

Serie

Hipertensión Pulmonar

Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar con una Combinación Triple de Fármacos

European Respiratory Journal
43(6):1691-1697, 2014

Comentario crítico
Dr. Mariano E. Mazzei



Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar con una Combinación Triple de Fármacos

El pronóstico de los pacientes afectados por hipertensión arterial pulmonar idiopática o hereditaria es grave. Con la utilización de una terapia triple con epoprostenol, bosentán y sildenafil desde el inicio del tratamiento se obtuvieron mejoras en todos los parámetros evaluados, incluida la supervivencia general.

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad progresiva, grave, caracterizada por el aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP). Su patogénesis es compleja, con alteraciones funcionales de las vías de la endotelina, la prostaciclina y el óxido nítrico. Estas disfunciones resultan en el aumento de la proliferación celular, la remodelación de los vasos pulmonares y la vasoconstricción, lo que conduce al incremento de la RVP y la insuficiencia cardíaca derecha y, en última instancia, a la muerte del paciente.

En la actualidad, con la mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y la disponibilidad de tratamientos específicos, mejoró la supervivencia de los pacientes con HAP, si bien continúa considerándose un cuadro de difícil tratamiento e incurable. La gravedad de la enfermedad se valora según la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA), que relaciona los síntomas de la HAP con la limitación de la actividad. La HAP varía entre la clase funcional (CF) I, cuando los síntomas son mínimos y no limitan la actividad física, a la CF IV, en la que los síntomas son graves y se observa incapacidad para llevar a cabo cualquier tipo de actividad física.

En las recomendaciones actuales para el tratamiento de la HAP se señala el uso de prostaciclina, como el epoprostenol, como tratamiento de primera línea para los pacientes con CF III o IV de la NYHA. Aunque en un estudio aleatorizado y controlado mejoró la supervivencia de los pacientes con HAP idiopática con el uso de epoprostenol, los sujetos con CF IV de la NYHA y aquellos con CF III, con gasto cardíaco disminuido, aún tienen pronóstico desfavorable.

En los pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia se recomienda iniciar un tratamiento combinado, pero los resultados de este enfoque secuencial no han sido uniformes. Entonces, un estudio controlado y aleatorizado y otro de observación, en los que se verificaron mejorías clínicas, plantearon que el tratamiento de combinación implementado desde el momento del diagnóstico, dirigido a las diferentes vías involucradas en la patogenia de la HAP, podría beneficiar a los pacientes con CF III y IV de la NYHA.

El objetivo del presente estudio fue investigar la eficacia de la administración de un esquema triple de tratamiento combinado con epoprostenol, bosentán y sildenafil en los pacientes con HAP con CF III/IV según la NYHA y deterioro hemodinámico grave; además, se determinó si con el tratamiento triple de combinación mejoró la supervivencia de los pacientes con HAP grave.

Metodología

Se realizó un análisis retrospectivo de los datos de los pacientes asistidos consecutivamente y con diagnóstico reciente (casos incidentes), con síntomas graves de HAP, en centros

asistenciales de referencia de Francia, que recibieron la terapia inicial de combinación triple, entre diciembre de 2007 y julio de 2012. El período de observación finalizó en julio de 2013, al año de la incorporación del último sujeto.

Los pacientes elegidos para la investigación fueron aquellos con HAP idiopática, hereditaria o asociada con anorexígenos, con edades de 18 a 65 años, CF III/IV de la NYHA y deterioro hemodinámico grave. Este último parámetro se definió con un índice cardíaco $< 2.0 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^2$, RVP $> 1\,000 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ o una presión en la aurícula derecha $> 20 \text{ mm Hg}$. Fueron excluidos los pacientes con enfermedades del tejido conectivo, enfermedad cardíaca congénita, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o hipertensión portal.

El esquema de tratamiento administrado consistió en epoprostenol en infusión continua, con una bomba de infusión portátil. El acceso venoso se obtuvo mediante la inserción de un catéter permanente en la vena subclavia. La dosis fue de $1 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, con incrementos cada 12 horas, con el paciente internado. Al quinto día, al alcanzar la dosis de $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, el paciente recibía el alta. La dosis se incrementó en $1 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ cada 2 semanas según la tolerancia del enfermo, hasta un máximo de $16 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

La administración de bosentán se inició en forma concomitante con el epoprostenol, en dosis de 62.5 mg, dos veces al día. Transcurridas 4 semanas, la dosis se aumentó a 125 mg, dos veces al día, durante el resto del estudio. Se realizaron pruebas de función hepática cada 2 semanas durante los 2 primeros meses y, luego, en forma mensual. Cuando las enzimas hepáticas se elevaron más de 3 veces el límite superior de lo normal, la dosis de bosentán se ajustó o el fármaco se discontinuó.

