión u otros marcadores de mal pronóstico clínico, sugieren epoprostenol intravenoso, iloprost inhalado, treprostinilo por vía intravenosa o subcutánea.

En pacientes con clase funcional IV de la OMS, sugieren epoprostenol intravenoso en lugar de un agente alternativo. Los pacientes con enfermedad refractaria, es apropiada la terapia de combinación con un segundo y rara vez un tercer agente de una clase diferente, con la excepción de la combinación de IPDE5 y EGC, que está contraindicada debido a un perfil de seguridad desfavorable. La septostomía auricular y el trasplante de pulmón se reservan para pacientes que son refractarios al tratamiento médico.
 - Para el grupo 2, No recomiendan el uso de terapias específicas o avanzadas aprobadas para HAP en este grupo, debido a que los estudios realizados en este grupo fueron de calidad metodológica limitada.
 - Para el grupo 3, No recomiendan el uso de terapias específicas o avanzadas aprobados para HAP debido a que la evidencia es escasa y no hay evidencia de ECAs que recomienden su uso en este grupo de población.
 - Para el grupo 4, recomiendan que el tratamiento de elección es la tromboendarectomía y aquellos pacientes no candidatos a cirugía podrían tratarse con riociguat.



- Para el grupo 5, la terapia avanzada es desconocida debido a mecanismos multifactoriales poco claros.
- La FDA y la EMA autorizan el uso de bosentan, ambrisentan, macitentan, sildenafilo, tadalafilo, iloprost, epoprostenol y treprostino para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Grupo 1 de la OMS); pero no en el tratamiento de la Hipertensión Pulmonar (HP) del grupo 2, 3, 4 ó 5 de la OMS, con excepción de riociguat que se encuentra autorizado además del tratamiento de la HAP para el tratamiento de la HP tromboembólica crónica.
- Ninguno de los medicamentos mencionados se encuentran incluidos en la 19ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.
- En cuanto a la eficacia y seguridad de los tratamientos en pacientes diagnosticados con hipertensión arterial pulmonar clase funcional II o III de la OMS la evidencia disponible apoya el uso de bosentan o sildenafilo debido a que ambos tratamientos lograron mejorar la capacidad de ejercicio y disminuir el empeoramiento clínico, aunque no disminuyeron la mortalidad. En pacientes con clase funcional III que tienen rápida progresión u otros marcadores de mal pronóstico clínico y aquellos con la clase funcional IV de la OMS se debe utilizar epoprostenol intravenoso.
- En cuanto a la eficacia y seguridad de los tratamientos en la hipertensión pulmonar grado 2, 3, 4 y 5 de la OMS la evidencia es limitada ya que solo se encontraron series de casos o estudios con pequeño tamaño de muestra y a corto plazo con resultados que en su mayoría no favorecieron al grupo de tratamiento.
- Se encontró un estudio farmacoeconómico donde se informó que sildenafilo más el cuidado de apoyo es más efectivo y menos costoso que el cuidado de apoyo solo. La relación costo-efectividad incremental para los demás medicamentos en años de vida ajustados a la calidad (AVAC) fueron: epoprostenol 277.000 £ para la clase funcional (CF) III y 343.000 £ para los pacientes CFIV; iloprost 101.000 £; bosentan 27.000 £; y sitaxsentán 25.000 £. Los autores concluyeron que las 5 tecnologías cuando se añaden a un tratamiento de apoyo y se utiliza en dosis autorizadas fueron más eficaces que el tratamiento de apoyo solo en pacientes con la clase funcional mixta y tipos de HAP. La evidencia actual no permite comparaciones adecuadas entre las tecnologías, ni para el uso de combinaciones de las tecnologías. Independientemente de la evaluación económica sugieren que bosentan, sitaxsentán y sildenafilo pueden ser costo-efectivas para umbrales estándar y que iloprost y epoprostenol no. Sugieren ECAs, doble ciego a largo plazo y un tamaño de muestra suficiente que comparen directamente bosentan, sitaxsentán y sildenafilo, y evaluar los resultados, incluyendo la supervivencia, calidad de vida, mantenimiento en el tratamiento y el impacto en el uso de recursos para el sistema de salud.
- El tratamiento con bosentan para un paciente representaría un costo de S/ 235,394.64 al año. No contamos con registro sanitario de sildenafilo de 20mg tableta en el país para realizar las comparaciones de costos entre los tratamientos. Sin embargo, contamos con el registro sanitario de sildenafilo 50mg tableta cuyos costos reportados en el observatorio de precios de medicamentos oscilan entre S/0.50 y S/1.00
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que:
 1. Para el tratamiento de la Hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1 de la OMS) clase funcional II o III:



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de la consolidación del Mar de Grau"

- Es justificada la utilización de sildenafil de 50mg tableta, como tratamiento de primera línea, para lo cual el Hospital María Auxiliadora deberá garantizar el adecuado acondicionamiento a través de las unidades de farmacotecnia.
 - Sólo en el caso que se evidencie falla terapéutica con el uso de sildenafil se justificaría el uso del medicamento bosentan 62.5mg tableta.
2. Para el tratamiento de la Hipertensión pulmonar - grupos 2, 3, 4 y 5 de la OMS, no se **justifica** la utilización de bosentan 62.5mg tableta oral, ni de sildenafil 20mg tableta oral, debido a la falta de evidencia que sustenten su uso.
- En relación a lo anteriormente expuesto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, con el fin de promover el uso adecuado de los medicamentos mencionados, solicita al Comité Farmacoterapéutico del Hospital María Auxiliadora, lo siguiente
1. Monitorear que los pacientes deban ser diagnosticados adecuadamente por médicos con experiencia en la evaluación y manejo de los pacientes con Hipertensión arterial.
 2. Farmacovigilancia intensiva de las reacciones adversas.

RLB/JGM/jgm