

Agonistas de Receptores de Prostaciclina en la Hipertensión Arterial Pulmonar

En el presente documento de consenso se establecen recomendaciones para el uso de agentes dirigidos a la vía de la prostaciclina por vía oral en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Las recomendaciones son válidas para pacientes que reciben terapia combinada por vía oral con antagonistas de los receptores de endotelina más inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.



Fuente: Chest 157(4):955-965

Título original: Results of an Expert Consensus Survey on the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension With Oral Prostacyclin Pathway Agents

Autores: McLaughlin V, Channick R, Frost A y colaboradores

Institución: University of Michigan, Ann Arbor; University of California Los Angeles Medical Center, Los Angeles; Houston Methodist Hospital, Houston, EE.UU.

Introducción

Los antagonistas de los receptores de endotelina (ARE), los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPD5), los estimulantes de la guanilato ciclasa soluble y los agentes que actúan sobre la vía de la prostaciclina (AVP), para uso por vía oral, inhalatoria o parenteral, son las opciones farmacológicas actualmente disponibles para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Existen tres AVP para uso oral: treprostinil, beraprost (análogos de prostaciclina) y selexipag (un agonista selectivo del receptor de prostaglandina I₂). Actualmente, el beraprost solo se utiliza en algunos países de Asia y el treprostinil solo está disponible en los Estados Unidos. Según las guías vigentes, los adultos con HAP y síntomas compatibles con clase funcional II o III deberían ser tratados con una combinación de ARE e IPD5. En pacientes con riesgo intermedio en el contexto de la terapia combinada, las guías de la *European Society of Cardiology/European Respiratory Society* (ESC/ERS) y del *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension* recomiendan el agregado de un tercer fármaco, un AVP por vía oral o parenteral; sin embargo, las recomendaciones de la ESC/ERS y del *American College of Chest Physicians* (CHEST) no son coincidentes en este sentido. Debido a que el criterio principal de valoración en los estudios de fase III con AVP difiere, las directrices del CHEST consideran como criterio para la decisión

terapéutica la distancia de caminata en 6 minutos (DC6M), pero no establecen recomendaciones específicas acerca del momento oportuno para el agregado de selexipag, y no avalan el agregado de treprostínil por vía oral a ARE o IPD5, por la ausencia de información firme en este sentido.

Dos ensayos clínicos controlados con placebo, de fase III (FREEDOM-C y FREEDOM-C2) analizaron los efectos del treprostínil por vía oral en adultos con síntomas compatibles con clase funcional II (23%) o III (74%), que reciben terapia combinada con ARE o IPD5. A diferencia de lo referido en un estudio de fase III en el cual los pacientes tratados con treprostínil por vía oral, respecto de placebo, tuvieron mejoras estadísticamente significativas en la DC6M, este beneficio no se observó en las investigaciones con terapia combinada.

En un estudio de fase II en el cual se compararon los efectos del agregado de selexipag o placebo, en adultos tratados con terapia combinada con ARE e IPD5, los pacientes asignados a selexipag presentaron una reducción estadísticamente significativa de la resistencia vascular pulmonar promedio, el criterio principal de valoración del estudio. En un estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo (GRIPHON), se evaluaron los efectos del selexipag en adultos con síntomas de clase funcional II (46%) o clase funcional III (53%), con terapia de base con ARE o IPD5. El criterio principal de valoración fue el parámetro integrado por la mortalidad o las complicaciones vinculadas con la HAP –progresión de la enfermedad o agravamiento que motivó la internación, inicio de terapia parenteral con AVP o tratamiento prolongado con oxígeno, necesidad de septostomía auricular por balón o de trasplante de pulmón. En la totalidad de la población, el tratamiento con selexipag se asoció con reducción estadísticamente significativa del riesgo del criterio principal de valoración; en los análisis por subgrupos, los beneficios fueron uniformes, de manera independiente de la terapia de base.

Sin embargo, la información limitada y la falta de recomendaciones específicas para el uso de AVP por vía oral generan incertidumbre clínica considerable, en relación con el verdadero papel de estos agentes en pacientes con HAP que reciben ARE más IPD5. La situación se complica aún más como consecuencia de que los enfermos asistidos en la práctica diaria no se ven exactamente representados en los ensayos clínicos. Por lo tanto, mediante la aplicación de metodología científica rigurosa, un grupo de expertos creó un documento de consenso, con recomendaciones para el inicio oportuno del tratamiento con treprostínil o selexipag por vía oral, en el ámbito de la práctica clínica en adultos con HAP y síntomas de clase funcional II o III, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

Las recomendaciones están destinadas a los profesionales que asisten a pacientes con HAP, pero no contemplan todas las situaciones clínicas posibles; tampoco se proponen como criterios para los reembolsos por los sistemas de salud para fármacos o tratamientos específicos en pacientes o grupos de estos con HAP de cualquier etiología.