El sildenafil se inició el quinto día del estudio, al final del primer período de titulación del epoprostenol, con dosis de 20 mg, tres veces al día, que se mantuvo hasta terminar el período de estudio. Se realizaron evaluaciones al inicio del ensayo, a los 4 meses del comienzo del tratamiento de combinación triple y, anualmente, hasta el final de la investigación. Entre las variables investigadas se incluyeron la CF de la NYHA, la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M) y el catesterismo cardíaco derecho (CCD), para evaluar la hemodinamia pulmonar. Al realizar la primera evaluación hemodinámica también se implementó una prueba de reactividad vascular pulmonar aguda con óxido nítrico inhalado. Cuando los pacientes no fueron capaces de realizar la PC6M, al inicio o en cualquiera de las entrevistas de seguimiento, se registró un valor de 0. La visita final se definió como el punto en el tiempo en el que se llevó a cabo una evaluación completa, incluido el CCD. Durante toda la investigación se registraron los eventos adversos.

En el análisis, los datos se expresaron como media \pm desviación estándar. Los valores de la PC6M y las variables hemodinámicas se compararon al inicio del estudio, a los 4 meses y

en la evaluación final. Se implementaron comparaciones *post hoc* mediante la prueba de Newman y Keuls o la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado de independencia para comparar las diferencias entre la CF de la NYHA inicial, al cuarto mes y en la evaluación final. Se estableció un valor de *p* de 0.05 para la significación estadística. Para el análisis de supervivencia se consideró la fecha del diagnóstico de CCD, una semana antes del comienzo del tratamiento, como el punto de inicio, con fecha límite final el 31 de julio de 2013. La supervivencia general en cada intervalo se estableció con el método de Kaplan-Meier. La supervivencia esperada se calculó mediante una ecuación de predicción, conocida como la ecuación francesa, que utiliza las variables de sexo, PC6M y gasto cardíaco al momento del diagnóstico.

Resultados

Durante el período de estudio se identificaron 19 pacientes para recibir el esquema de combinación triple. Otros 2 sujetos considerados fallecieron antes de comenzar la terapia. En 13 casos se realizaron pruebas genéticas; 10 pacientes recibieron el diagnóstico de HAP hereditaria, ya que eran portadores de mutaciones en *BMPR2*. Al inicio del estudio, 6 participantes no pudieron realizar la PC6M. Ninguno de los pacientes mostró respuestas positivas a la prueba de reactividad vascular pulmonar aguda.

De los 19 sujetos que iniciaron el régimen de combinación triple, 18 mejoraron en forma significativa, en el aspecto clínico y hemodinámico, después de 4 meses de tratamiento ($p = 0.01$). En 17 casos, la CF de la NYHA pasó a un valor de I/II. Uno de los pacientes reclutado al inicio no fue incluido en la evaluación del cuarto mes porque fue sometido a un trasplante eficaz de corazón y pulmón, urgente, al tercer mes.

La media de seguimiento de los 18 pacientes evaluados al cuarto mes fue 41.2 ± 13.4 meses, con una mediana de 39.2 meses y un rango de 13.7 a 69.4 meses. La evaluación completa final, que incluyó el CCD, se realizó después de 32.3 ± 19.4 meses (rango: 8.5 a 73.3 meses). Dos pacientes discontinuaron el bosentán debido a la elevación de las enzimas hepáticas, pero continuaron con el tratamiento dual. Todos los participantes tuvieron mejoría clínica y hemodinámica sostenida. Se observó un aumento significativo en la PC6M entre los 4 meses y la visita final de seguimiento ($p < 0.01$). El 1 de septiembre de 2013, los 18 pacientes estaban vivos, con CF I/II de la NYHA.

