

XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna

II Congreso Ibérico de Medicina Interna

OVIEDO

17-20 Noviembre 2010

Auditorio-Palacio de Congresos
"Príncipe Felipe"

**VII Congreso de la Sociedad
Asturiana de Medicina Interna**

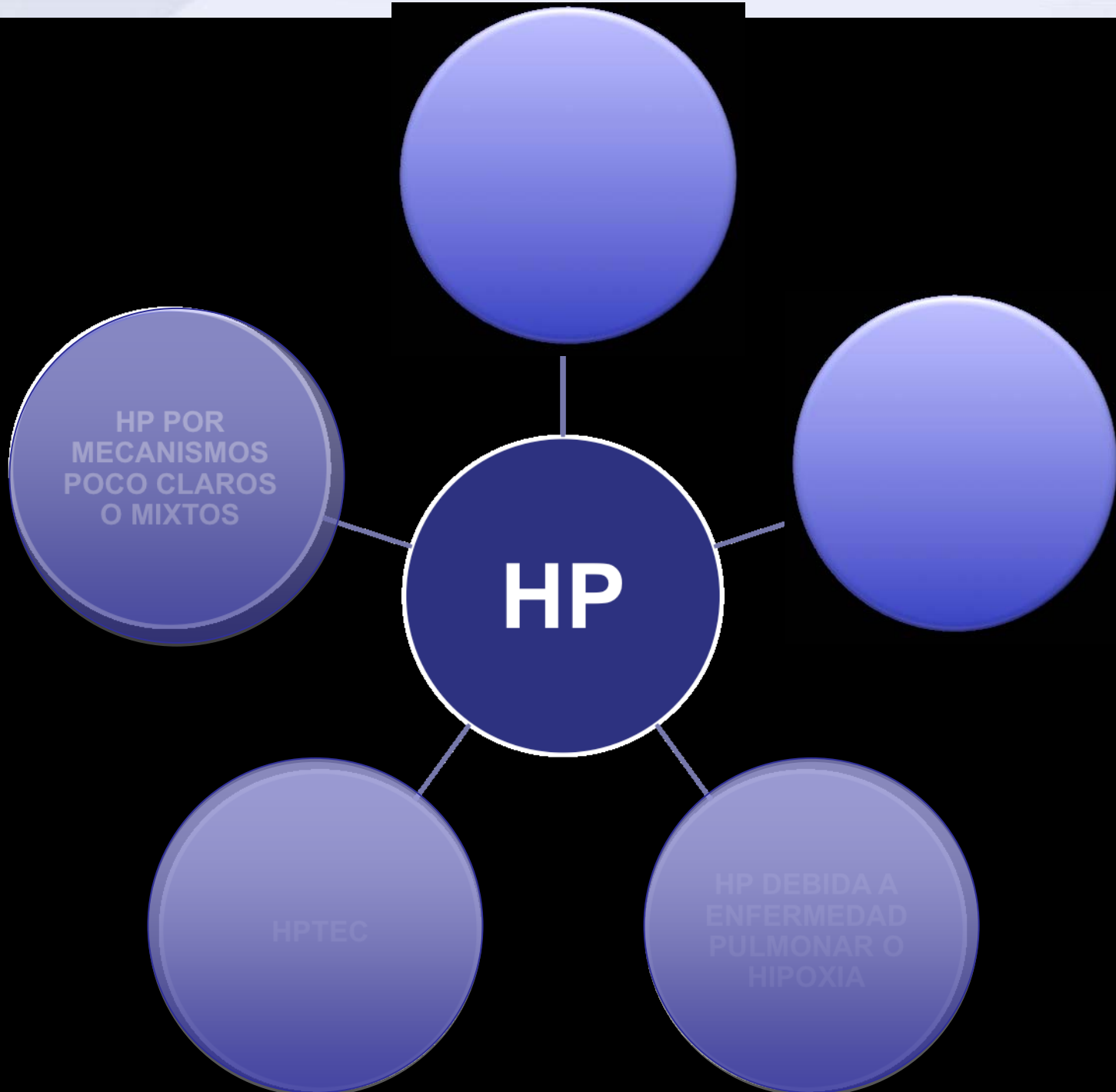
HIPERTENSIÓN PULMONAR. Pautas terapéuticas.

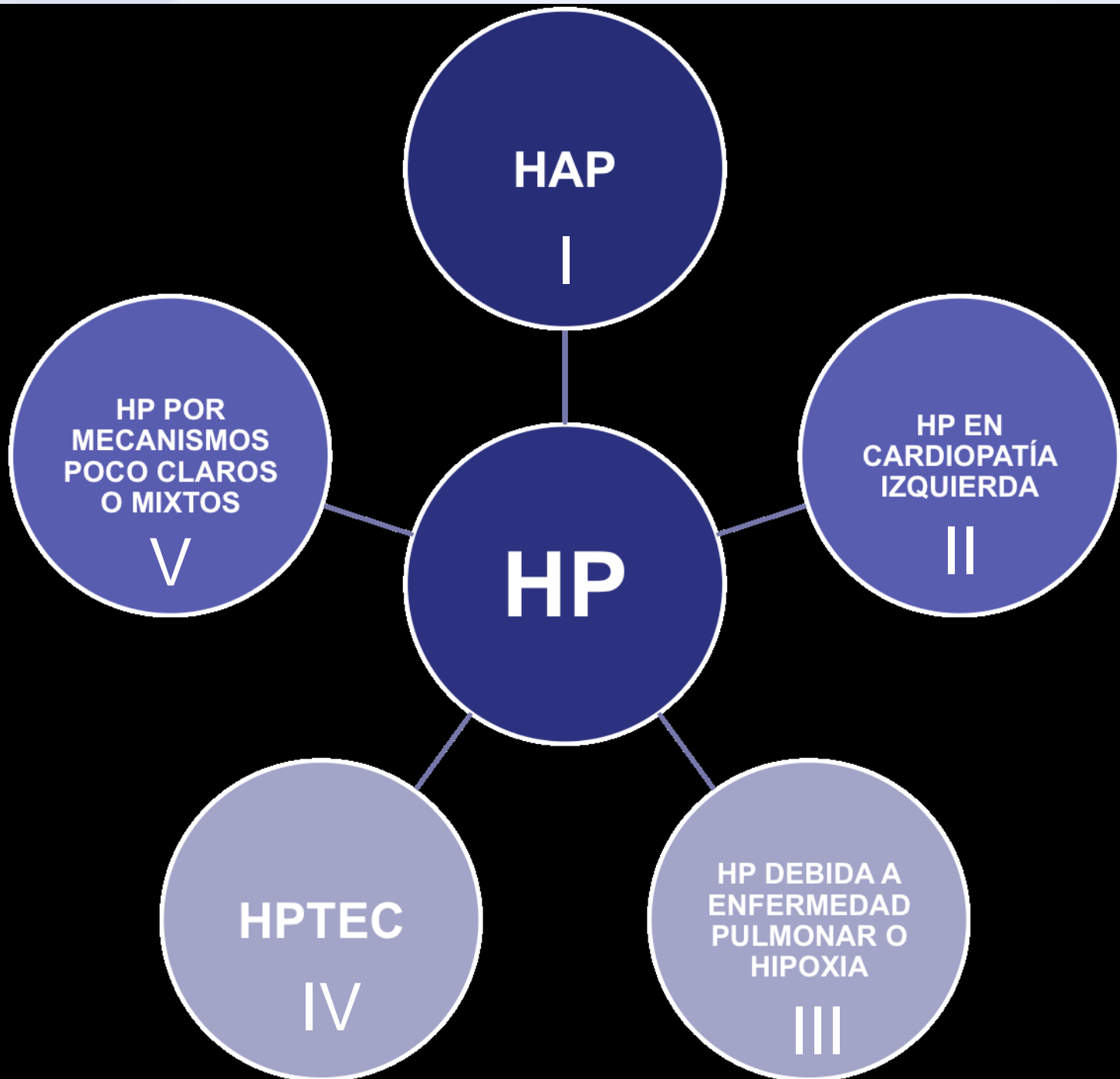
Norberto Ortego Centeno

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Hospital Clínico San Cecilio. Granada