Métodos

Para el proceso de consenso, el comité de expertos aplicó el método propuesto por la *RAND/University of California Los Angeles (UCLA)*, el cual incorpora el método Delphi y la técnica de grupo nominal, para la creación de declaraciones por consenso.

Este abordaje se creó con la finalidad de alcanzar consenso entre los participantes, en especial para las situaciones para las cuales se dispone de escasa evidencia que avala decisiones clínicas puntuales.

Los artículos, publicados entre octubre de 2008 y octubre de 2018, se identificaron mediante revisión sistemática de la bibliografía en Medline por PubMed. Solo se consideraron artículos publicados en inglés, realizados con pacientes adultos (≥ 18 años) con HAP idiopática hereditaria, asociada con cardiopatías congénitas reparadas e inducida por fármacos o toxinas (HAPI+), como un grupo etiológico, o pacientes con HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo, en los cuales se analizaron los efectos de AVP (epoprostenol por vía sistémica, treprostínil por vía oral, inhalatoria y sistémica; iloprost por vía inhalatoria y selexipag por vía oral); también se incluyeron los estudios principales, realizados con treprostínil y selexipag por vía oral. Los enfermos debían presentar síntomas de clase funcional II o III y debían recibir terapia combinada con ARE más IPD5.

Resultados

El comité creó 14 recomendaciones por consenso para el uso apropiado de AVP por vía oral en esta población específica de pacientes. Identificó 13 escenarios clínicos en los cuales el selexipag debería considerarse una alternativa farmacológica para estos pacientes. Las variables hemodinámicas para determinar el riesgo bajo, intermedio o alto incluyeron la presión en la aurícula derecha (< 8 , 8 a 14 y > 14 mm Hg, respectivamente), el índice cardíaco (≥ 2.5 , 2.0 a 2.4 y < 2.0 l/min/m², respectivamente) y la saturación de oxígeno en sangre mixta ($> 65\%$, 60% a 65% y $< 60\%$, respectivamente).

Pacientes con HAPI+ y parámetros hemodinámicos de riesgo bajo a intermedio

Para pacientes con HAPI+ con variables hemodinámicas de riesgo bajo o intermedio, tratados con combinación de ARE o IPD5, el comité determinó que el selexipag podría considerarse una terapia adicional en los siguientes escenarios clínicos.

Síntomas de clase funcional II. El tratamiento con selexipag podría considerarse en pacientes con variables hemodinámicas de riesgo bajo, sin antecedente de internación por HAP en los últimos 6 meses, pero con disfunción del ventrículo derecho moderada a grave, de manera independiente de los niveles séricos de péptidos natriuréticos (péptido natriurético cerebral/extremo N-terminal del propéptido natriurético cerebral (BNP/NT-proBNP) o la DC6M. Se destaca que la disfunción grave del ventrículo derecho podría representar un factor de pronóstico desfavorable, de modo que esta anomalía justifica el agregado de selexipag.

En pacientes con HAPI+ y síntomas de clase funcional II, el tratamiento con selexipag debería considerarse en enfermos con variables hemodinámicas de bajo riesgo, con antecedente de internación por HAP en los últimos 6 meses, de manera independiente de la función del ventrículo derecho, los niveles de BNP/NT-proBNP y la DC6M. La internación por agravamiento de la IC representa un factor de pronóstico desfavorable, de modo que estos enfermos pueden requerir tratamientos adicionales.

En pacientes con HAPI+ y síntomas de clase funcional II puede considerarse el tratamiento con selexipag en enfermos con variables hemodinámicas de riesgo intermedio, de manera independiente del antecedente de internación por HAP en los

últimos 6 meses, la función del ventrículo derecho, los niveles de BNP/NT-proBNP o la DC6M.

Síntomas de clase funcional III. En pacientes con HAPI+ y síntomas de clase funcional III, el tratamiento con selexipag puede considerarse en enfermos con variables hemodinámicas de bajo riesgo, de manera independiente del antecedente de internación por HAP en los últimos 6 meses, la función del ventrículo derecho, los niveles de BNP/NT-proBNP o la DC6M.

El tratamiento con selexipag puede considerarse en pacientes con HAPI+ y síntomas de clase III con variables hemodinámicas de riesgo intermedio, sin antecedente de internación por HAP en los últimos 6 meses, de manera independiente de la función del ventrículo derecho, los niveles de BNP/NT-proBNP o la DC6M.