La supervivencia general fue del 100% a 1, 2 y 3 años, mientras que las estimaciones respectivas de supervivencia libre de trasplante fueron del 94% para cada año evaluado. La supervivencia esperada, calculada a partir de la ecuación francesa, fue del 75% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 68% a 82%) a un año, del 60% (IC 95%: 50% a 70%) a 2 años y del 49% (IC 95%: 38% a 60%) a 3 años.

La mayor parte de los eventos adversos registrados fueron los esperables para el tratamiento con epoprostenol, como dolor en la mandíbula, dolor de cabeza, diarrea o enrojecimiento. En 2 casos se presentó elevación asintomática de las enzimas hepáticas, que motivó el retiro del bosentán después de 11.5 y 31.5 meses del tratamiento de combinación triple. Estos pacientes no presentaron deterioro clínico o hemodinámico después de un seguimiento de 32 y 17.5 meses.

Discusión y conclusión

Esta investigación describió una estrategia alternativa de tratamiento a la recomendada en la actualidad para los pacientes con HAP idiopática o hereditaria grave. Los sujetos que recibieron el tratamiento de combinación con epoprostenol, bosentán y sildenafil, desde el inicio del diagnóstico, experimentaron

mejoras en la CF, la capacidad para realizar ejercicio físico y la hemodinamia cardiopulmonar. Además, las probabilidades de supervivencia fueron mejores en los pacientes que recibieron el tratamiento triple de combinación, según lo que podría esperarse con la ecuación derivada del registro francés.

Los pacientes evaluados en este estudio representaron una población incidente con HAP muy grave, con alto grado de deterioro hemodinámico, gasto cardíaco muy bajo y una proporción elevada con la mutación *BMPR2* que, según se ha demostrado, se asocia con compromiso hemodinámico más grave al momento del diagnóstico. Con la excepción de un paciente, todos los sujetos que recibieron la terapia de triple combinación mejoraron en la CF de la NYHA: de III/IV, al menos, a II, después de 4 meses de tratamiento. Además, la mejora funcional se sostuvo durante todo el tiempo de seguimiento. El logro de la CF II después de la iniciación del tratamiento demostró ser un indicador de un mejor pronóstico en los pacientes con HAP, por lo que se considera un objetivo del tratamiento.

En este grupo de pacientes, las mejoras iniciales en las variables hemodinámicas se mantuvieron hasta la evaluación final, con un promedio de 32 meses. Además, en la visita final se encontró un aumento significativo de la PC6M, aun mayor que los valores del mes 4. Las mejoras hemodinámicas observadas a partir del aumento en el índice cardíaco y la disminución de la RVP probablemente contribuyeron al beneficio de la supervivencia encontrado luego de la administración de la terapia triple de combinación. En estudios previos, los índices hemodinámicos se identificaron como factores pronósticos independientes de HAP. La presión pulmonar también se redujo significativamente desde el inicio con el tratamiento de combinación, hecho inusual con los demás esquemas de tratamiento de la HAP.

En los pacientes con respuesta aguda a los vasodilatadores, que reciben bloqueantes de los canales de calcio, la reducción de la presión media de la arteria pulmonar, asociado con el aumento del índice cardíaco, se relacionó con mayor supervivencia a largo plazo. Los autores plantearon que la respuesta hemodinámica obtenida con los tratamientos orientados a la HAP también resultaría en una mayor supervivencia. Un estudio reciente, con una cohorte similar, mostró que el tratamiento dual con bosentán y epoprostenol mejoró la condición hemodinámica, la CF, la capacidad de ejercicio y el estado clínico de los participantes en el cuarto mes de la investigación. Además, mejoró significativamente la RVP en comparación con los sujetos tratados con monoterapia con epoprostenol. Si bien no es adecuado comparar directamente los resultados de diferentes estudios, estos datos parecen congruentes con el análisis del tratamiento de combinación triple presentado en la presente investigación, señalan los autores. En el estudio comentado, no todos los pacientes alcanzaron el mismo nivel de eficacia, como sí se observó con el tratamiento triple de combinación, en relación con las estimaciones de la supervivencia general.