HAP

I

HAPI
HP-ES

HP Y EL INTERNISTA

DIAGNÓSTICO

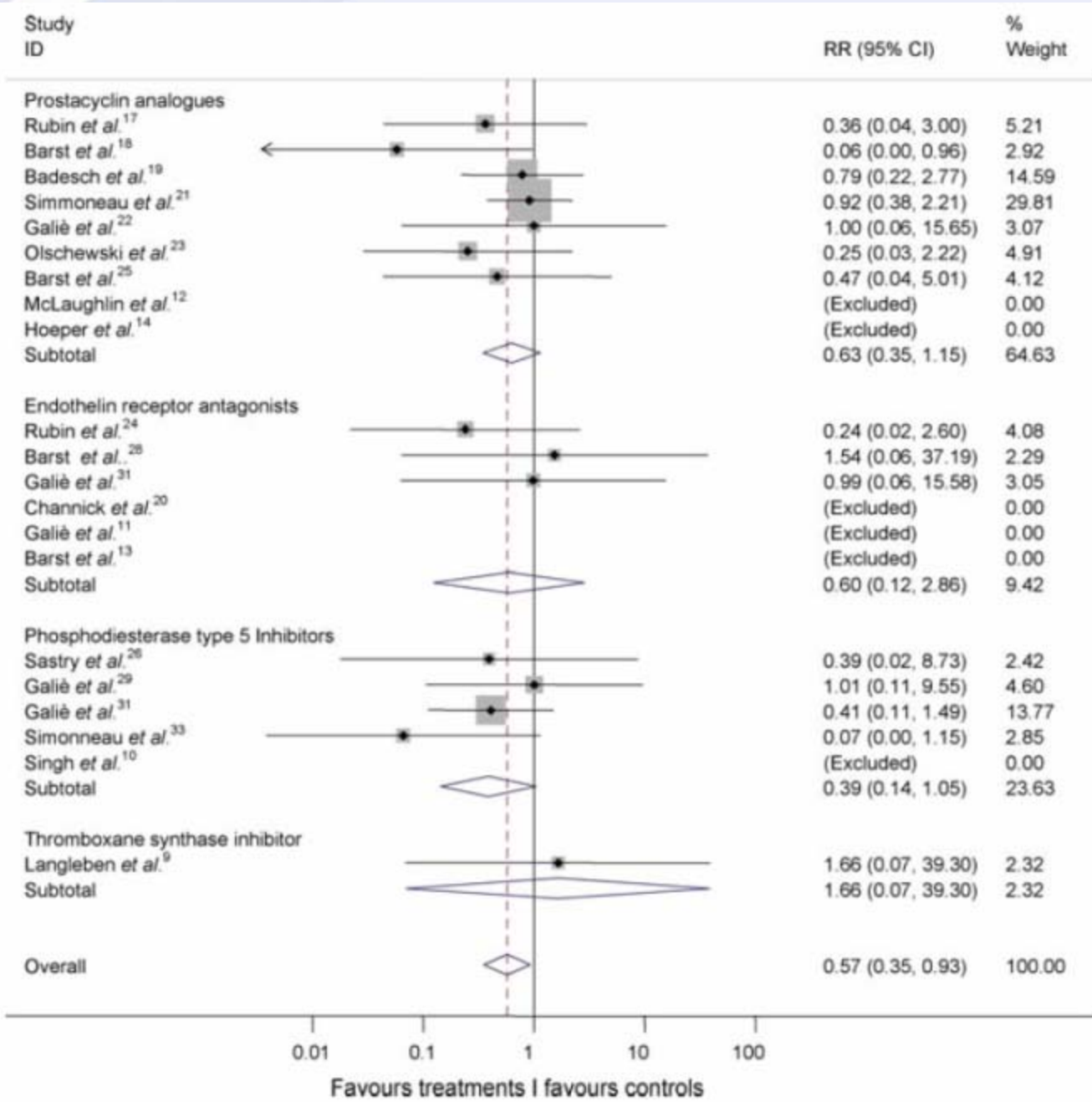
FUNDAMENTAL EN EL
DIAGNÓSTICO
PRECOZ

ESENCIAL EN LA
ASOCIADA A
CONECTIVOPATÍAS

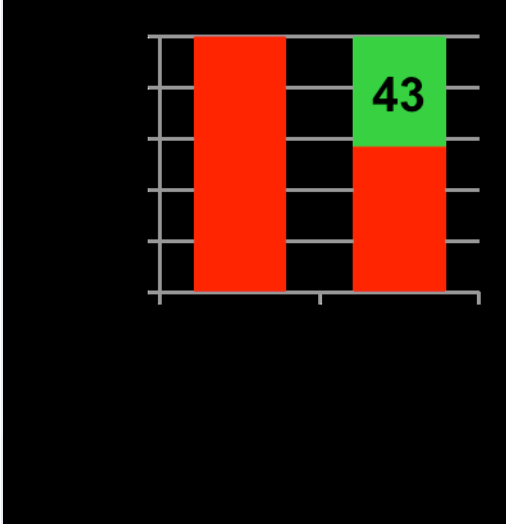
TRATAMIENTO

COLABORADOR EN
EQUIPOS
MULTIDISCIPLINARES

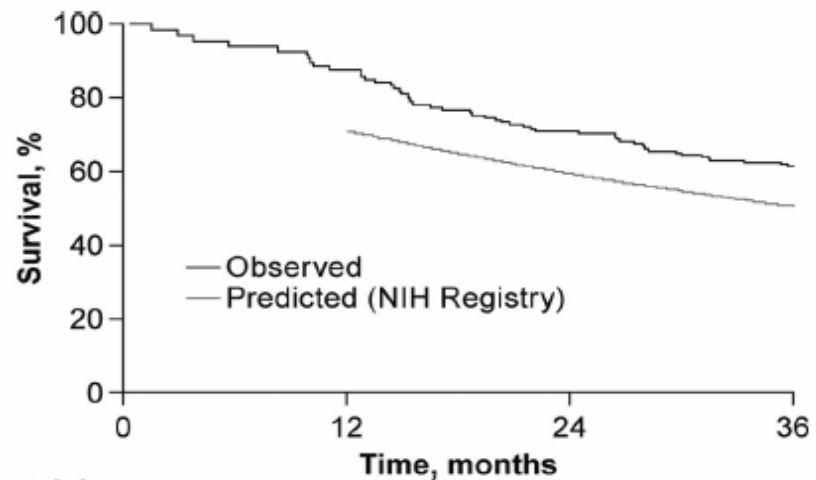
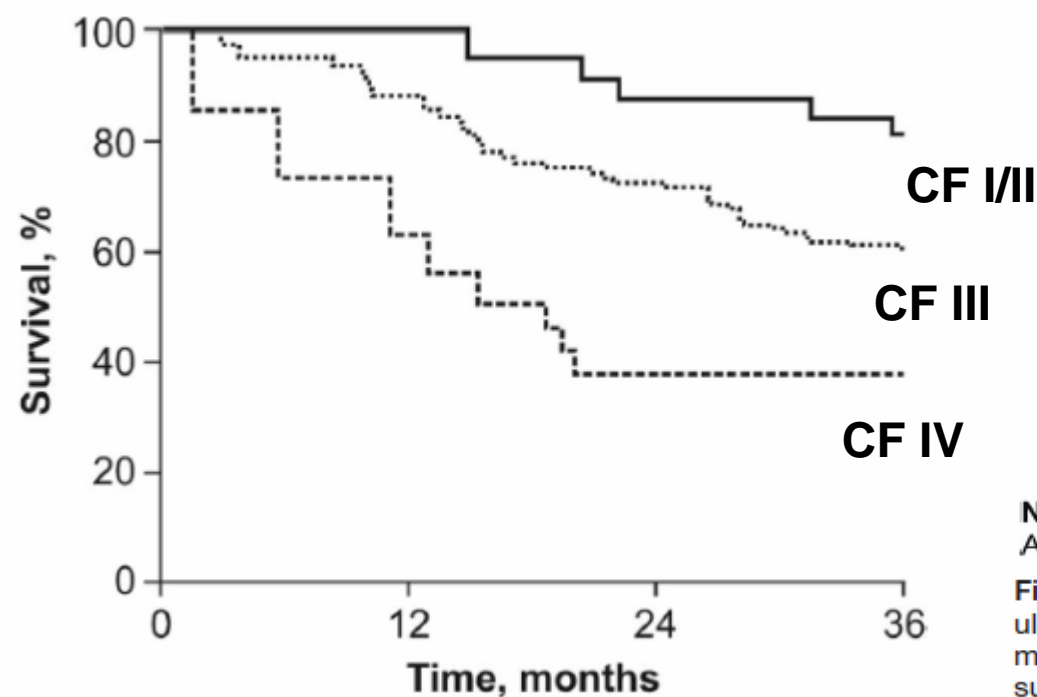
CONSCIENTE DE LA
GRAVEDAD Y
COMPLEJIDAD DEL
SÍNDROME



