

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

## ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA E HIPERTENSIÓN PULMONAR

Gerónima Riera Sendra

PATROCINAN:



13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

## FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

### 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades intersticiales pulmonares son un grupo heterogéneo de enfermedades del parénquima pulmonar caracterizados por diferentes grados de inflamación y fibrosis. Algunas de ellas son secundarias a desencadenantes conocidos: algunos fármacos, enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, sarcoidosis mientras que otros no tienen una causa identificable como las neumonías intersticiales idiopáticas (NII).

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una de las formas más agresivas de NII y se caracteriza por fibrosis crónica, progresiva asociada con un deterioro progresivo de la función pulmonar, y elevada mortalidad.

PATROCINAN: AstraZeneca   NOVARTIS  Pfizer  SANOFI

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

Se estima una incidencia anual de entre 4,6 y 7,4/100.000 habitantes y una prevalencia de 13/100.000 habitantes en mujeres y 20/100.000 habitantes en hombres. Según estos datos, se estima que en España la FPI puede estar afectando a unas 7.500 personas. La FPI es una enfermedad que afecta más a hombres que a mujeres y habitualmente es diagnosticada entre los 50-80 años de edad, siendo poco frecuente en personas por debajo de los 50 años.

En los últimos años se ha observado un incremento en la prevalencia, probablemente debido a la mejora en el diagnóstico y al aumento de la esperanza de vida de la población.

La FPI tiene una elevada mortalidad, con una supervivencia media entre 2 y 3 años desde el diagnóstico.

PATROCINAN:



### 3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La etiología de la FPI no se conoce, aunque probablemente es debida al efecto de diversos factores en sujetos con predisposición genética.

Las alteraciones genéticas con más relevancia clínica son:

- ) Mutaciones en los genes que mantienen la longitud de los telómeros (TERT, TERC)
- ) Alteraciones en la proteína C del surfactante
- ) Alteraciones de la región promotora de la mucina 5B (MUC5B)

La exposición al polvo metálico y al polvo de madera, la contaminación, el tabaquismo y el reflujo gastroesofágico son factores de riesgo para el desarrollo de FPI.



#### 4. SÍNTOMAS Y SIGNOS

Los síntomas de la FPI son similares a los de otras enfermedades pulmonares (enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma bronquial) y a los síntomas de la insuficiencia cardiaca. La FPI puede coexistir con otras enfermedades respiratorias dificultando todavía más el diagnóstico de la enfermedad.

La FPI tiene un comienzo insidioso y suele caracterizarse por disnea de esfuerzo progresiva, en muchas ocasiones acompañada de tos seca, estertores crepitantes en la auscultación (en el 90% de los pacientes) y acropaquías o dedos en palillo de tambor (50% de los pacientes).

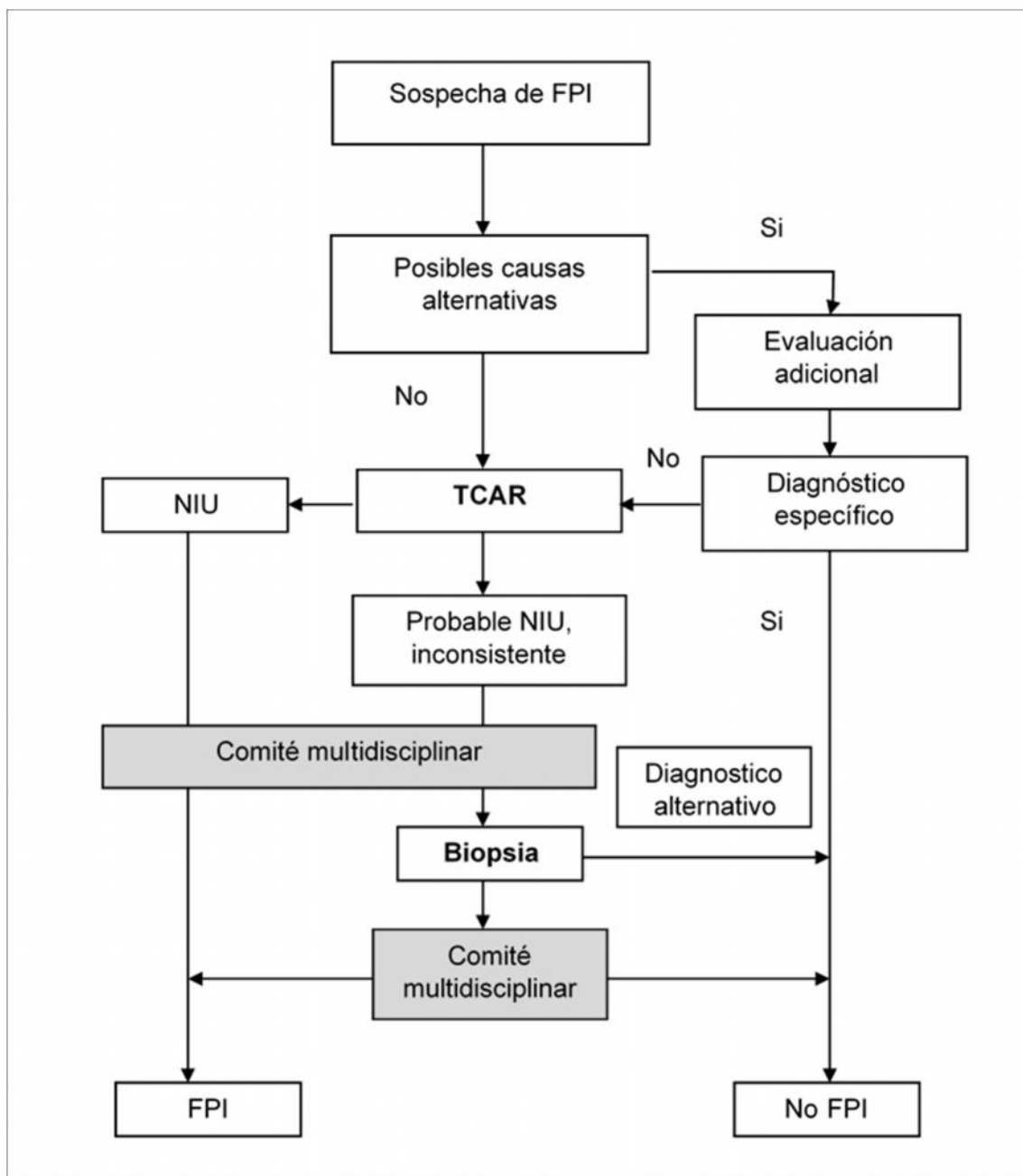
## 5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de FPI requiere (figura 1):

- J) Descartar posibles causas del origen de la neumopatía, mediante una historia clínica exhaustiva y pruebas complementarias dirigidas a descartar enfermedad autoinmune sistémica o estudiar exposiciones laborales, domésticas o fármacos como posible causa de la neumotoxicidad.
- J) Evidencia radiológica de patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en la tomografía axial computerizada de alta resolución (TACAR) y/o la presencia de un patrón histológico de NIU en el examen del tejido pulmonar mediante biopsia pulmonar quirúrgica.

Una valoración multidisciplinar en el que participen neumólogos, radiólogos y patólogos expertos en el diagnóstico y manejo de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas consigue aumentar la precisión diagnóstica.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la FPI. Guía diagnóstico ATS/ERS/ALAT/JRS



FPI: Fibrosis pulmonar idiopática, NIU: Neumonía intersticial usual; TCAR: tomografía axial computerizada de alta resolución

## 6. SEGUIMIENTO

En el momento del diagnóstico, las exploraciones complementarias recomendadas son valoración del grado de tos y disnea, TCAR, exploración funcional respiratoria (espirometría forzada, capacidad de transferencia pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), volúmenes pulmonares) gasometría arterial, prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M) y ecocardiograma. En el seguimiento de la evolución las exploraciones a realizar dependerán del estado del paciente. Para valorar la intensidad de la disnea las escalas más utilizadas son la Medical Research Council (MRC), escala de Borg, el índice de disnea inicial y el índice de disnea de transición. El método más útil para valorar la intensidad de la tos es el cuestionario de Leicester. Existen diversos cuestionarios para valorar la calidad de vida, y los más utilizados son el SF-36, el St George Respiratory Questionnaire y el University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire.