En el análisis realizado en esta investigación, con un número relativamente pequeño de pacientes y una mayor proporción de ellos con manifestaciones más graves de la enfermedad, la supervivencia con la terapia triple de combinación fue del 100% a los 3 años. Además, sólo 1 de los 19 pacientes no mejoró en el cuarto mes y requirió un trasplante de corazón y pulmón; este caso tenía deterioro clínico y hemodinámico grave al inicio del estudio. Los autores consideraron que estos hallazgos fueron particularmente relevantes, debido a que la mayoría de los pacientes con HAP tiene CF III/IV al momento del diagnóstico, con una proporción significativa de CF IV. Las tasas de supervivencia para estos individuos, incluso con los tratamientos actuales, no son favorables: en

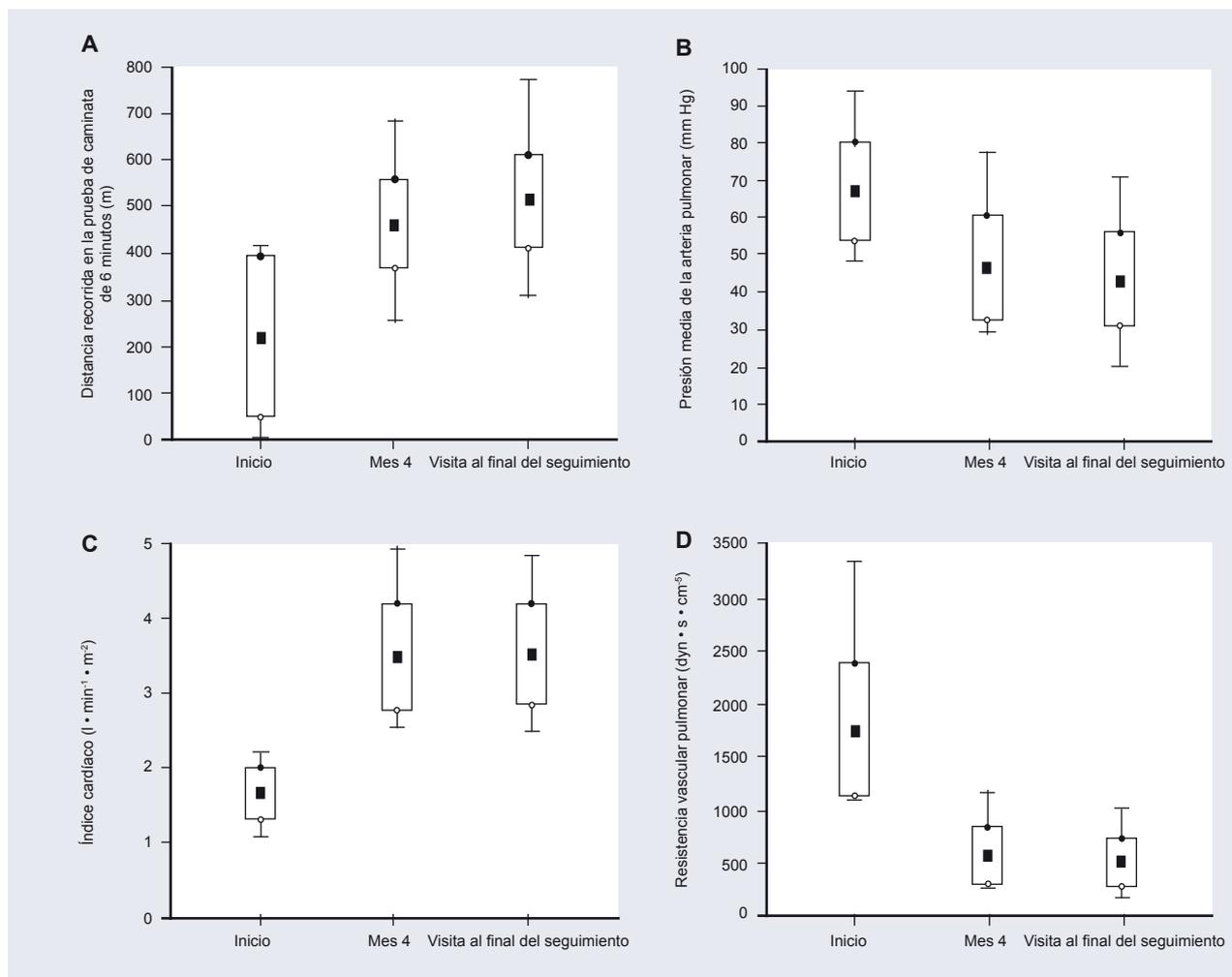


Figura 1. Gráfico de caja y bigotes. A) Distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos. B) Presión media de la arteria pulmonar. C) Índice cardíaco. D) Resistencia vascular pulmonar al inicio del estudio, a los 4 meses y en la última visita de seguimiento (media del tiempo de seguimiento \pm desviación estándar: 32 ± 19 meses), después del inicio del tratamiento combinado con epoprostenol, bosentán y sildenafil ($n = 18$). Los cuadrados representan la media, las cajas y los círculos representan la desviación estándar y los bigotes representan el rango.

la ecuación francesa, la supervivencia de los pacientes incidentes (66% con CF III y 12.5% con CF IV), en los años 1, 2 y 3 de seguimiento, se estimó en 85.7%, 69.6% y 54.9%, respectivamente.