N=21 EC
 Pacientes: 3120
 1/1990 – 10/2008



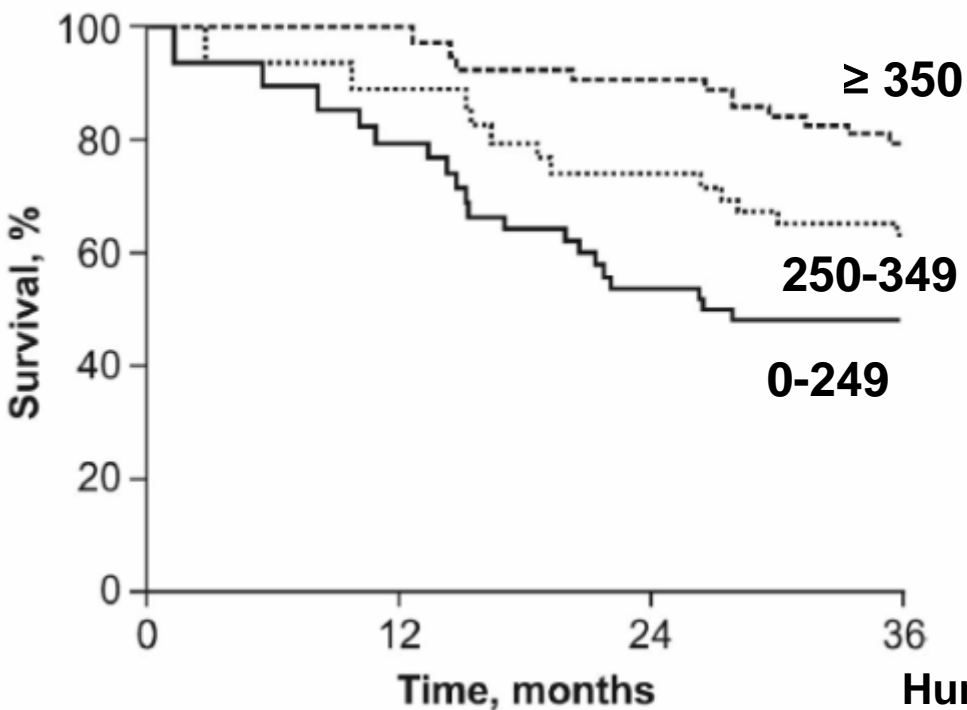
Reducción de mortalidad en un 43%



No. at risk

All patients	56	69	98	113	120	127	133
--------------	----	----	----	-----	-----	-----	-----

Figure 2. Kaplan-Meier survival estimates in the combined population of patients with PAH (black line). When the predictive modeling approach of the NIH registry was used, the estimated survival (gray line) was $\approx 10\%$ lower than what was actually observed.



A pesar de las nuevas terapias el pronóstico apenas se ha modificado

**Mejorar los
síntomas**

**Mejorar la
capacidad
funcional**

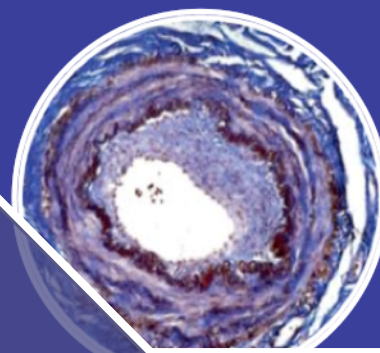
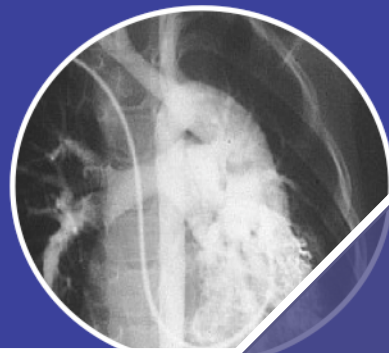
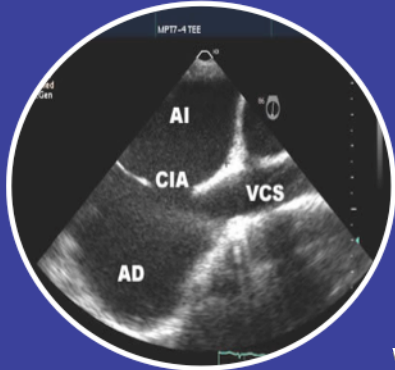
**Mejorar la
supervivencia**

**Objetivos
del
tratamiento**

**Mejorar la
hemodinámica**

**Mejorar la
calidad de vida**

**Prevenir el
deterioro**



MEDIDAS GENERALES

- Actividad física
- Control natalidad
- Viajes
- Apoyo

MEDIDAS DE SOSTEN

- Descoagulación
- Diuréticos
- Oxígeno
- Inotrópicos

ANTAGONISTAS DE Ca

MEDIDAS ESPECÍFICAS

- Prostanoides
- Inhib 5-PDE
- Antag RET
- Terapia experimental

trasplante

INDIVIDUALIZADAS

Medidas generales

ACTIVIDAD

- Debe evitarse la pérdida de masa muscular con ejercicio reglado

EMBARAZO

- Contraindicado en la HAP
- ACO medroxiprogesterona, etonogestrel, Mirena

VIAJES

- Evitar viajes a altitud > 1500-2000 m
- Suplemento de O₂ en clase III/IV

INFECCIONES

- Vacunación de la gripe y del neumococo

CIRUGÍA

- Considerar anestesia epidural
- Posible paso de vía oral a iv o inhalada

Hb

- Evitar anemia
- Evitar poliglobulia (> 65%)

Medidas de soporte

Descoagulantes

- Se recomienda un INR entre: 1,5-2,5 USA y 2-3 UE

Diuréticos

- Beneficio sintomático. A fin de evitar la congestión. Furosemida, espironolactona

Aporte de O₂

- Mantener saturación O₂ > 90% (reposo, ejercicio y sueño)

Inotropos

- Digoxina sobre todo para reducir FV en taquiarritmias auriculares

Antagonistas del calcio



- Durante el **CCD** debe hacerse **prueba** de **reactividad aguda** con **NO**, epoprostenol o adenosina

