

**BIBLIOGRAFÍA**

- Comin-Colet J, Anguita M, Formiga F, et al. Calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica sistólica en España: Resultados del estudio VIDA-IC. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:256-271.
- Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1495-1504.
- González-Vílchez F, Segovia Cubero J, Almenar L, et al. Spanish Heart Transplantation Registry. 26th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2014). *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:1008-1021.
- Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, et al. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: Results from the ROADMAP Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1747-1761.
- Katz JN, Adamson RM, John R, et al. Safety of reduced anti-thrombotic strategies in HeartMate II patients: A one-year analysis of the US-TRACE study. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1542-1548.
- Netuka I, Sood P, Pya Y, et al. Fully magnetically levitated left ventricular assist system for treating advanced HF: A multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2579-2589.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.revvesp.2016.11.025>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revvesp.2016.11.041>  
 0300-8932/

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Selección de lo mejor del año 2016 en el tratamiento de la hipertensión pulmonar



### Selection of the Best of 2016 in the Treatment of Pulmonary Hypertension

#### Sr. Editor:

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico que puede encontrarse en numerosas entidades clínicas y complicar la mayoría de las enfermedades cardiovasculares y respiratorias. La HP se define como un aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm)  $\geq 25$  mmHg en reposo, calculada mediante cateterismo cardiaco derecho.

Se han producido avances significativos en el campo de la HP en los últimos 2 años, especialmente en las opciones de tratamiento disponibles, que incluyen la aprobación de nuevos fármacos, pruebas para el uso de las terapias combinadas iniciales en la hipertensión arterial pulmonar (HAP), y medicamentos aprobados para su uso en la HP tromboembólica crónica no susceptible de tromboendarterectomía quirúrgica.

Esta área sigue evolucionando y queda pendiente que los fármacos empleados en los ensayos clínicos muestren eficacia en la HP por cardiopatías del lado izquierdo y en la hipoxia crónica. Este artículo pone de relieve los avances recientes más significativos en el tratamiento de la HP.

La HAP (grupo 1) comprende la HAP idiopática, la HAP hereditaria y la HAP asociada a enfermedades, tales como conectivopatías, infección por el VIH, hipertensión portal, cardiopatía congénita, la esquistosomiasis y el consumo de fármacos y toxinas<sup>1</sup>. A pesar de los enormes esfuerzos en la investigación y el desarrollo de agentes terapéuticos en los últimos 20 años, la enfermedad es relativamente incurable y el pronóstico general sigue siendo malo. La mediana de supervivencia para un paciente no tratado es de 2,8 años. En las últimas 3 décadas, se han producido espectaculares avances en la comprensión de los mecanismos moleculares y las vías implicadas en la enfermedad de señalización, lo que resulta en la aparición de nuevas estrategias de tratamiento.

Respecto a los nuevos fármacos que actúan en la vía del óxido nítrico, mientras que los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (iPDE-5), como el sildenafil y el tadalafil, potencian la vía del óxido nítrico-monofosfato de guanosa cíclico (GMPc) ralentizando la degradación de este, los estimuladores de la guanilato ciclasa soluble potencian su producción. Un estudio que incluyó a 443 pacientes con HAP (el 44 y el 6% en tratamiento base con antagonistas de los receptores de endotelina [ARE] o prostanoides respectivamente) tratados con dosis de hasta 2,5 mg de riociguat 3 veces al día mostró resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicos, la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (CF-OMS) y el tiempo hasta el empeoramiento clínico<sup>2</sup>. Se demostró un aumento de la capacidad de ejercicio también en los pacientes en tratamiento basal. Estos efectos beneficiosos se mantenían al cabo de 2 años de seguimiento abierto.