## 7. PRONÓSTICO DE LA FPI

La FPI es una enfermedad de curso clínico variable, por lo que es importante identificar factores que puedan ayudar a definir el pronóstico de los pacientes. Los factores asociados a peor evolución son:

- ) Edad superior a 70 años
- ) Comorbilidades asociadas: hipertensión pulmonar, enfisema y carcinoma broncogénico
- ) Grado de disnea basal y su incremento en el tiempo (escala MRC)
- ) DLCO menor del 40%
- ) Descenso de la capacidad vital forzada (FVC)  $\geq 10\%$  y  $\geq 15\%$  de la DLCO (porcentaje del valor predicho) en 6-12 meses
- ) Desaturación en la prueba de marcha de los 6 minutos
- ) Extensión de la fibrosis en la TACAR

## 8. COMPLICACIONES Y COMORBILIDADES

Los pacientes con FPI pueden desarrollar complicaciones y comorbilidades que modifican el curso clínico y el pronóstico.

- ) Exacerbación aguda, rápido deterioro de la enfermedad en ausencia de infección, insuficiencia cardiaca, embolismo pulmonar u otra causa identificable. Con una mortalidad de hasta el 60-70% en 3-6 meses.
- ) Hipertensión pulmonar, se asocia a una menor supervivencia.
- ) Enfisema pulmonar, su prevalencia es del 30 al 47% en pacientes con FPI, y suele aparecer en varones con antecedentes de tabaquismo y disnea importante.
- ) Reflujo gastroesofágico, hay una alta prevalencia (66-87%) en pacientes con FPI y puede representar un factor en la patogenia y en la progresión de la FPI.
- ) Síndrome de apneas-hipopneas del sueño, elevada prevalencia de trastornos respiratorios durante el sueño en los pacientes con FPI.

## 9. TRATAMIENTO

### NO FARMACOLÓGICO

- ) Oxígeno: su administración reduce la disnea de esfuerzo y mejora la tolerancia al ejercicio. Se recomienda administrar oxigenoterapia si hipoxemia significativa en reposo ( $SaO_2 \leq 88\%$ ) o desaturación importante durante el ejercicio.
- ) Rehabilitación respiratoria: mejora la capacidad de ejercicio y la calidad de vida.
- ) Trasplante pulmonar: en estadios evolucionados es el único tratamiento para la FPI que ocasiona una importante mejoría funcional e incremento de la supervivencia a 1, 5 y 10 años del 74%, 45% y 22%, respectivamente

### FARMACOLÓGICO

Hasta la fecha, existen dos principios activos autorizados para el tratamiento de la FPI: pirfenidona y nintedanib. Durante años el tratamiento con glucocorticoides y/o inmunomoduladores (azatioprina o ciclofosfamida) y/o N-acetilcisteína (NAC) ha sido considerada una opción de tratamiento, en la actualidad no se recomienda su uso debido a su falta de eficacia demostrada.

La American Thoracic Society (ATS) en colaboración con otras sociedades científicas internacionales, publica en 2015 una revisión de las recomendaciones para el tratamiento de la FPI. (tabla 1)

Tabla 1. Recomendaciones guía ATS/ERS/JRS/ALAT de tratamiento de la FPI

Fuerte contraindicación	Contraindicación condicional	Recomendación condicional
Anticoagulante (warfarina) Imatinib Prednisona+azatioprina +NAC Ambrisentan	NAC monoterapia Macitentan, bosentan Sildenafil	Nintedanib Pirfenidona Antiácidos

NAC: N-acetilcisteína

## Pirfenidona

Pirfenidona atenúa la proliferación de fibroblastos, la producción de citocinas y proteínas relacionadas con la fibrosis y el aumento de la biosíntesis y la acumulación de matriz extracelular en respuesta a citocinas que son factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

Está indicado en adultos para el tratamiento de la FPI de leve a moderada. Ha demostrado disminuir el deterioro de la capacidad vital forzada en pacientes con FPI de leve a moderada, existiendo incertidumbres respecto a su eficacia en los grupos más graves debido a la ausencia de datos.

La dosis de pirfenidona recomendada es de 801 mg cada 8 horas administrada con las comidas. La dosis se incrementa de forma progresiva: la primera semana, 267 mg/8 h; la segunda semana, 534 mg/8 h, alcanzándose la dosis plena en la tercera semana. Los pacientes que dejen de tomar pirfenidona durante 14 días consecutivos



13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con un aumento gradual hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la experiencia en los estudios clínicos que compararon pirfenidona a una dosis de 2.403 mg/día con placebo fueron: náuseas, erupción cutánea, diarrea, cansancio, dispepsia, anorexia y cefalea. La toma del fármaco con las comidas reduce el pico plasmático máximo y, por lo tanto, el riesgo de efectos adversos.

Se han observado elevaciones de la ALT y AST más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad en pacientes que recibieron tratamiento con pirfenidona. Por esta razón, es necesario realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con pirfenidona a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses y realizar los ajustes de dosis necesarios.

La fotosensibilidad con pirfenidona se manifiesta como erupción cutánea que es transitoria. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. Para minimizar la posibilidad de reacciones cutáneas en forma de rash o fotosensibilidad, se recomienda evitar la exposición directa y prolongada al sol, hacer uso de cremas con filtro solar, y reducir las áreas expuestas con vestimenta apropiada, especialmente tras 1-2 horas de la toma.

La pirfenidona se metaboliza mayoritariamente (70-80%) mediante CYP1A2. Está contraindicado su uso con fluvoxamina (inhibidor del CYP1A2). El uso concomitante con tabaco (inductor potente del CYP1A2) reduce la exposición a pirfenidona.

PATROCINAN:



## Nintedanib

Nintedanib es un inhibidor triple de los receptores de la tirosina cinasa que presenta actividad antifactor de crecimiento derivado de las plaquetas, antifactor de crecimiento de los fibroblastos y antifactor de crecimiento vascular endotelial, relacionados con los mecanismos patogénicos de la fibrosis.

El nintedanib ha sido autorizado para el tratamiento de la FPI en adultos. Ha demostrado eficacia en la disminución del deterioro de la capacidad vital forzada en pacientes con FPI de leve a moderada, existiendo incertidumbres respecto a su eficacia en los grupos más graves debido a la ausencia de datos.

La posología recomendada es de 150 mg dos veces al día, aunque el manejo de ciertos efectos adversos puede requerir una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día y/o una interrupción temporal del tratamiento.

Contiene lecitina de soja como excipiente, su uso está contraindicado en pacientes alérgicos al cacahuete o a la soja.

El efecto adverso más frecuente de nintedanib, que llega a presentarse hasta en el 60% de los casos, es la diarrea, la cual suele ser de leve a moderada intensidad. Otros efectos adversos menos frecuentes son las náuseas y vómitos, la anorexia, la pérdida de peso y las alteraciones en la función hepática.

Para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales, especialmente la diarrea, la dosis diaria puede reducirse a 100 mg/12 h o incluso suspenderse transitoriamente, hasta el control de los síntomas; una vez logrado, se deberá reintroducir la medicación hasta alcanzar la dosis plena. Una dieta astringente, la toma de probióticos, así como loperamida, asociada o no a codeína, pueden contribuir a controlar la frecuencia y la intensidad de la diarrea.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

El nintedanib está contraindicado en insuficiencia hepática grave y se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve. Debe administrarse con precaución en pacientes con diátesis hemorrágica, doble antiagregación o anticoagulación crónica, cardiopatía isquémica, o antecedentes de ictus cerebrovascular y cirugía abdominal reciente (menos de 4 semanas).

Los valores de las enzimas hepáticas deben ser medidos antes de iniciar el tratamiento y de manera periódica, mientras dure el tratamiento y si se producen elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) superiores a tres veces el límite superior de la normalidad, debe reducirse la dosis o interrumpirse el tratamiento y se debe vigilar al paciente cuidadosamente.

