

CONTROVERSIAS HIPERTENSION PULMONAR

**M^a Carmen Torreiro Penas
Hospital Xeral-Calde Lugo**

¿Eficacia/precio de los fármacos aprobados?

¿Es necesario evaluar los fármacos aprobados?

TRATAMIENTO

- ❑ Importantes avances en **el diagnóstico y tratamiento** de la hipertensión
- ❑ Gran cantidad de fármacos disponibles
- ❑ **Alta mortalidad y pobre calidad de vida**
- ❑ Fármacos **mejoran calidad de vida y supervivencia**, pero **no son curativos** (el tratamiento es para toda la vida y sólo sirve para paliar la enfermedad)
- ❑ La HTP tiene una **etiología muy diversa**

Los tratamientos disponibles están indicados en HTAP (pequeña porción), siendo evidente la escasez de estudios poblacionales que traten la HTP secundaria

FARMACOS VASODILATADORES

- **PROSTACICLINAS**

- Epoprostenol

- 3 ensayos abiertos de 23, 81 Y 111 pacientes durante 8 y 12 semanas

- Teprostiniil

- 2 ensayos conjuntos de 470 pacientes durante 12 semanas

- Iloprost

- Ensayo con 203 pacientes durante 12 semanas

- Beraprost

- 2 ensayos de 130 y 116 pacientes (12 semanas y 12 meses)

- **INHIBIDORES D FOSFODIESTERASA**

- Sildenafil

- Ensayo con 278 pacientes durante 12 semanas

- **ANTAGONISTAS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA**

- Bosentán

- 2 ensayos de 32 y 213 pacientes (12 y 16 semanas)
- 2 ensayos de 185 y 157 pacientes durante 12 semanas

Calidad ensayos

- Ensayos clínicos controlados son limitados, tanto en tratamiento individual como combinado incluyen muy pocos pacientes y cortos período de tiempo
- Los estudios a largo plazo son no controlados
- Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos se encuentran en su mayoría en **Clase funcional III y IV de la NYHA** (clase funcional en el momento del diagnóstico). No hay suficientes estudios que evidencien el tratamiento en clase I y II
- La mayoría de estudios están hechos en HAPI, con predominio de mujeres. La edad de inclusión predomina entre 36 y 48 años

Objetivo a conseguir en ensayos:

- **mejora del test de 6'**

Válido, pero más apropiado sería detener la progresión y regresión de la enfermedad

- **LA EDAD DE INCLUSIÓN**

- Puede influir en conclusiones del estudio (test de 6') más influido por estado físico paciente, propio de edad avanzada, que por estado funcional de HTP

- **EL TEST DE 6'**

- Cuestionado como objetivo final de los ensayos clínicos
- Valora globalmente todos los sistemas implicados en ejercicio, sin definir la patología que subyace a la pérdida de capacidad funcional
- Depende de variables antropométricas (sexo,talla,peso), preparación, siendo difícil establecer valores normales (que se hallarían mediante fórmulas aún no validadas)
- Existe el efecto "aprendizaje" y un "efecto techo" que limita su capacidad para demostrar empeoramiento o mejoría en aquellos que caminan más de 450m

- Los ensayos demuestran **mejoría de clase funcional en pequeño porcentaje de pacientes, la mayoría permanece en clase funcional III y IV (la de peor pronóstico)**
- La hemodinámica tiene una importancia secundaria en estos estudios, que reflejaría el estado real de la circulación pulmonar
- Las terapias aprobadas producen una **mínima reducción de presión en arteria pulmonar**

MORTALIDAD

- **Mayoría de estudios de 12 y 16 semanas, no permiten obtener conclusiones sobre mortalidad. El único fármaco con efecto sobre mortalidad es epoprostenol en fase IV en pacientes con HTPI**
- **Los ensayos clínicos no demuestran **mejoría significativa** después de 1 año de tratamiento**
- **Se cuestiona el efecto sobre supervivencia sobre el uso de fármacos, como epoprostenol, en pacientes con HTPI frente a placebo**
- **Epoprostenol supervivencia descrita a 1, 3 y 5 años es de 87%, 63% y 54% comparado con la supervivencia del trasplante de pulmón a 1, 3, 5 años de 78%, 65% y 48%**

- **Tratamiento combinado beneficia a 65% pacientes. Criterios para introducir tto combinado, nunca han sido bien definidos. Tampoco hay estudios que definan con claridad que asociación beneficia más fármacos**
- **No hay estudios suficientes sobre seguridad e interacciones entre los distintos fármacos**
- **Ensayos clínicos aportan mínimo beneficio siendo el paciente sometido a duras pruebas**

FARMACOLOGÍA

- **Fármacos con manejo difícil**
- **Corta vida media, con necesidad de administración continua en perfusión o subcutánea (epoprostenol y teprostínil)**
- **Los administrados por vía oral e inhalada, necesitan varias tomas**
- **Difícil búsqueda de dosis eficaz**
- **Efectos secundarios y reacciones adversas importantes**
- **Información muy limitada en niños menores de 12 años y en pacientes mayores de 65 años**

Reacciones adversas y efectos secundarios

- **Epoprostenol**

- Trombocitopenia, sangrado, ansiedad, cefalea, taquicardia, bradicardia, rubor facial, trastornos GI, erupción cutánea, dolor en mandíbula

- **Teprostnil**

- Efectos secundarios similares a epoprostenol, más dolor en la zona de infusión

- **Sildenafil**

- Cefalea, rosácea, dolor en extremidades, dispepsia, diarrea, lumbalgia, hipotensión arterial

- **Iloprost**

- flushing, cefalea, dolor mandibular, síncope, náuseas, trombopenia

• **Bosentan**

- **Anemia**, necesitando transfusión en algunos casos (informe Bosentán EMEA 2002)
- **Hepatotoxicidad**: 10-11% pacientes que recibieron bosentán presentaron \uparrow enz hepáticas X3 y un 3% \uparrow enz X8. Aumenta con dosis y el tiempo en tratamiento
- **Teratógeno** (Contraindicado en embarazo)
- **Interacción con anticonceptivos orales**
- **Atrofia testicular e infertilidad en el varón**
- Necesita controles analíticos periódicos de transaminasas y Hb

Costes tratamiento

- Alto consumo de recursos en diagnóstico y tratamiento
- Son medicamentos caros (60% consumen 2 o más)
 - Epoprostenol Coste mensual 22.800 €
 - Iloprost Coste mensual 4.584 €
 - Bosentán Coste mensual 2.485 €
 - Sildenafil Coste mensual 462 €

- **No ensayos suficientes sobre riesgo/beneficio**
- **No ensayos suficientes sobre coste/ utilidad**
- **Considerando que el objetivo del tratamiento es mejora en el test de 6', los resultados no son clínicamente significativos**

Ensayos clínicos con fármacos en HTP a largo plazo deben incluir como objetivos demostrar:

- 1. Mejoría sobre ejercicio**
- 2. Mejoría hemodinámica**
- 3. Mejoría anatómica**
- 4. Actuación sobre biología de la enfermedad**
- 5. Aumento supervivencia a largo plazo**

Es necesario individualizar el tratamiento

No deben recibir el mismo tratamiento un
paciente de 40 años y otro de 70 años en
fase III -IV