RESPUESTA POSITIVA

- \downarrow PAPm \geq 10 mmHg
- PAPm \leq 40 mmHg
- GC = \acute{o} \uparrow

\approx 10%

Antagonistas del calcio

VASORREACTIVIDAD (+)

ANTAGONISTAS DEL Ca

- Solo un 50% tendrá repuesta a 1 año

No se recomienda para identificar a respondedores a largo plazo en: **cardiopatía izquierda, portopulmonar, HPTEC, enfermedades pulmonares o HP por mecanismos múltiples**

Antagonistas del calcio

- EL **USO EMPÍRICO** DE ANTAGONISTAS DEL CALCIO ESTÁ TOTALMENTE **DESACONSEJADO**

Terapia específica

Vía prostaciclina



PROSTANOIDES

Epoprostenol

Iloprost

Treprostinil

Vía NO



INHIBIDORES DE LA 5-FDE

Sildenafil

Tadalafilo

Vía endotelina



ANTAGONISTAS RECEP. ET

Bosentan

Ambrisentan

Sitaxentan



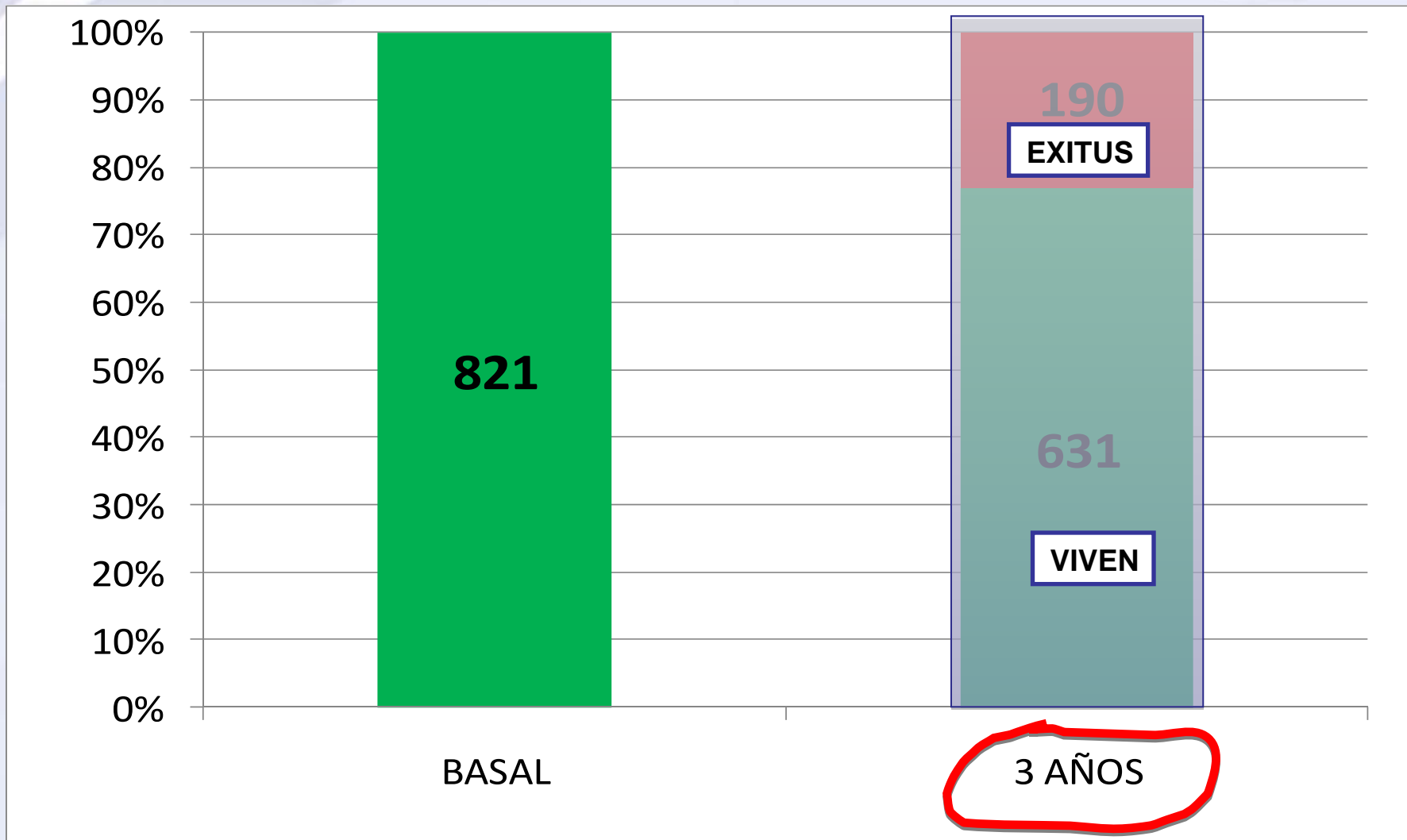
Tratamiento específico

Diseñado a medida

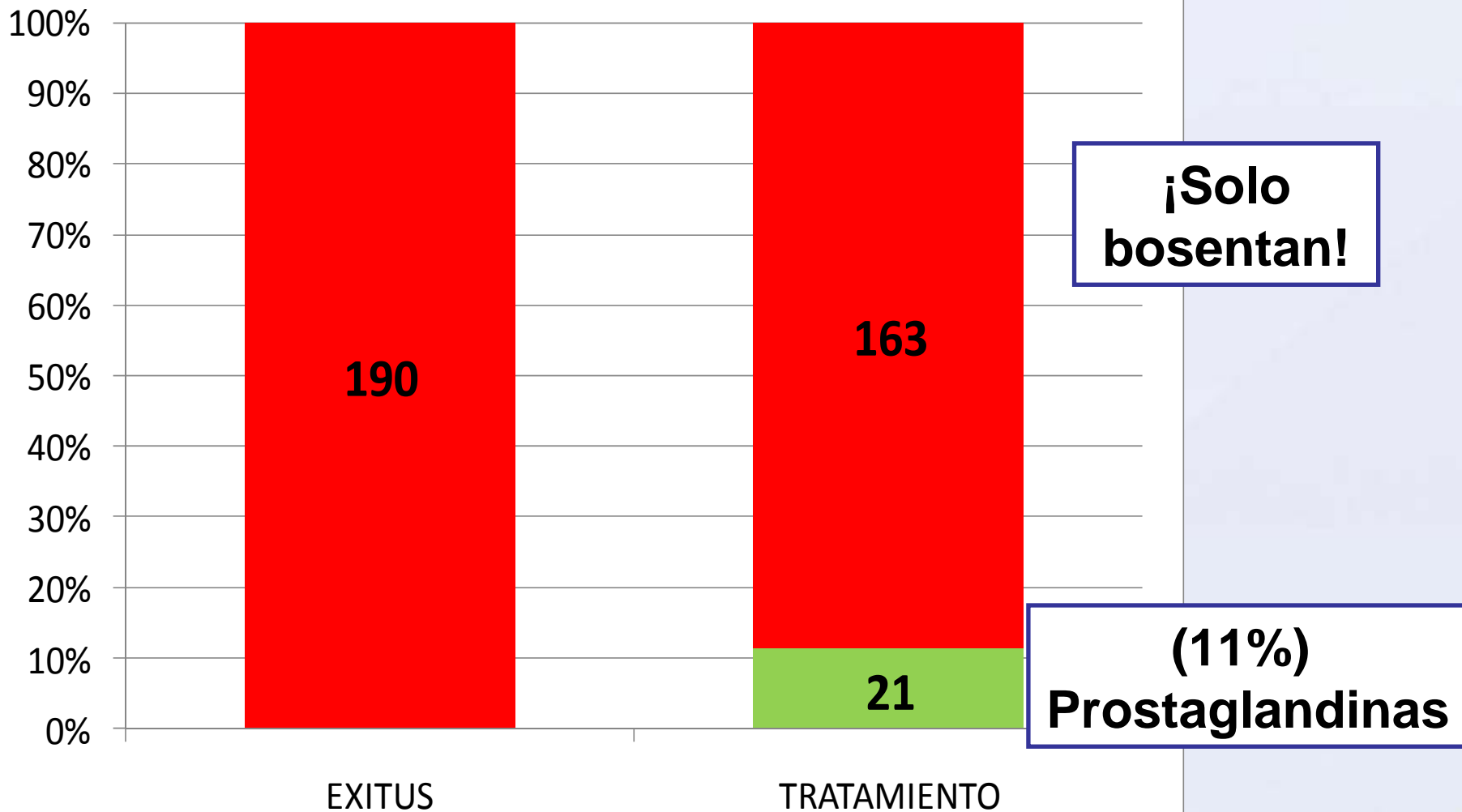
Según las evidencias disponibles

Según la gravedad y pronóstico del paciente

Adaptado a la evolución de la enfermedad

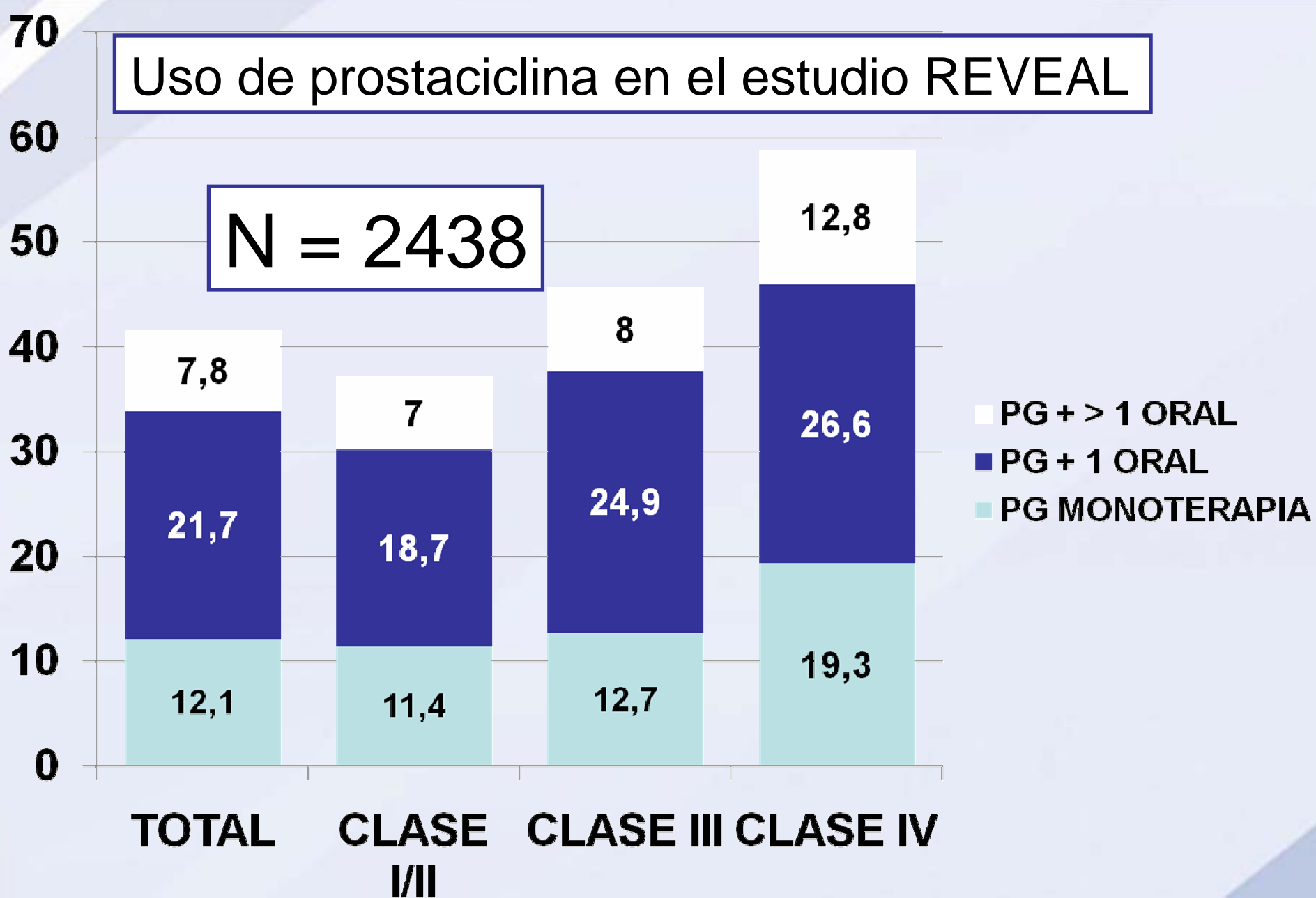


INICIO DE TRATAMIENTO CON BOSENTAN



Uso de prostaciclina en el estudio REVEAL

N = 2438



PRINCIPALES FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON HAP

BUEN PRONÓSTICO	FACTOR DETERMINANTE	MAL PRONÓSTICO