No hay estudios que comparen la utilización de pirfenidona con el uso de nintedanib. Según los resultados procedentes de un meta-análisis con comparación indirecta, no puede establecerse de manera concluyente que existan o no diferencias entre nintedanib y pirfenidona en relación a la eficacia. En la tabla 2 podemos observar las diferencias entre los fármacos antifibróticos.

PATROCINAN:



Tabla 2: Tratamiento farmacológico de la FPI

Variable	Nintedanib	Pirfenidona
Dosis	150 mg / 12 h	801 mg / 8 h (dosis alcanzada a partir del día 15)
Insuficiencia hepática	Child-Pugh A: 100 mg / 12 h Child-Pugh B-C: Contraindicado	Child-Pugh C: Contraindicado
Insuficiencia renal	Insuficiencia renal grave no hay datos. Precaución	Insuficiencia renal grave: contraindicado
Metabolismo	Esterasas (mayoritaria) CYP3A4 (menor)	CYP1A2 (mayoritaria) Otros CYP (menor)
Contraindicaciones y precauciones	Contraindicado en reacciones alérgicas a la soja o el cacahuete	Contraindicado con fluvoxamina (inhibidor potente CYP1A2)
Monitorización función hepática	SI	SI
Efectos adversos	Diarrea	Anorexia, náuseas, fotosensibilidad
Pautas para minimizar efectos adversos	Uso de antidiarreicos, reducción temporal de la dosis a 100 mg/12h	Administración con comidas, uso de antieméticos, evitar la exposición al sol

Se recomienda el uso de antifibróticos en pacientes con deterioro funcional leve-moderada y la evaluación a los 6-12 meses. Si existe mejoría o estabilización de la enfermedad, debe continuarse el tratamiento. En caso de contraindicaciones o



13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

intolerancia a estos fármacos, es aconsejable incluir a los pacientes en ensayos clínicos.

En caso de empeoramiento, debe considerarse en cada paciente si es aconsejable continuar el tratamiento o instaurar otras estrategias terapéuticas. Es recomendable remitir a unidades de trasplante pulmonar a los pacientes con mal pronóstico en el momento del diagnóstico o con progresión rápida de la enfermedad.

Se ha publicado un estudio que evalúan la seguridad y tolerabilidad de la administración concomitante de nintedanib y pirfenidona en pacientes con FPI. El uso combinado durante 24 semanas fue bien tolerado por la mayoría de pacientes con un perfil de efectos adversos similar al esperado por cada fármaco por separado. Se necesitan más estudios para evaluar la eficacia y seguridad de la administración concomitante de ambos principios activos.

PATROCINAN: AstraZeneca   NOVARTIS  Pfizer  SANOFI

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002;165(2):277-304.
2. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2083-92.
3. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. New England Journal of Medicine. 2018;378(19):1811-23.
4. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Intern Med. 2012;156(10):684-91.
5. Marshall DC, Salciccioli JD, Shea BS, Akuthota P. Trends in mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the European Union: an observational study of the WHO mortality database from 2001–2013. European Respiratory Journal. 2018;51(1):1701603.
6. Molina-Molina M. Futuro del tratamiento farmacológico en fibrosis pulmonar idiopática. Archivos de Bronconeumología. 2017;53(5):642-7.
7. Nathan SD, Costabel U, Albera C, Behr J, Wuyts WA, Kirchgaessler K-U, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and more advanced lung function impairment. Respiratory Medicine. 2019;153:44-51.
8. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018;198(5):e44-e68.



9. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-19.
10. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(22):2071-82.
11. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, et al. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;197(3):356-63.
12. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Archivos de Bronconeumología*. 2013;49(8):343-53.
13. Xaubet A, Molina-Molina M, Sánchez M. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Archivos de Bronconeumología*. 2007;43:24-30.
14. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática. *Archivos de Bronconeumología*. 2017;53(5):263-9.



## HIPERTENSIÓN PULMONAR

### 1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIONES

#### 1.1. Definición

La hipertensión pulmonar (HP) es una entidad clínica producida por diferentes enfermedades y se define como una presión arterial pulmonar (PAP) media (PAPm) mayor de 20 mmHg en reposo calculada mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD).

Desde el primer Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar celebrado en 1973, la hipertensión pulmonar se había definido como una PAPm  $\geq 25$  mmHg en reposo, calculada por CCD. Datos recientes de personas sanas evidencian que la PAPm normal es de  $14.0 \pm 3.3$  mmHg, con un límite máximo normal de aproximadamente 20 mmHg. Sin embargo, una elevación de la PAPm no es suficiente para definir la enfermedad vascular pulmonar ya que podría deberse a un incremento en el gasto cardíaco o a un aumento de la presión de enclavamiento pulmonar. En el Sexto Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (Niza 2018) se propone incluir una resistencia vascular pulmonar (RVP)  $\geq 3$  Unidades Wood (UW) en la definición de todas las formas de hipertensión pulmonar precapilar asociado con una PAPm  $\geq 20$  mmHg.

En la tabla 1 se presenta la nueva definición hemodinámica de hipertensión pulmonar.



Tabla 3. Definición hemodinámica de hipertensión pulmonar. Sexto Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar

Definición	Características	Grupos clínicos #
HP precapilar	PAPm > 20 mmHg PEP ≤ 15 mmHg RVP ≥ 3 UW	1,3,4 y 5
HAP poscapilar aislada	PAPm > 20 mmHg PEP >15 mmHg RVP < 3 UW	2 y 5
HP combinada pre y poscapilar	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg RVP ≥ 3 UW	2 y 5

PEP: Presión de enclavamiento capilar pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; #: Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar; Grupo 2: hipertensión pulmonar secundario a cardiopatía izquierda; Grupo 3: hipertensión pulmonar asociado a enfermedades respiratorias/hipoxia; Grupo 4: hipertensión pulmonar secundario a obstrucción de arterias pulmonares; Grupo 5: Hipertensión pulmonar secundario a mecanismos no aclarados o multifactorial

## 1.2. Clasificación

La clasificación clínica de la HP pretende categorizar múltiples entidades clínicas en 5 grupos por similitud en la presentación clínica, hallazgos patológicos, características hemodinámicas y estrategia de tratamiento: Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP); grupo 2: HP asociada a enfermedad cardiaca izquierda (HPCI); grupo 3: HP asociada a enfermedad respiratoria y/o a hipoxemia; grupo 4: Hipertensión pulmonar secundaria a obstrucción de arterias pulmonares y grupo 5: HP por mecanismos poco claros o multifactoriales. Se actualizó durante el Sexto Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (Eur Respir J 2019;53:1801913).

En la tabla 2 se presenta la clasificación clínica de la hipertensión pulmonar.

Tabla 2. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar (Eur Respir J 2019;53:1801913)

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipertensión arterial pulmonar             <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. Idiopática</li> <li>1.2. Hereditaria</li> <li>1.3. Inducida por fármacos y toxinas</li> <li>1.4. Asociada con:                 <ol style="list-style-type: none"> <li>1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo</li> <li>1.4.2. Infección por el VIH</li> <li>1.4.3. Hipertensión portal</li> <li>1.4.4. Cardiopatías congénitas</li> <li>1.4.5. Esquistosomiasis</li> </ol> </li> <li>1.5. HAP en respondedores a largo plazo a antagonistas del calcio</li> <li>1.6. HAP con datos de enfermedad venooclusiva/hemangiomas capilar pulmonar</li> <li>1.7. HP persistente del recién nacido</li> </ol> </li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>2. HP secundaria a cardiopatía izquierda             <ol style="list-style-type: none"> <li>2.1. Debida a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada</li> <li>2.2. Debida a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida</li> <li>2.3. Valvulopatías</li> <li>2.4. Patologías cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP poscapilar</li> </ol> </li> </ol>



3. HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia
  - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
  - 3.2. Enfermedad pulmonar restrictiva
  - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
  - 3.4. Hipoxia sin enfermedad pulmonar
  - 3.5. Enfermedades pulmonares del desarrollo
4. HP tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares
  - 4.1. HP tromboembólica crónica
  - 4.2. Otras obstrucciones de arterias pulmonares
5. HP de mecanismo desconocido o multifactorial
  - 5.1. Enfermedades hematológicas
  - 5.2. Enfermedades sistémicas y metabólicas
  - 5.3. Otras
  - 5.4. Enfermedades cardíacas congénitas complejas

En el último Simposio Mundial sobre HP de Niza de 2018 se mantienen los 5 grupos, pero con algunas modificaciones, con 3 objetivos principales:

1. Identificar un grupo de pacientes con test de vasorreactividad positiva y respuesta a largo plazo al tratamiento con antagonistas del calcio (tabla 3)
2. Simplificar la caracterización de la HAP inducida por fármacos y toxinas en función de las nuevas evidencias (tabla 4)
3. Reclasificar el subgrupo de la enfermedad venooclusiva pulmonar (EVO), hemangiomatosis capilar (HCP), y la HP persistente del recién nacido (tabla 5)



Tabla 3. Definiciones de respuesta aguda y a largo plazo (Eur Respir J 2019;53:1801913)

Prueba de vasorreactividad aguda en pacientes con HAP idiopática, hereditaria o inducida por fármacos	Reducción de la PAPm $\geq$ 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAPm $\leq$ 40 mmHg con un gasto cardiaco igual o aumentado
Respondedores a largo plazo a bloqueadores de los canales del calcio (BCC)	Clase funcional I/II Con mejoría hemodinámica (igual o mejor que la obtenida con la prueba aguda) después de al menos 1 año de tratamiento en monoterapia con BCC

Tabla 4. Fármacos y tóxicos relacionados con el desarrollo de hipertensión pulmonar (Eur Respir J 2019;53:1801913)

Definitiva	Posible
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminorex</li> <li>• Fenfluramina</li> <li>• Dexfenfluramina</li> <li>• Benfluorex</li> <li>• Metanfetaminas</li> <li>• Dasatinib</li> <li>• Aceite tóxico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cocaína</li> <li>• Fenilpropanolamina</li> <li>• L-triptófano</li> <li>• Hierba de San Juan</li> <li>• Anfetaminas</li> <li>• Interferón alfa y beta</li> <li>• Agentes alquilantes</li> <li>• Bosutinib</li> <li>• Antivirales directos contra la hepatitis C</li> <li>• Leflunomida</li> <li>• Indirubina (hierba china Qing-Dai)</li> </ul>





Tabla 5. Signos sospechosos de EVO/HCP (Eur Respir J 2019;53:1801913)

Pruebas funcionales respiratorias	Marcado descenso de la DLCO (<50%) Hipoxemia grave
Hallazgos TCAR tórax	Líneas septales Vidrio deslustrado/nódulos centrolobulares Adenopatías mediastínicas
Respuesta a tratamiento de la HAP	Posible edema pulmonar
Genética	Mutaciones en EIF2AK4
Exposición ocupacional	Disolventes orgánicos (tricloroetileno)

DLCO: difusión de monóxido de carbono; EVO: enfermedad venooclusiva; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomas capilares pulmonares; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución



### 1.3. Epidemiología

El grupo 2 constituye la causa más frecuente de HP, seguida del grupo 3, siendo la HP generalmente de grado moderado.

En España, según los datos del Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP) la prevalencia estimada de hipertensión pulmonar arterial es de 16 casos/millón de habitante adultos y una incidencia anual de 3,7 casos/millón de habitantes adultos.

En el registro REVEAL, la proporción de pacientes en las diferentes subcategorías de HAP es (Chest 2010;137:376-87):

- ) HAP asociada (50,7%). Asociada a tejido conectivo (49,9%), enfermedad cardíaca congénita (19,5%), hipertensión portal (10,6%), inducida por fármacos/toxinas (10,5%), asociada a VIH (4%) y otras (5,5%)
- ) HAP idiopática (46,2%)
- ) HAP hereditaria (2,7%)

## 2. FISIOPATOLOGÍA

La hipertensión pulmonar (HP) abarca un grupo de entidades clínicas graves, como la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y la HP tromboembólica crónica (HPTEC), en la que la pérdida y la remodelación obstructiva del lecho vascular pulmonar es responsable del aumento de la presión arterial pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar (RVP), lo que resulta en insuficiencia cardíaca derecha progresiva y deterioro funcional.

### 1. Óxido nítrico

- o Potente vasodilatador, inhibe la activación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas vasculares
- o Su déficit es el resultado de una alteración en la síntesis y de la señalización por la vía del óxido nítrico- guanilato ciclasa soluble (GCs)- GMPc
  - Muchos de los efectos del óxido nítrico, están mediados por la activación de la guanilato ciclasa soluble (GCs) y amplificación de la producción del GMPc
  - La degradación del GMPc está regulado por la enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5)

### 2. Endotelina 1

- o Potente vasoconstrictor que ejerce su función en el músculo liso vascular pulmonar mediante su unión a los receptores de endotelina tipo A (ETA) y tipo B (ETB). La activación de receptores ETB en las células endoteliales produce aclaramiento de la ET-1 circulante y aumenta la producción de prostaciclina y óxido nítrico
- o Las concentraciones de ET-1 aumentan y su eliminación se ve alterada.



13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

## 3. Prostaciclina

- o Es el metabolito principal del metabolismo del ácido araquidónico y tiene efectos significativos en el músculo liso vascular pulmonar. Es un potente vasodilatador, inhibidor de la activación plaquetaria y antiproliferativo

PATROCINAN: AstraZeneca   NOVARTIS  Pfizer  SANOFI

### 3. PRESENTACIÓN CLÍNICA

#### Síntomas y signos

Los síntomas de la HP son muy inespecíficos e incluyen disnea de esfuerzo, fatiga, debilidad, dolor torácico y síncope, y menos frecuentemente tos. Otros síntomas asociados a disfunción del ventrículo derecho (VD) son los edemas en miembros inferiores y la ascitis. También puede aparecer hemoptisis, disfonía /síndrome de Ortner y arritmias.

La gravedad de los síntomas se categoriza según la Clasificación funcional en la hipertensión pulmonar de la Organización Mundial de la Salud:

- ) Clase I: pacientes con hipertensión pulmonar pero sin limitación de la actividad física
- ) Clase II: pacientes con hipertensión pulmonar que limita ligeramente su actividad física. Se encuentran asintomáticos en reposo. La actividad física habitual causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope.
- ) Clase III: pacientes con hipertensión pulmonar que produce marcada limitación de la actividad física. Se encuentran asintomáticos en reposo. Menos actividad que lo normal ya causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope
- ) Clase IV: pacientes con hipertensión pulmonar incapaces de llevar a cabo ninguna actividad física sin síntomas. Estos pacientes presentan signos de insuficiencia cardiaca derecha. Pueden tener disnea o fatiga incluso en reposo. Los síntomas se acentúan con cualquier actividad física