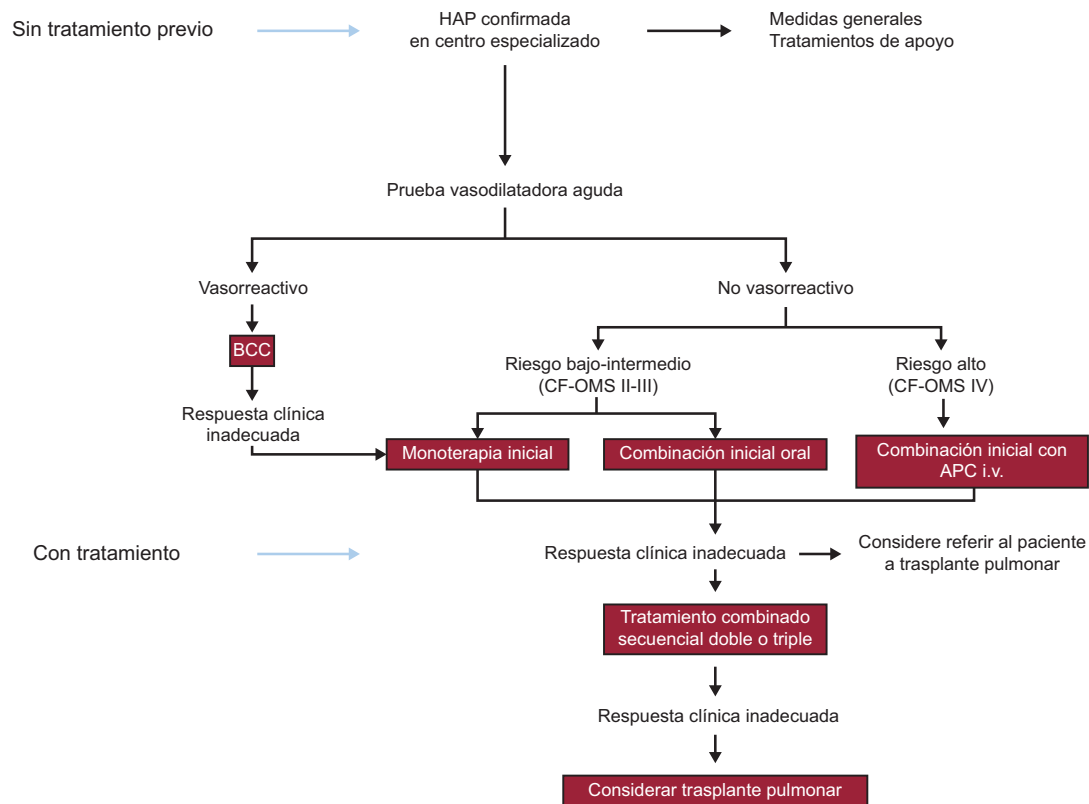
Entre los ARE, el macitentan (dual) se ha evaluado en un ensayo clínico «dirigido por eventos» en el que se aleatorizó a 742 pacientes a tratamiento con 3 o 10 mg de macitentan o placebo durante una media de 100 semanas<sup>3</sup>. El criterio primario de valoración fue el tiempo transcurrido desde la instauración del tratamiento hasta la aparición de algún evento del resultado compuesto de muerte, septostomía auricular, trasplante de pulmón, instauración de tratamiento intravenoso o subcutáneo con prostanoides o empeoramiento de la HAP. El macitentan redujo significativamente el objetivo compuesto de morbilidad y mortalidad de los pacientes con HAP y también aumentó la capacidad de ejercicio. Los beneficios se observaron tanto en pacientes no tratados previamente como en los que recibían tratamiento adicional para la HAP.

Con respecto a los fármacos que actúan en la vía de las prostaglandinas, el selexipag es un agonista selectivo del receptor IP de la prostaciclina disponible por vía oral. Aunque el selexipag y su metabolito tienen mecanismos de acción similares a los de la prostaciclina endógena (agonistas del receptor IP), son químicamente distintos y tienen características farmacológicas diferentes. Un estudio controlado y aleatorizado de fase III «dirigido por eventos» que incluyó a 1.156 pacientes<sup>4</sup> mostró que el selexipag, solo o añadido al tratamiento simple o doble con ARE o iPDE-5, fue capaz de reducir en un 40% (*hazard ratio* = 0,60;  $p < 0,001$ ) el objetivo compuesto de morbilidad y mortalidad (que incluía muerte por cualquier causa, hospitalización por empeoramiento de la HAP, empeoramiento de la HAP que requirió trasplante pulmonar o septostomía auricular, instauración de tratamiento parenteral con prostanoides o tratamiento con O<sub>2</sub> por empeoramiento de la HAP y progresión de la enfermedad).