En pacientes con HAPI+ y síntomas de clase funcional III, el tratamiento con selexipag puede considerarse para los enfermos con variables hemodinámicas de riesgo intermedio, con antecedente de internación en los últimos 6 meses y con función del ventrículo derecho normal o levemente comprometida, de manera independiente de los niveles de BNT/NT-proBNP y la DC6M. Se destaca que este subgrupo de pacientes internados pueden ser candidatos para el tratamiento por vía oral, más que para la terapia parenteral.

Pacientes con HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo con parámetros hemodinámicos de riesgo bajo o intermedio

En pacientes con estas características, que reciben terapia combinada con ARE e IPD5 por vía oral, el selexipag puede considerarse un tratamiento adicional en las situaciones clínicas.

Síntomas de clase funcional II. El selexipag puede considerarse en enfermos con variables hemodinámicas de bajo riesgo, sin antecedente de internación por HAP en los últimos 6 meses, pero con cualquier grado de disfunción del ventrículo derecho y niveles anormales de BNP/NT-proBNP, de manera independiente de la DC6M.

El tratamiento con selexipag puede considerarse para pacientes con variables hemodinámicas de bajo riesgo, con antecedente de internación en los últimos 6 meses, de manera independiente de la disfunción del ventrículo derecho, los niveles de BNP/NT-proBNP o la DC6M. Los expertos destacan que algunos pacientes en esta categoría pueden beneficiarse con la terapia parenteral, específicamente aquellos con disfunción moderada a grave del ventrículo derecho y $DC6M \leq 440$ m. Sin embargo, los pacientes con HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo pueden tener dificultades para manipular las bombas de infusión y riesgo más alto de efectos adversos, en comparación con los pacientes con HAPI+; el selexipag es una alternativa razonable en estos casos.

El tratamiento con selexipag puede considerarse en pacientes con variables hemodinámicas de riesgo intermedio, de manera independiente del antecedente de internación en los últimos 6 meses, la función del ventrículo derecho, los niveles de BNP/NT-proBNP o la DC6M.

Síntomas de clase funcional III. El selexipag puede considerarse en los pacientes con variables hemodinámicas de bajo riesgo, sin antecedente de internación en los últimos 6 meses, con disfunción del ventrículo derecho, niveles anormales de BNP/NT-proBNP o $DC6M \leq 440$ m.

El tratamiento con selexipag puede considerarse en pacientes con variables hemodinámicas de bajo riesgo, con antecedente de internación por HAP en los últimos 6 meses, de manera independiente de la función del ventrículo derecho, los niveles de BNP/NT-proBNP o la DC6M.

El tratamiento con selexipag puede considerarse en los enfermos con variables hemodinámicas de riesgo intermedio, sin antecedente de internación por HAP en los últimos 6 meses, de manera independiente de la función del ventrículo derecho, los niveles de BNP/NT-proBNP o la DC6M.

El tratamiento con selexipag puede considerarse en pacientes con variables hemodinámicas de riesgo intermedio, con antecedente de internación por HAP en los últimos 6 meses, con función del ventrículo derecho normal o levemente comprometida, de manera independiente de los niveles de BNP/NT-proBNP o la DC6M. Se destaca que estos pacientes pueden ser candidatos apropiados para el tratamiento por vía oral, más que para la terapia por vía parenteral.

Pacientes con HAPI+ o HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo y parámetros hemodinámicos de riesgo alto

El comité de expertos determinó que en los enfermos con HAPI+ o HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo, tratados con dos agentes (ARE más IPD5) por vía oral, con variables hemodinámicas de riesgo alto, la administración de prostaciclina por vía intravenosa o subcutánea representa el tratamiento de elección. El selexipag puede considerarse una alternativa en los pacientes que no aceptan el tratamiento parenteral o que no son capaces de utilizarlo. Cada paciente debe ser abordado de manera individualizada, considerando sus preferencias y las comorbilidades, entre otros factores.

Conclusión

El presente documento de consenso representa la primera guía integral de recomendaciones para el uso de AVP por vía oral en pacientes con HAP. Las recomendaciones son válidas para pacientes que reciben terapia combinada por vía oral con ARE o IPD5, tal como lo establecen las guías vigentes. Los expertos destacan, sin embargo, que en ausencia de evidencia firme, las recomendaciones establecidas deberán ser avaladas en estudios futuros prospectivos rigurosos; el presente documento podría ser utilizado como base para el diseño de futuras investigaciones.