#### 4. DIAGNÓSTICO

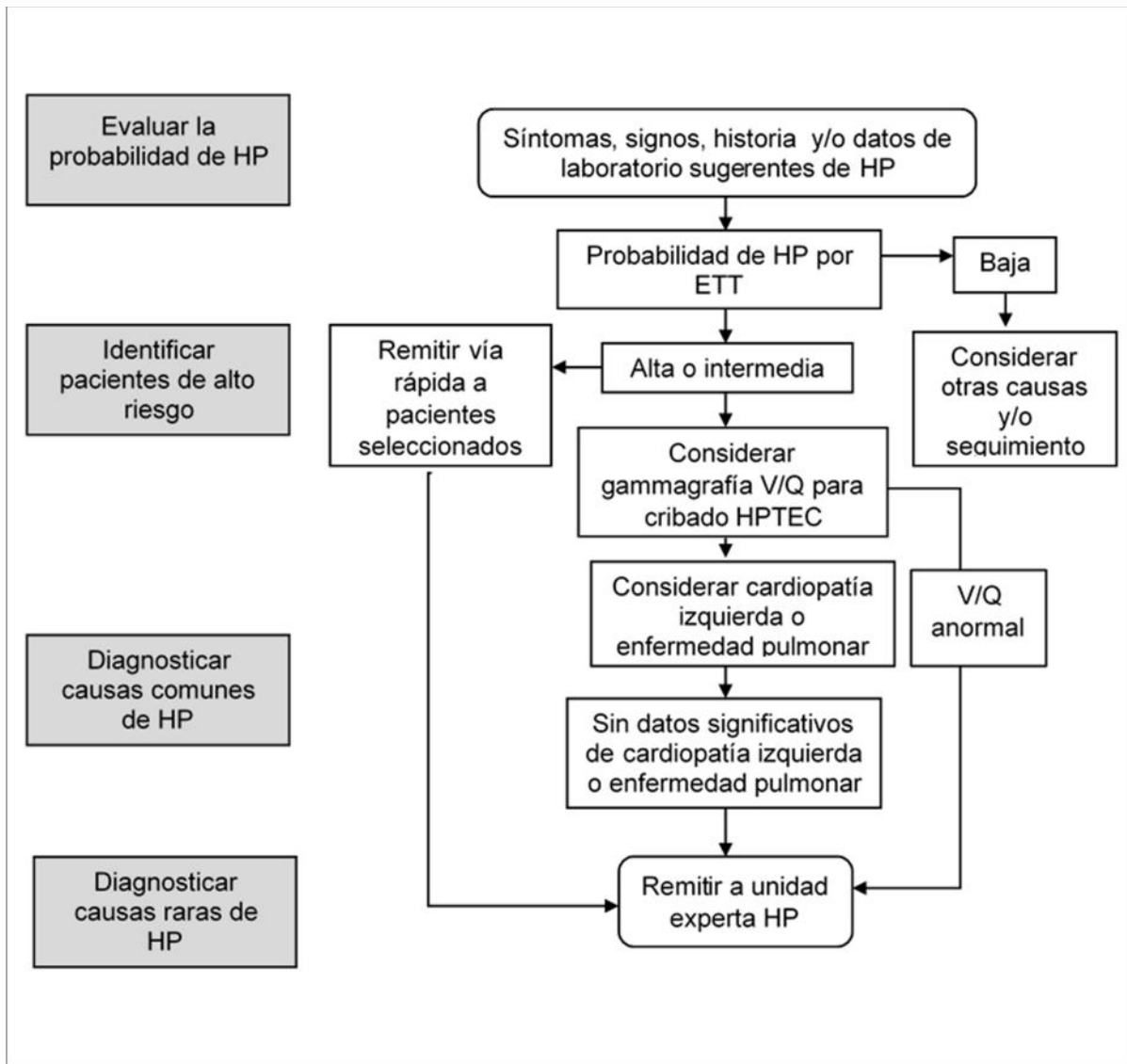
El diagnóstico se sustenta en la conjunción de síntomas y los resultados de diferentes pruebas complementarias que nos permitirán no solo confirmar el diagnóstico, sino también caracterizar su etiología y su gravedad.

La figura 1 muestra el algoritmo diagnóstico de la HP. Ante la sospecha clínica de HP, la prueba inicial que hay que realizar es un ecocardiograma transtorácico (ETT) y valorar la probabilidad con los criterios descritos en la tabla 6. Si la probabilidad es baja se deben considerar diagnósticos alternativos. Si la probabilidad es intermedia o alta el siguiente paso es descartar una patología cardíaca (grupo 2) o respiratoria (grupo 3). En caso negativo, la siguiente prueba sería una gammagrafía V/Q para valorar una posible HPTEC. Si existen defectos de perfusión se completará el estudio de probable HPTEC. Si la gammagrafía es normal, se realizará CCD para confirmar la presencia de HAP y se realizaran las pruebas necesarias para su correcta tipificación y diagnóstico.

Tabla 6. Hallazgos ecográficos y probabilidad de hipertensión pulmonar. (Eur Heart J 2015;37:67-119)

Velocidad pico de regurgitación tricuspídea (m/s)	Presencia de otros signos ecocardiográficos de HP	Probabilidad ecocardiográfica de HP
≤ 2,8 o no medible	No	Baja
≤ 2,8 o no medible	Si	Intermedia
2,9-3,4	No	
2,9-3,4	Si	Alta
> 3,4	No requeridos	

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de HP fuera de centro de expertos Sexto Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar





## 5. ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA

Resulta prioritario realizar una estimación pronóstica individualizada del diagnóstico con el objetivo final de mantener al paciente en situación de bajo riesgo. Para ello, las guías ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la HP proponen una escala de valoración pronóstica que aúna criterios clínicos, hemodinámicos, de imagen y analíticos (tabla 7). Muchas de las variables y de los puntos de corte están basados en opiniones de expertos.

Tabla 7. Evaluación del riesgo en la hipertensión arterial pulmonar. (Eur Heart J 2015;37:67-119)

Factores pronóstico (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo bajo (<5%)	Riesgo intermedio (5-10%)	Riesgo elevado (>10%)
Signos clínicos de IC	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Ocasional	De repetición
Clase funcional OMS	I, II	III	IV
Distancia en la prueba de los 6 min	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Test de esfuerzo cardiopulmonar	VO2 pico > 15 ml/min/kg (> 65% del predicho) VE/VCO2 < 36	VO2 pico 11-15 ml/min/kg (35-65% del predicho) VE/VCO2 36-44,9	VO2 pico < 11 ml/min/kg (< 35% del predicho), VE/VCO2 ≥ 45
Concentración plasmática de NT-proBNP	< 300 ng/l	300-1.400 ng/l	> 1.400 ng/l
Imagen (ecocardiografía, RMC)	Área aurícula derecha: < 18 cm <sup>2</sup>	Área aurícula derecha 18-26 cm <sup>2</sup>	Área aurícula derecha > 26 cm <sup>2</sup>
	Sin derrame pericárdico	Derrame pericárdico mínimo o ausente	Con derrame pericárdico
Parámetros hemodinámicos	PAD < 8 mmHg	PAD 8-14 mmHg	PAD > 14 mmHg
	Índice cardiaco ≥ 2,5 l/min/m <sup>2</sup>	Índice cardiaco 2,0-2,4 l/min/m <sup>2</sup>	Índice cardiaco < 2,0 l/min/m <sup>2</sup>
	SvO2 > 65%	SvO2 60-65%	SvO2 < 60%

NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; RMC: resonancia magnética cardiaca; SvO2: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; VE/VCO2: cociente entre ventilación por minuto y producción de CO2; VO2: consumo de oxígeno

Hay otras calculadoras del riesgo en hipertensión arterial, por ejemplo, la calculadora de riesgo REVEAL 2.0 derivada del registro de pacientes de E.E.U.U. y que incluye factores pronósticos modificables y no modificables con el tratamiento médico (tabla 8).

Tabla 8. REVEAL 2.0. (Chest 2019;156:323-37)

Subgrupo HAP	Enfermedad del tejido conectivo (+1)	Hipertensión portal (+3)	Hereditaria (+1)	Otros (0)
Insuficiencia renal o TFG < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	No (0)			Si (+1)
Sexo masculino y > 60 años	No (0)			Si (+2)
Clase funcional OMS	I (-1)	II (0)	III (+1)	IV (+2)
Presión arterial sistólica	≥ 110 mm Hg (0)		< 110 mm Hg (+1)	
Frecuencia cardíaca	≤ 96 lpm (0)		> 96 lpm (+1)	
Hospitalización por cualquier causa (≤ 6 meses)	No (0)		Si (+1)	
Distancia en la prueba de los 6 min	≥ 440 m (-2)	320 -< 440 m (-1)	>165 -< 320 (0)	< 165 m (+1)
BNP (pg/mL)	< 50 (-2)	50-199 (0)	200 - < 800 (+1)	> 800 (+2)
Derrame pericárdico	No (0)		Si (+1)	
% predicho DLCO < 40%	No (0)		Si (+1)	
PAPm >20 mm Hg (≤ 1 año)	No (0)		Si (+1)	
RVP < 5 UW	No (0)		Si (+1)	

DLCO (capacidad de difusión de monóxido de carbono); BNP: péptido natriurético cerebral

## 6. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo general del tratamiento de los pacientes con HAP es lograr un estado de riesgo bajo (tabla 7), lo cual normalmente se asocia con buena capacidad de ejercicio, buena calidad de vida, buena función del VD y bajo riesgo de muerte. Esto significa lograr que el paciente se mantenga en una clase funcional II siempre que sea posible, una distancia en la prueba de los 6 minutos (PM6M) mayor de 440 metros. Estos objetivos de tratamiento no siempre son realistas y quizá no se logren en pacientes con enfermedad avanzada, comorbilidades graves o muy ancianos.