<p>No</p> <p>Lenta</p> <p>No</p> <p>I, II</p> <p>> 500m</p> <p>> 15 mL/min/Kg</p> <p>Normal</p> <p>TAPSE > 2 cm</p> <p>No derrame</p> <p>PAD < 10 mmHg</p> <p>IC > 2,5 L/min/m²</p>	<p>Clínica de IC</p> <p>Progresión</p> <p>Síncope</p> <p>Clase funcional</p> <p>T6MM</p> <p>Consumo pico de O₂</p> <p>BNP/pro-BNP</p> <p>Ecocardiografía</p> <p>Hemodinámicos</p>	<p>Sí</p> <p>Rápida</p> <p>Sí</p> <p>IV</p> <p>< 300m</p> <p>< 10,4 mL/min/Kg</p> <p>Elevado</p> <p>TAPSE < 1,8 cm</p> <p>Derrame</p> <p>PAD > 20 mmHg</p> <p>IC < 2 L/min/m²</p>

**VASORREACTIVIDAD
NEGATIVA**

**MORTALIDA
D 1 AÑO 50%**

BAJO RIESGO

**¿RIESGO
INTERMEDIO?**

ALTO RIESGO

**¿TRATAMIENTO
COMBINADO?**

**TRATAMIENTO ORAL
Antagonistas de la ET
Inhibidores de la 5-PDE**

**TRATAMIENTO i.v.
Epoprostenol
Treprostinil**

¿qué evidencia?

Galiè N, et al. Rev Esp Cardiol. 2009;62:1464.e1-e58

EVIDENCIA/RECOMENDACIÓN	CLASE FUNCIONAL II	CLASE FUNCIONAL III	CLASE FUNCIONAL IV
I-A	Bosentan Sildenafil Ambrisentán	Bosentan Sitaxentan Ambrisentan Sildenafil Epoprostenol i.v. Iloprost inh	Epoprostenol i.v.
I-B	Tadalafilo	Tadalafilo Treprostinil sc o inh	
IIa-C	Sitaxentan	Iloprost iv Treprostinil iv	Bosentan Sitaxentan Ambrisentan Iloprost inh e iv Treprostinil sc, inh, iv Tratamiento combinado inicial
IIb-B		Beraprost	

¿y cómo continuamos?