La terapia combinada se define como el uso simultáneo de 2 o más clases de fármacos. En un reciente estudio multicéntrico, con enmascaramiento y grupo de control con placebo, se comparó la monoterapia inicial con tadalafil o ambrisentan frente a la terapia combinada inicial con tadalafil y ambrisentan en pacientes con HAP *de novo* y CF-OMS II-III<sup>5</sup>. El criterio primario de valoración era la combinación de eventos de fracaso clínico (muerte, hospitalización, progresión de la HAP y estado clínico insatisfactorio). Los resultados del estudio fueron positivos, con una reducción del 50% de los eventos en el grupo de tratamiento combinado. Además, se observaron mejoras en la capacidad de ejercicio, las tasas de respuesta clínica satisfactoria y concentración plasmática del péptido natriurético cerebral N-terminal.

La figura muestra un algoritmo de tratamiento para pacientes con HAP acorde con las directrices de las últimas guías de HP de la ERS/ESC<sup>1</sup>.

El primer objetivo del tratamiento para la HP causada por enfermedad cardiaca izquierda (HP del grupo 2) es mejorar el tratamiento general de la entidad subyacente antes de considerar las medidas específicas necesarias para tratar la HP. Actualmente están en curso 2 estudios multicéntricos para evaluar el tratamiento de la HP causada por enfermedad cardiaca izquierda, el SiHF (NCT01616381) con sildenafil y el Melody-1



**Figura.** Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para los pacientes con HAP (solo del grupo 1). APC: análogos de la prostaciclina; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; i.v.: intravenoso.

(NCT02070991) con macitentan; este es el único que requiere validación mediante cateterismo cardiaco derecho.

Por todo ello, no hay evidencia nueva que permita recomendar el uso de tratamientos específicos de la HAP para la HP causada por enfermedad cardiaca izquierda, y esto se debe en parte a la ausencia de estudios que estratifiquen específicamente a los pacientes con HP o tengan como objetivo de investigación esta entidad específica.

Actualmente no existe un tratamiento específico para la HP asociada a enfermedades pulmonares crónicas o hipoxia (HP del grupo 3). Con la administración de O<sub>2</sub> a largo plazo se ha demostrado una reducción parcial de la progresión de la HP en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los datos publicados sobre el tratamiento específico de la HAP son escasos y, hasta la fecha, no hay evidencia en estudios controlados de que los fármacos para la HAP resulten en una mejoría de los síntomas o de los resultados en pacientes con enfermedad pulmonar.

La endarterectomía pulmonar (EAP) es el tratamiento de elección para la HP tromboembólica crónica o HPTEC (HP del grupo 4). En Europa, la mortalidad hospitalaria es de solo el 4,7%, e incluso es más baja en centros con gran volumen de casos. La mayoría de los pacientes logran un alivio sustancial de los síntomas y la normalización casi completa de los parámetros hemodinámicos. El riociguat, un estimulador de la guanilatoclasa soluble, administrado durante 16 semanas a 261 de 446 pacientes con HPTEC inoperable o HP persistente/recurrente después de la endarterectomía pulmonar, condujo a un aumento medio de 39 m en la prueba de los 6 min de marcha ( $p < 0,001$ , criterio primario) y una disminución de 246  $\text{din.s.cm}^{-5}$  en la resistencia vascular pulmonar ( $p < 0,001$ , criterio secundario); el tiempo hasta el empeoramiento clínico permaneció inalterado<sup>6</sup>.

Para concluir, se debe mencionar la dilatación con balón de las arterias pulmonares de pacientes con HPTEC no operable; es un procedimiento en desarrollo que cada vez se realiza más. Los procedimientos repetidos en el mismo paciente producen una disminución de la resistencia vascular pulmonar. A pesar de un

descenso significativo de la PAPm y mejora de la función sistólica del ventrículo derecho, es un procedimiento en vías de desarrollo y se ha de efectuar en centros especializados.

Miguel Ángel Gómez Sánchez<sup>a,\*</sup> y Elvira Barrios Garrido-Lestache<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Nuestra Señora del Prado, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Talavera de la Reina, Toledo, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [mangomez@telefonica.net](mailto:mangomez@telefonica.net)

(M.A. Gómez Sánchez).

On-line el 2 de enero de 2017

## BIBLIOGRAFÍA

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:177.e1-e62.
- Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:330-340.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:809-818.
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373:2522-2533.
- Galie N, Barbera JA, Frost A, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med.* 2015;379:834-844.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:319-329.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.11.041>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.11.025>  
0300-8932/

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.