La PM6M se ha utilizado como resultado principal en muchos estudios de HAP. Es no invasiva, simple, reproducible y correlación con los datos hemodinámicos y con la supervivencia.

Los estudios clínicos más recientes incluyen una variable combinada de tiempo hasta empeoramiento clínico (el primer evento de: muerte, hospitalización por empeoramiento de la HAP, progresión de la enfermedad, respuesta clínica no satisfactoria).

El seguimiento debe producirse cada 3-6 meses después de la evaluación inicial y después de cambios en el tratamiento (evaluación médica, clase funcional, PM6M). Durante el seguimiento se ha de reevaluar la situación del paciente y realizar las modificaciones en el tratamiento que precise para alcanzar una situación clínica y hemodinámica de bajo riesgo.



## 7. TRATAMIENTO

Debe iniciarse con medidas generales y tratamiento de soporte en todos los pacientes con diagnóstico confirmado de HAP.

### 7.1. Medidas generales

- ) Estudio genético en la HAP idiopática, hereditaria y en la enfermedad pulmonar venooclusiva o hemangiomas capilar pulmonar. Consejo genético y reproductivo.
- ) Se desaconseja el embarazo. Evitar anticonceptivos orales estrogénicos por el riesgo de interacciones.
- ) Vacunación antigripal y antineumocócica.
- ) Rehabilitación cardíaca supervisada y actividad física aeróbica no extenuante.
- ) Cirugía electiva: se recomienda realizar cualquier procedimiento quirúrgico en centros de referencia en HP, a ser posible con anestesia epidural y en general bajo soporte con vasodilatadores pulmonares administrados de forma inhalada o intravenosa, hasta que el paciente pueda volver a tolerar la vía oral.

## 7.2. Tratamiento de soporte

- ) Oxigenoterapia: si de manera constante la presión de O<sub>2</sub> en sangre arterial es < 60 mmHg o < 91% de la saturación de arterial de oxígeno.
- ) Diuréticos, para el tratamiento de la sobrecarga de volumen.
- ) Digoxina, para reducir la frecuencia ventricular de pacientes con HAP que sufren taquiarritmias auriculares.
- ) Corrección del déficit de hierro y de la anemia
- ) Anticoagulación indefinida con acenocumarol en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

### 7.3. Prueba de vasorreactividad aguda

- )] Se recomienda el test de vasorreactividad para pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, heredable y secundaria a anorexígenos para detectar a los pacientes tratables con altas dosis de bloqueantes de los canales de calcio (BCC).
- )] Se utiliza el óxido nítrico para realizar el test de vasorreactividad, como alternativa se recomienda el epoprostenol intravenoso.
- )] Una respuesta positiva al test de vasorreactividad se define como una reducción de la PAPm  $\geq 10$  mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAPm  $\leq 40$  mmHg con un gasto cardiaco igual o aumentado.
- )] Muchos de los pacientes a los que se les realiza la prueba de vasodilatación aguda son no vasoreactivos, y de los que muestran una respuesta favorable a la prueba menos de un 10% tienen una respuesta a largo plazo a los BCC.
- )] Régimen de administración: diltiazem (dosis máxima: 720 mg/día), nifedipino (dosis máxima: 240 mg/día) o amlodipino (20 mg/día), en monoterapia y por vía oral.
- )] Reevaluar la respuesta clínica y hemodinámica a los 3-6 meses de tratamiento. En caso de que la respuesta no sea satisfactoria (clase funcional I-II, PAPm cercana a valores normales), se recomienda iniciar terapias específicas.
- )] Efectos secundarios y precauciones de uso: hipotensión, edema periférico. El diltiazem posee efecto cronotrópico negativo (vigilar bradicardia, bloqueo auriculoventricular)

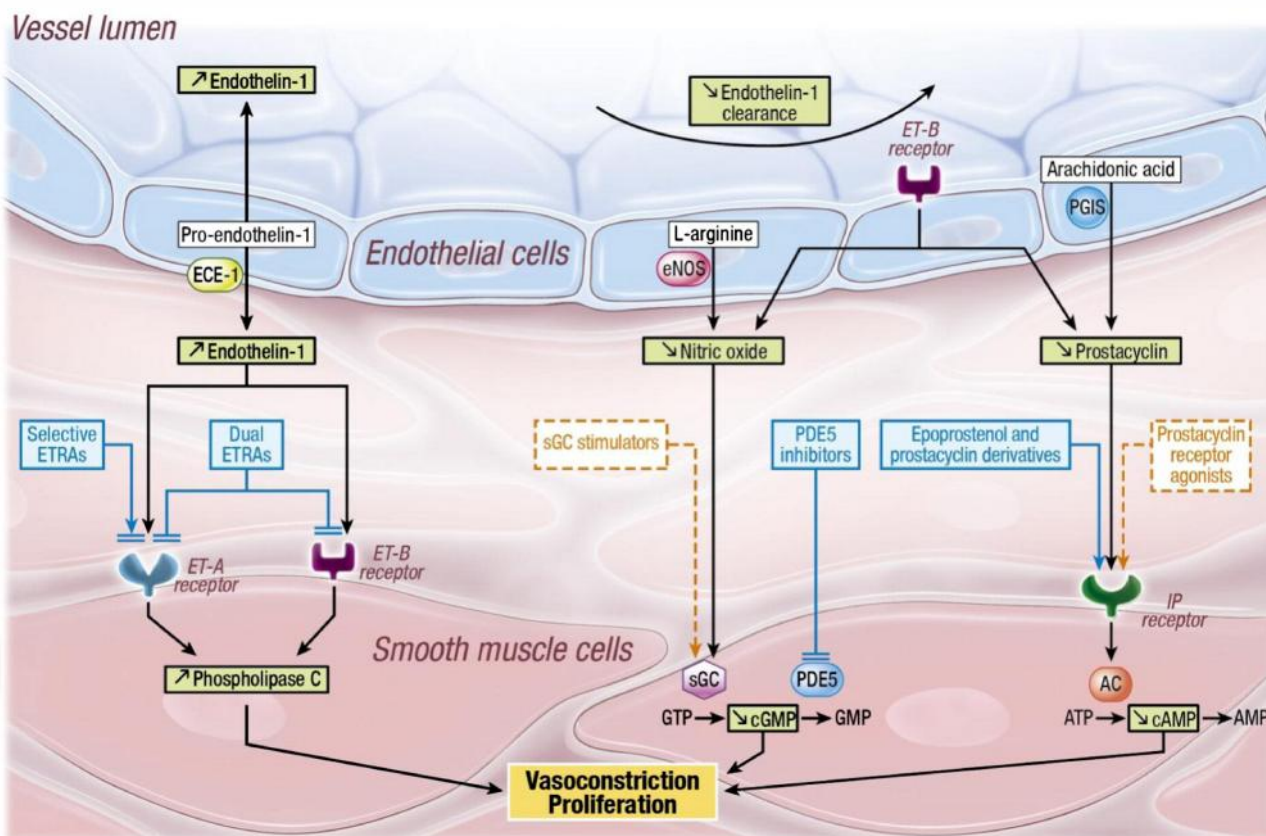


### 7.4. Tratamiento dirigido

Los fármacos actualmente aprobados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar se agrupan en 5 familias que actúan a través de tres vías terapéuticas: vía de la endotelina, vía del óxido nítrico (NO) y vía de la prostaciclina. (figura 2)

Se utilizan en pacientes no vasorreactivos o vasorreactivos sin respuesta a largo plazo a bloqueantes de los canales de calcio (tablas 9, 10 y 11).