- Un punto de investigación es encontrar **marcadores** de **deterioro clínico** cuya presencia nos obligaría a intensificar el tratamiento (más allá del T6MM).
- Deberían ser **sencillos** de realizar, **baratos** y de buena **correlación** con el **pronóstico**
- Cada vez más se tienden a utilizar **marcadores compuestos**
- Posiblemente **diferentes** según el tipo de **HP**

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

ESTABLE	CLÍNICA	INESTABLE
NO SIGNOS DE IC	EXAMEN FÍSICO	SIGNOS DE IC
I/II	CLASE FUNCIONAL	IV
> 400 m	T6MM	< 300 m
No disfunción VD	ECOCARDIOGRA- FÍA	Disfunción VD
AD y GC normales	HEMODINÁMICA	AD y GC anormales
Descenso	BNP/Pro-BNP	En ascenso

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

ESTABLE	CURSO CLÍNICO	INESTABLE
3-6 MESES	FRECUENCIA DE EVALUACIÓN	1-3 MESES
CADA VISITA	EVALUACIÓN CLASE FUNCIONAL	CADA VISITA
CADA VISITA	T6MM	CADA VISITA
CADA 12 MESES	ECOCARDIOGRAFÍA	CADA 6-12 MESES
CADA VISITA	BNP/pro-BNP	CADA VISITA
DETERIORO CLÍNICO	CATETERISMO	CADA 6-12 MESES O DETERIORO

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

ESTABLE	CURSO CLÍNICO	INESTABLE
ORAL	TRATAMIENTO	PARENTERAL/ COMBINADO



Un caso clínico

	BASAL	BOSENTAN	BOSENTAN + SILDENAFILO	BOSENTAN + SILDENAFILO + EPOPROSTENOL
Tiempo desde tto (meses)	0	4	9	14
Clase funcional	III	III	III	III
T6MM (metros)	519	525	441	601
Índice de Borg	6	3	4	3
PAD (mmHg)	7	8	8	3
PAPm (mmHg)	55	60	65	47
IC (l.min.m²)	2,01	2,50	2,09	3,35
RVP (din.s.cm-5)	1248	1066	1368	649
BNP (pg/ml)	-	217	360	62
Decisión tratamiento	Bosentan	Se añade sildenafil	Se añade Epoprost	Igual

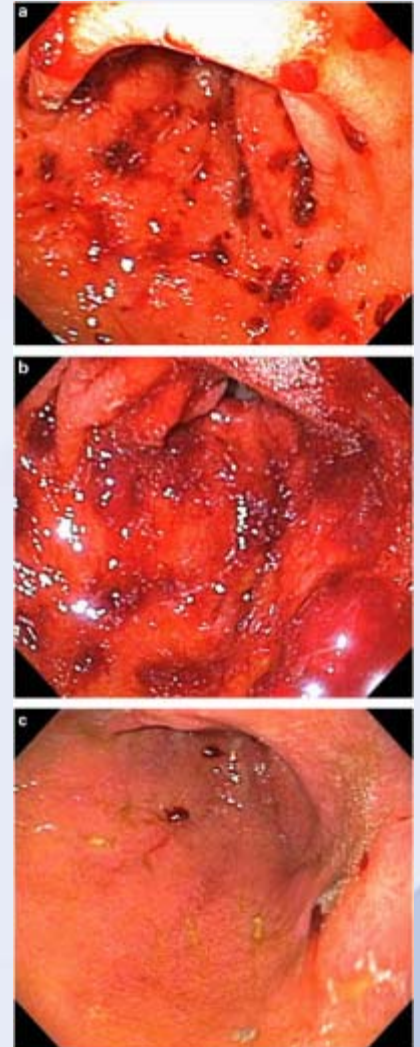
PERFECTAS COMO HARPI
CULTIVAR RIQUEZAS COMO HARPI

Sobre la vasorreactividad

- La presentan $\approx 1\%$ de pacientes con ES
- **Escasa utilidad** en ES
- No olvidar la actuación de los antagonistas del Ca sobre el EEI

Sobre la anticoagulación

- Evidencia débil sobre su utilidad
- Pacientes con más reflujo y ectasia gástrica vascular antral con riesgo de sangrado
- ... valorar



Sobre el T6MM

- Es una medida de la **capacidad de ejercicio** cardiopulmonar **submáxima**
- Se **correlaciona** con el **pronóstico** en pacientes con HPAI
- En pacientes con ES está influido por **factores musculoesqueléticos** y una posible **EPI**

Sobre BNP/pro-BNP

- A igualdad de trastorno hemodinámico el **pro-BNP** se **eleva más** en **ES** frente a HAPI
- Existe **correlación** entre los niveles de **NT-proBNP** y la **mortalidad** en ES
- El ascenso de pro-BNP **no diferencia** entre afectación de **VD** y **VI**

No.	Reference	Drug	Total Number of PAH Patients	IPAH/FPAH Subset	CTD (SSc-PH Subset)	Other Causes of PAH	Difference in Median 6-min Walk Distance (wk 12-18)
1	Barst RJ, et al. N Engl J Med 1996;334(5): 296-302	IV Epoprostenol	81	81	0	0	+158 m ($P < 0.002$)
2	Simonneau G, et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(6):800-4.	SC Treprostinil	469	270	90 (45)	109	+16 m ($P = 0.006$)
3	Tapson VF, et al. Chest 2006;129: 683-8	IV Treprostinil	16	8	6	2	+82 m ($P = 0.001$)
4	Olschewski H, et al. N Engl J Med 2002;347(5): 322-9	Inhaled Iloprost	203	102	35	66	+36.4 m ($P = 0.004$)
5	Channick RN, et al, Lancet 2001;358(9288): 1119-23	Bosentan	32	27	(5)	0	+76 m ($P = 0.021$)
6	Rubin LJ, et al. N Engl J Med 2002;346(12): 896-903.	Bosentan	400	282	(90)	28	+44 m ($P < 0.001$) (week 16)
7	Barst RJ, et al. J Am Coll Cardiol 2006;47:2049-56	Sitaxentan	247	144 (bosentan 34)	74 (bosentan 33)	26 (bosentan 6)	+31.4 m ($P = 0.03$) (week 18)
8	Galie N, et al. J Am Coll Cardiol 2005;46:529-35	Ambrisentan	64	39	19	6	+36.1 m ($P < 0.0001$)
9	Galie N, et al. N Engl J Med 2005;353: 2148-57	Sildenafil	278	175	84 (38)	18	+45 m ($P < 0.001$)
10	Galie N, et al. Circulation 2009; 119:2894-903	Tadalafil	405	247	95	63	+33 m ($P < 0.01$)

No.	Reference	Drug	Total Number of PAH Patients	IPAH/FPAH Subset	CTD (SSc-PH subset)	Other Causes of PAH	Placebo-Adjusted Difference in 6-min Walk Distance (wk 12)
1	Hoepfer MM, et al. Eur Respir J 2003;22:330-4	Nonparenteral prostanoids (inhaled iloprost—9 or oral beraprost—11) + bosentan added	20	20	0	0	+58 m ($P < 0.0001$)
2	Ghofrani HA, et al. J Am Coll Cardiol. 2003; 42(1):158-64	Inhaled iloprost + sildenafil added	14	9	5	0	+90 m ($P = 0.002$)
3	Humbert M, et al. Eur Respir J 2004;24:353-9	Epoprostenol + bosentan added	33	27	6 (5)	0	-6 m ($P = \text{NS}$)
4	McLaughlin VV, et al. Am J Respir Crit Care Med 2006;174: 1257-63	Bosentan + inhaled iloprost added	67	37	30 (Other causes of pulmonary hypertension including CTD)		+26 m ($P = 0.051$)
5	Simonneau G, et al. Ann Intern Med 2008;149: 521-30	Epoprostenol + sildenafil added	267	212	55 (31)	0	+28.8 m ($P < 0.001$) (week 16)
6	Not yet published (data from 'Tyvaso' package insert)	Bosentan (70%) or, sildenafil (30%) + inhaled treprostinil added	235	131	77	27	+20 m ($P < 0.001$)