Si bien se requerirán estudios controlados que proporcionen más datos sobre la supervivencia y el pronóstico de los pacientes con HAP grave, tratados desde el inicio del diagnóstico con una combinación triple, los expertos concluyen

que los resultados del presente ensayo piloto proporcionaron datos preliminares que mostraron beneficios a largo plazo del tratamiento de combinación triple inicial en los pacientes con HAP grave.

Esta investigación se realizó en sujetos con HAP idiopática o hereditaria. Se planteó, entonces, la necesidad de realizar estudios adicionales para determinar las combinaciones óptimas de tratamiento para diferentes cohortes.

Comentario crítico

Ventajas del Tratamiento Combinado de la Hipertensión Pulmonar



Dr. Mariano E. Mazzei

Médico de planta, Departamento de Medicina,
Hospital de Clínicas José de San Martín,
Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos
Aires, Argentina

Los últimos 25 años han sido un quiebre en la historia de la hipertensión arterial pulmonar (HTP): se ha establecido una clasificación consensuada que permite estudiar las distintas etiologías de HTP, se ha diseñado una estrategia diagnóstica y de seguimiento para identificar los distintos grupos de HTP y evaluar su respuesta al tratamiento, pero queda una deuda pendiente muy importante: la mejoría significativa de la mortalidad.

Todos los adelantos antes mencionados se dieron en contexto de la aparición de distintas moléculas terapéuticas. Estos fármacos actúan sobre alguna de las 3 vías fisiopatológicas más estudiadas: la vía de la endotelina, la vía del óxido nítrico y la vía de la prostaciclina. Actualmente, los fármacos disponibles para la vía de la endotelina son el bosentán, el ambrisentán y, últimamente, el macitentán. Sobre la vía de las prostaglandinas actúan el epoprostenol, el treprostinil y el iloprost, mientras que sobre la vía del óxido nítrico actúan el tadalafilo, el sildenafil y el riociguat. Si bien todos estos fármacos se utilizan en la práctica clínica, solo 2 de ellos han demostrado alguna mejoría en la mortalidad y la morbilidad: el epoprostenol y el macitentán. El resto consiguió su

aprobación en la modificación de pruebas que se tomaron como subrogantes de mortalidad. El trabajo *Upfront Triple Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Pilot Study* nos hace pensar que ese cambio drástico de la mortalidad que aún falta es posible. Sus autores tomaron un grupo de 19 pacientes críticamente enfermos, en clase funcional III/IV y con bajo gasto cardíaco. Estos pacientes fueron tratados con los mismos fármacos que se utilizan habitualmente (epoprostenol, bosentán y sildenafil), pero la estrategia fue distinta: modificaron de inicio las 3 vías fisiopatológicas tratables. Con esta estrategia terapéutica, la combinación de 3 fármacos de inicio, consiguieron algo muy novedoso: todos los pacientes estaban vivos luego de 3 años de tratamiento y solo 1 requirió un trasplante cardiopulmonar al comienzo del tratamiento.

Estos resultados son únicos: las normativas actuales aconsejan la utilización secuencial de los fármacos y, a medida que los pacientes se deterioran, se van agregando nuevos fármacos. Este cambio de estrategia ha conseguido que todos los pacientes se encuentren en clase funcional I/II y con buen índice cardíaco a los 3 años. Probablemente, actuar sobre las 3 vías fisiopatológicas evita la remodelación vascular permanente y el deterioro circulatorio paulatino que presentan los pacientes con la estrategia terapéutica actual. El tratamiento combinado de inicio es el que se utiliza con éxito en otras afecciones: cáncer, HIV, hepatitis crónica, etc., y probablemente en el futuro sea la recomendada para el tratamiento de inicio en la HTP.