Figura 2. Tratamientos dirigidos de la HAP



Fuente: Montani D, et al. Pharmacol Ther. 2014;141(2):172-191.



### Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5)

- ) Actualmente están comercializados dos fármacos orales: sildenafil y tadalafilo. El sildenafil está también disponible por vía intravenosa.
- ) Tadalafilo tiene una semivida larga y requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal.
- ) Contraindicados en embarazo.

### Estimulador de la guanilato ciclasa soluble (GCs)

- ) Riociguat, aprobado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y en la HAP.
- ) Sensibiliza la GCs al NO endógeno mediante la estabilización de la unión NO-GCs y también estimula directamente la GCs independientemente del NO.
- ) Contraindicado con inhibidores de la PDE-5, se produce un efecto hipotensor sistémico adicional.

### Antagonistas de los receptores de la endotelina (ERA)

- ) Tres fármacos orales autorizados: bosentan, ambrisentan y macitentan.
- ) La selectividad por el receptor varía (ambrisentan es un antagonista selectivo del receptor de endotelina tipo A (ETA) y bosentan y macitentan son antagonistas no selectivos del receptor ETA y ETB).
- ) Bosentan puede aumentar los niveles de transaminasas (10%) en un patrón reversible.
- ) Ambrisentan tiene un mayor riesgo de edema periférico.
- ) Contraindicados en embarazo.

## Análogos de la prostaciclina

### 1) Parenterales

#### a) epoprostenol

- i) es considerado el tratamiento de elección en los pacientes con clase funcional avanzada o de alto riesgo
- ii) es la prostaciclina más potente
- iii) administración por perfusión continua por vía intravenosa a través de un catéter venoso central
- iv) la titulación depende de la tolerabilidad del paciente

#### b) treprostinil

- i) análogo de epoprostenol con una vida media plasmática más larga
- ii) administración mediante perfusión continua por vía subcutánea o intravenosa
- iii) la titulación depende de la tolerabilidad del paciente
- iv) prevención efectos adversos en el punto de inserción cuando se administra por vía subcutánea (frio, analgésicos y anestésicos tópicos y/o antihistamínicos)

### 2) Inhalados

#### a) Iloprost

- i) requiere una administración frecuente repartida entre 6-9 sesiones al día con una duración de la sesión de inhalación entre 3-10 minutos dependiendo del dispositivo

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

## Agonistas de los receptores de prostaciclina (IP)

- ) Selexipag es el primer fármaco del grupo aprobado para el tratamiento de la HAP.
- ) Mecanismo de acción similar a las prostaciclinas, es un agonista no prostanoide de los receptores de prostaciclina en los pulmones que regula el tono vascular y la activación plaquetaria.
- ) Se administra por vía oral.

PATROCINAN:   NOVARTIS   SANOFI

Tabla 9. Farmacoterapia de la HAP

	Fármaco	Dosis	Otras consideraciones
Inhibidores PDE-5	Sildenafil	Oral 20 mg/ 8h IV 10 mg/ 8 h	
	Tadalafil	40 mg/24 h 20 mg/24 h si IR o IH Evitar si ClCr < 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	
ERA	Bosentan	125 mg/ 12 h Contraindicado en IH moderada-grave	Antagonista dual ETA y ETB Teratogénesis
	Ambrisentan	10 mg/ 24 h Contraindicado en IH grave	Antagonista selectivo ETA Teratogénesis
	Macitentan	10 mg/ 24 h Contraindicado en IH grave	Antagonista dual ETA y ETB Teratogénesis
Prostaciclina	Iloprost	2.5 a 5 mcg administrado inhalado de 6 a 9 veces/ día	
	Treprostinil	1-2 ng/kg/min, titulando hasta 20-80 ng/kg/min IH leve-moderada dosis inicial 0.625 ng/kg/min	Vida media 4 h Evitar la interrupción brusca de la perfusión



	Fármaco	Dosis	Otras consideraciones
	Epoprosteno I	2 ng/kg/min titulando hasta 20-40 ng/kg/min	Vida media 4-6 min Evitar la interrupción brusca de la perfusión
Estimulador GCs	Riociguat	1 mg/ 8 h; y titular 0,5 mg cada 2 semana hasta 2.5 mg/ 8 h Evitar si ClCr < 15 mL/min o diálisis	Si se administra con comidas mejora la biodisponibilidad. Si se interrumpe durante ≥ 3 días se requiere titular la dosis
Agonista receptores de prostaciclina (IP)	Selexipag	200 mcg/ 12h titular semanalmente hasta 1600 mcg/12 h o dosis máxima tolerada En IH moderada iniciar a 200 mcg/día y aumentar 200 mcg diarios en intervalos semanales	Si se interrumpe durante ≥ 3 días se requiere titular la dosis Teratogénesis

Tabla 10. Efectos adversos asociados al tratamiento de la HAP

	Efecto adverso
ARE	Cefalea, edema/retención de líquidos, congestión nasal, diarrea, trastornos de la función hepática, anemia, hipotensión, teratogénesis
Inhibidores de PDE-5	Cefalea, rubor, dispepsia, dolor de espalda, dolor extremidades, rash, eritema, hipotensión
Prostaciclina	Nauseas, vómitos, diarrea, rubor, dolor maxilar, cefalea, rash, eritema, hipotensión, dolor extremidades - Inhalado: tos, irritación de garganta
Riociguat	Cefalea, dispepsia, mareo, nauseas, diarrea, vómitos, edema periférico, hipotensión, estreñimiento, teratogénesis
Selexipag	Cefalea, diarrea, náuseas, dolor de mandíbula, mialgia, dolor extremidades, rubor y artralgia

Tabla 11. Interacciones farmacológicas con el tratamiento de la HAP

	Interacciones
ARE	Bosentan: ciclosporina, sildenafilo, anticonceptivos hormonales, ritonavir, rifampicina Ambrisentan: ciclosporina Macitentan: ritonavir, rifampicina
Inhibidores de PDE-5	Inhibidores/ inductores potentes del CYP3A4, nitratos, $\alpha$ -bloqueantes, riociguat
Prostaciclina	Vasodilatadores, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios – Treprostinil: gemfibrozilo, rifampicina
Riociguat	Inhibidores/inductores del CYP y P- gp, inhibidores de PDE-5, nitratos, antiácidos,
Selexipag	Inhibidores potentes del CYP2C8 (p.ej., gemfibrozilo)

## 7.5. Algoritmo de tratamiento

El algoritmo de tratamiento para la HAP no se aplica a otros grupos clínicos, particularmente a los pacientes con HP asociada con los grupos 2 (secundaria a cardiopatía izquierda) o 3 (enfermedades pulmonares).

Los tratamientos se han evaluado en ensayos clínicos aleatorizados fundamentalmente en la HAP idiopática, hereditaria, HAP inducida por fármacos/toxinas y la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo o cardiopatía congénita (corregida quirúrgicamente o no). Los criterios hemodinámicos de inclusión en la mayoría de ensayos clínicos son PAPm  $\geq 25$  mmHg, RVP  $> 3$  UW y PEP  $\leq 15$  mmHg.

La figura 3 muestra el algoritmo de tratamiento del Sexto Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (Eur Respir J 2019;53:1801889).