No.	Reference	Drug	Study Design	All CTD-PH	SSc-PH Subset on Drug	SSc-PH Subset on Placebo (+ Conventional Therapy)	Subgroup Analysis Just on SSc Patients Done?	Difference in Median 6-min Walk Distance (m) in CTD Patients (week 12)
1	Badesch DB, et al. Ann Intern Med 2000; 132(6):425-34	IV Epoprostenol	Randomized, open-label, controlled trial	111	48	49	No	108 ($P < 0.001$)
2	Oudiz RJ, et al. Chest 2004; 126(2):420-7	SC Treprostinil	Two randomized, double-blind, placebo-controlled trials	90	25	20	No	25 ($P = 0.055$)
3	Cozzi F, et al. Eur J Clin Invest 2006;36 (Suppl 3): 49-53.	Bosentan	Prospective, non-controlled (open label) study	13	9	0	No	6-min walk distance increased in 7 patients, remained unchanged in 3, and slightly decreased in 3 patients
4	Denton C, et al. Ann Rheum Dis 2006;65: 1336-40	Bosentan	Subgroup analysis of clinical trials and their open-label extensions	66	37	15	No	22.1 ($P = NS$)
5	Girgis R, et al. Ann Rheum Dis 2007; 66:1467-72	Sitaxsentan	Post-hoc subgroup analysis	42	17	2	No	58 ($P = 0.027$)

Sobre los EC en HP-ES

- Suelen ser EC **compartidos** con **HAPI**
- Suelen ser estudios **compartidos** con **otras conectivopatías**
- La **HP-ES evoluciona peor** que la asociada a LES
- Muchos resultados se **guían** por la mejora en el **T6MM**

Epopros- tenol

- Eficacia demostrada en ensayos no controlados y controlados
- Disminuye la mortalidad
- Peores resultados que en HPAI

Klings ES et al. Arthritis Rheum 1999;42:2638-45.

Badesch DB et al. Ann Intern Med 2000; 132:425-34.

Fagan KA et al. Prog Cardiovasc Dis 2002;45: 225-34.

Trepros- tinil

- Parece eficaz en el tratamiento de la HP-ES.
- La administración subcutánea puede ser problemática en ES

Oudiz RJ et al. Chest 2004; 126:420-7

Iloprost

- Escasa evidencia en ES

Launay D et al. J Rheumatol 2001;28:2252-6

Vía 5-fosfodiesterasa

Sildenafil

- Mejoría hemodinámica y de clase funcional con 20mg/8h
- Buena tolerancia

Galie N et al. N Engl J Med 2005;353:2148-57.
Badesch DB, et al. J Rheumatol 2007;34:2417-22.

Tadalafilo

- A dosis de 40mg/24h mejora calidad de vida, tiempo a deterioro y frecuencia de deterioro clínico

Galie N, et al. Circulation 2009;119:2894-903.

Vía de la endotelina-1

Bosentan

- Eficacia demostrada en HAPI, incluidas fases precoces y en HP-ES
Rubin LJ, et al. N Engl J Med 2002;346:896-903.
Cozzi F, et al. Eur J Clin Invest 2006;36(Suppl 3):49-53.

Ambrisentan

- Apenas evidencia en conectivopatías

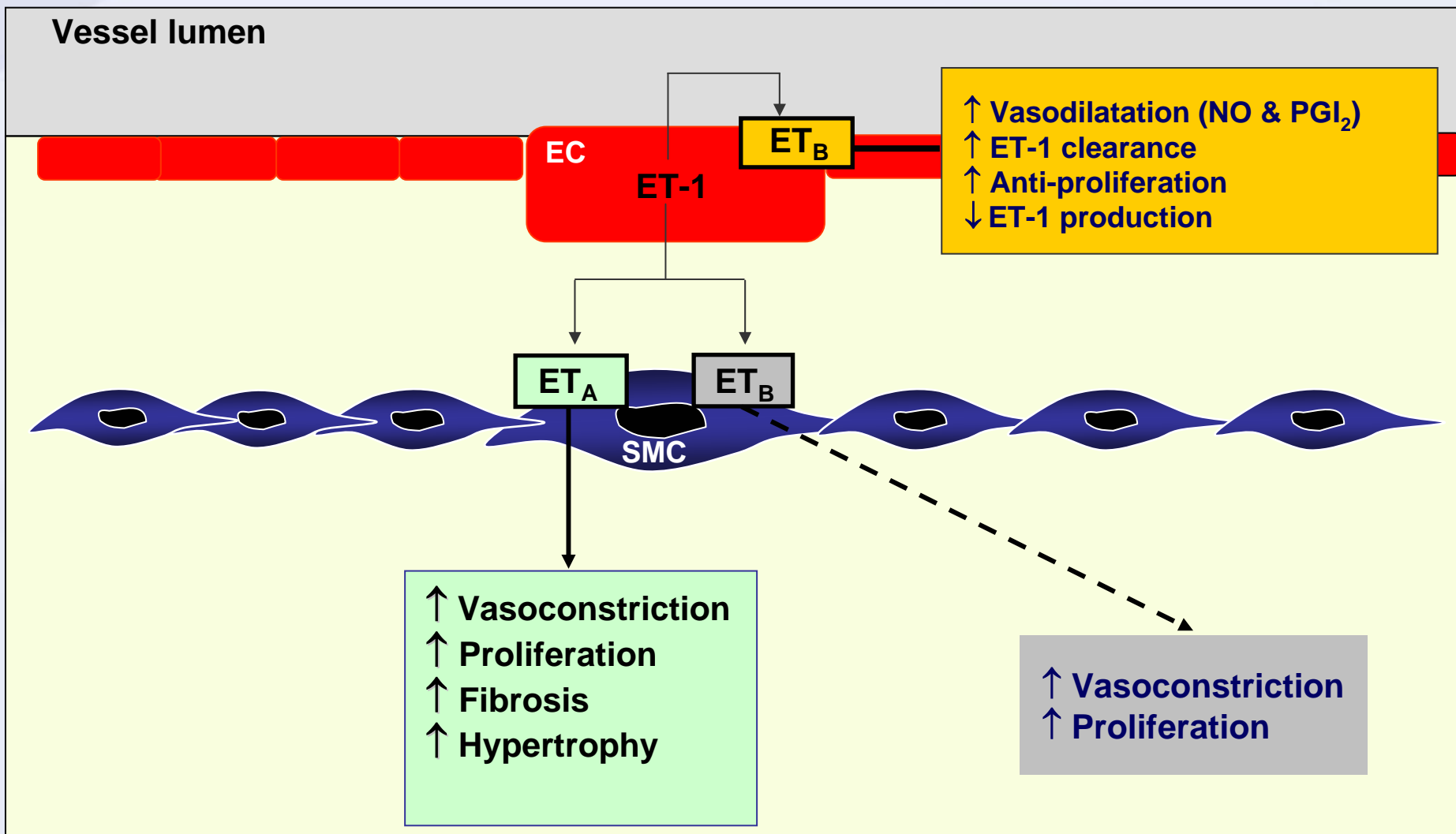
Galie N, et al. J Am Coll Cardiol 2005;46:529-35.

Sitaxentan

- Eficacia demostrada en HAPI y HP-ES

Barst RJ, et al. J Am Coll Cardiol 2006;47:2049-56.

Vía de la endotelina-1



EC = endothelial cell; ET_{A/B} = endothelin A/B receptors; ET-1 = endothelin-1; NO = nitric oxide; PAH = pulmonary arterial hypertension; PGI₂ = prostacyclin; SMC = smooth muscle cell

Davie N, et al. *Eur J Clin Invest* 2009;39 Suppl 2:38–49.