## 7.6. Tratamiento combinado

- J El fundamento es atacar a diferentes dianas terapéuticas para maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad.
- J Hay dos estrategias: tratamiento combinado secuencial o tratamiento combinado inicial.
- J Con el tratamiento combinado secuencial los resultados de los estudios son dispares, aunque los diseños de los estudios y las combinaciones utilizadas son heterogéneos. En dos metaanálisis publicados:
  - o Mejoría modesta en la capacidad de ejercicio (Am J Cardiol 2011;108:1177-82)
  - o Reducción del empeoramiento clínico (Lancet Respir Med 2016;4:291-305)
- J Tratamiento combinado inicial. El estudio Ambition analizó la eficacia y seguridad de iniciar terapia combinada con ambrisentan y tadalafilo frente a monoterapia con ambrisentan o tadalafilo en pacientes sin tratamiento previo para la HAP (N Engl J Med 2015;373:834-44)
  - o Objetivo principal aparición de un primer evento clínico desfavorable definido como evento combinado de muerte, hospitalización por empeoramiento clínico, progresión de la enfermedad o respuesta clínica no satisfactoria. HR= 0,50 (IC95% 0,35 a 0,72),  $p < 0,001$
  - o Efectos adversos más frecuentes en el grupo de tratamiento combinado son edema periférico, cefalea, congestión nasal o anemia.
- J Guías
  - o La European Society of Cardiology (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) elaboraron conjuntamente una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la HP, publicada en octubre de 2015.

Recomienda el tratamiento secuencial o combinado de inicio en pacientes con riesgo bajo o intermedio. La combinación inicial ambrisentan/tadalafilo tiene una recomendación clase IC, mayor que otras combinaciones.

- o La American College of Chest Physicians ha publicado en 2019 una actualización del tratamiento de la HAP en adultos, que actualiza la guía de 2014 y en la que establece 2 nuevas recomendaciones de tratamiento combinado:
  - En pacientes naive con clase funcional II y III, tratamiento inicial de combinación con ambrisentan y tadalafilo para mejorar la prueba de la marcha de 6 minutos
  - En pacientes estables con HAP sintomática en tratamiento con ambrisentan, recomiendan añadir tadalafilo para mejorar la prueba de la marcha de 6 minutos
- o Sexto Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar: Se recomienda comenzar con doble tratamiento oral, salvo en casos determinados de situaciones de bajo riesgo en las que se considera válida la monoterapia:
  - HAP con respuesta vasodilatadora y normalización de síntomas, capacidad de esfuerzo, presión arterial pulmonar (PAP) y resistencias vasculares pulmonares (RVP) en dosis máxima tolerada de antagonistas del calcio
  - HAP en tratamiento con monoterapia durante años (> 5-10 años) y bajo perfil de riesgo
  - HAP en mayores de 75 años con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (hipertensión

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, obesidad)

- HAP con alta sospecha de enfermedad venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar
- HAP asociada a VIH o hipertensión portal o cardiopatía congénita no corregida (al no haber sido incluidos en ensayos clínicos aleatorizados en los que se instauró tratamiento combinado desde el inicio)
- Pacientes en bajo riesgo (clase funcional I, RVP < 4 UW, ventrículo derecho con función sistólica normal en ecocardiograma, PAP media < 30 mmHg)
- Cuando el tratamiento combinado no está disponible o está contraindicado (hepatopatía avanzada).

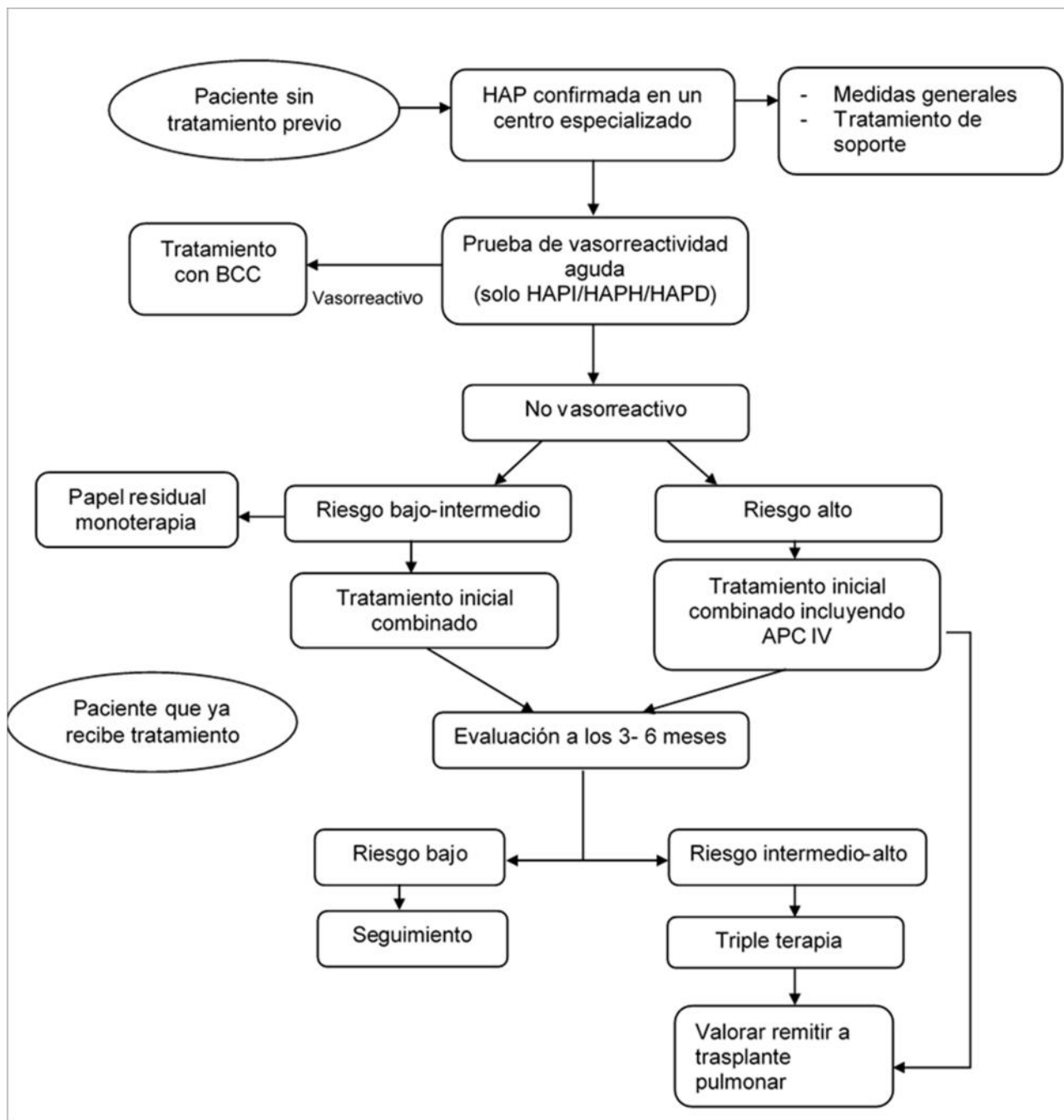
) Estrategias futuras: Tratamiento combinado inicial triple. Estudio TRITON (NCT02558231)

- o Macitentan, tadalafilo, selexipag versus macitentan, tadalafilo, placebo
- o Objetivo primario es el cambio en la RVP.

PATROCINAN: AstraZeneca NOVARTIS Pfizer SANOFI



Figura 3. Algoritmo de tratamiento. Sexto Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar





## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376-87
2. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones. *Archivos de Bronconeumología*. 2018;54(4):205-15.
3. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest*. 2019;156(2):323-37.
4. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *European Respiratory Journal*. 2012;40(3):596-603.
5. Fox BD, Shimony A, Langleben D. Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2011;108(8):1177-82.
6. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801904.
7. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(9):834-44.
8. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801889.

9. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). 2015;46(4):903-75.
10. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. European Respiratory Journal. 2019;53(1):1801887.
11. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. New England Journal of Medicine. 2004;351(14):1425-36.
12. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, Bossone E, Duvall L, Fagan K, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST. 2019;155(3):565-86.
13. Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. Lancet Respir Med. 2016;4(4):291-305.
14. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. Circulation. 2009;119(16):2250-94.
15. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al. Treatment Goals of Pulmonary Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(25 Supplement):D73-D81.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

16. Montani D, Chaumais MC, Guignabert C, Günther S, Girerd B, Jais X, et al. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther.* 2014;141(2):172-91.
17. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal.* 2019;53(1):1801913.
18. Yaghi S, Novikov A, Trandafirescu T. Clinical update on pulmonary hypertension. *Journal of Investigative Medicine.* 2020;68(4):821-7.

PATROCINAN:   NOVARTIS  