Vía de la endotelina-1

Bosentan

- Bloqueo dual de receptores A y B de la ET-1

Ambrisentan

- Bloqueo selectivo parcial A > B

Sitaxentan

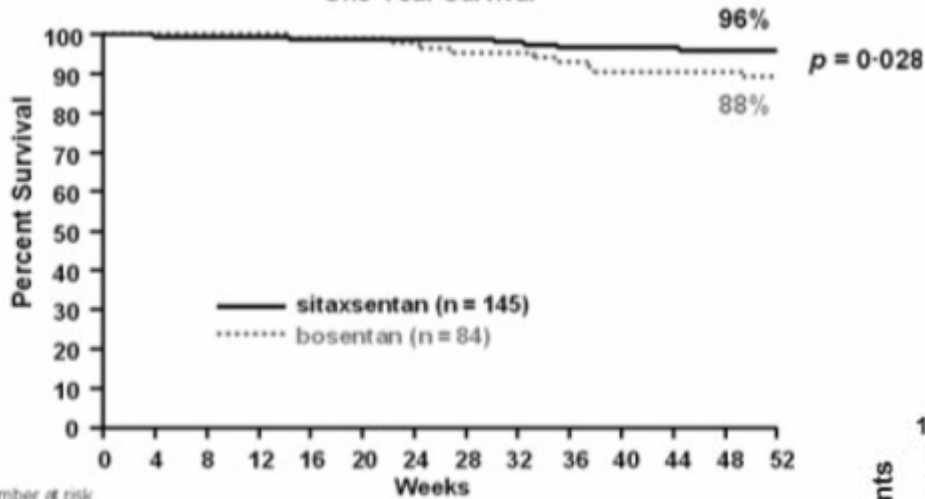
- Bloqueo selectivo de receptores A

¿Importa la selectividad?

- Desde un punto de vista **teórico** implicaría **beneficio** por mantener los mecanismos de **vasodilatación** y **disminuir** los niveles de **ET-1**
- Desde un punto de vista **práctico** hay **dudas**.
- No obstante...

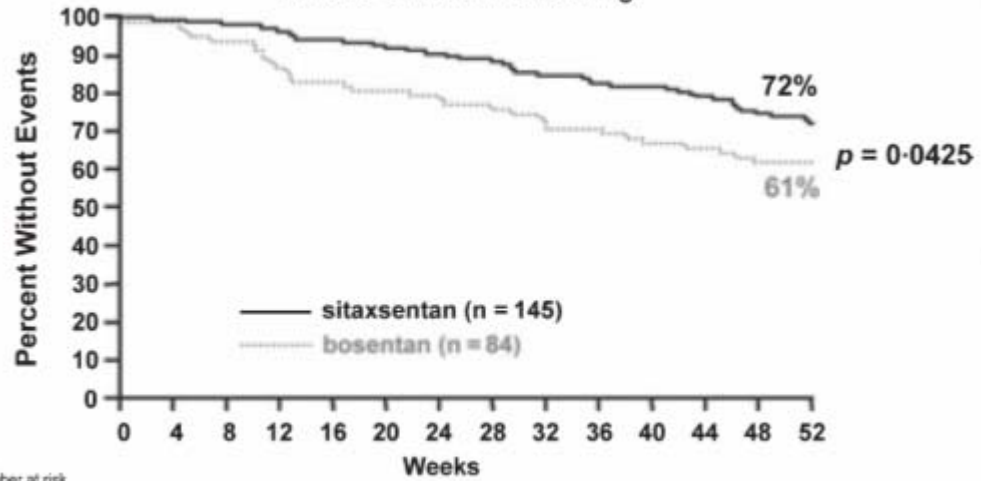
STRIDE 2X (PAH)

One-Year Survival



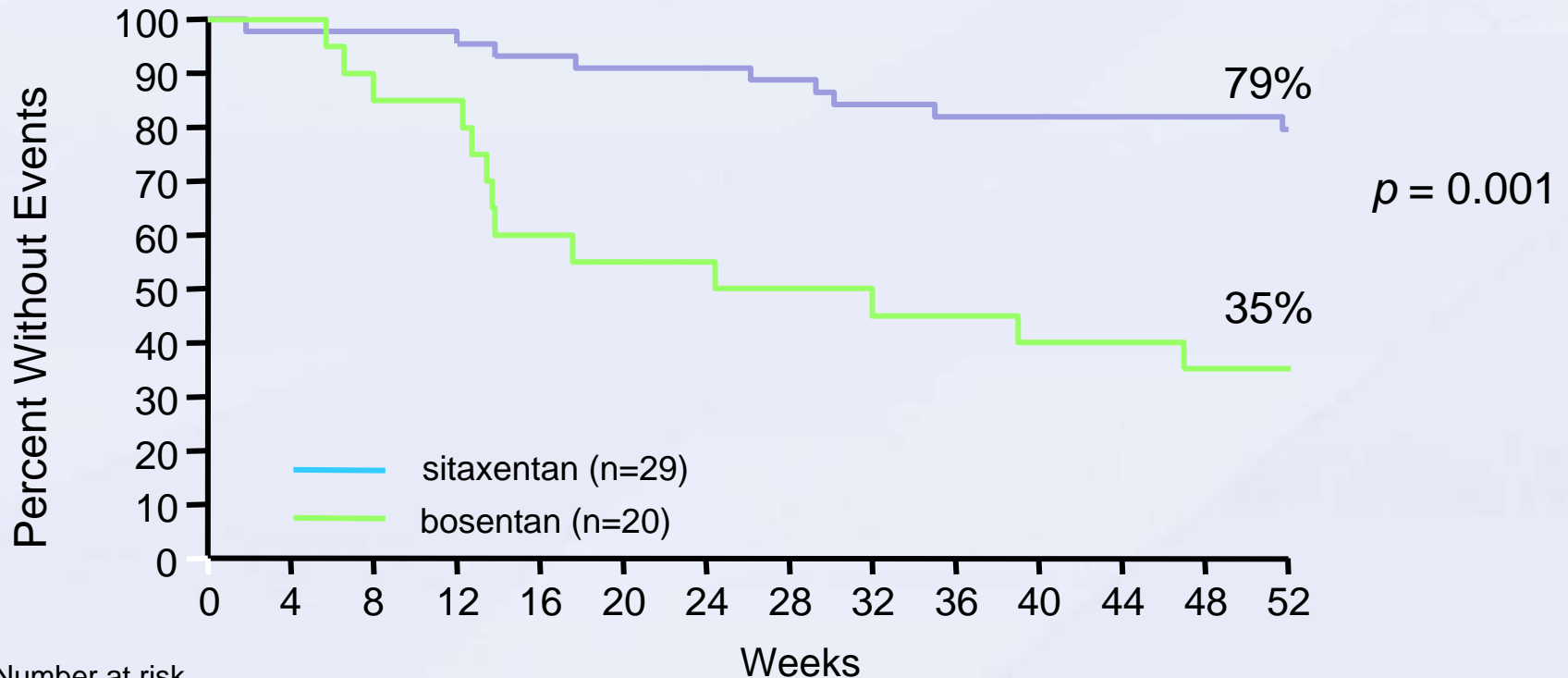
Number at risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
sitaxsentan	145									143					139
bosentan	84										78				74

Time to Clinical Worsening



Number at risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
sitaxsent	145									132					97
bosentan	84										68				44

STRIDE 2X (PAH). Solo ES



Number at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
sitaxentan	29					25					23			22
bosentan	20					11					9			7

*Defined as: On-study death, hospitalization for PAH, addition of any chronic PAH therapy, atrial septostomy, transplantation, or a combined decline in WHO functional class and $\geq 15\%$ reduction in 6MWD from baseline

Terapia combinada

No.	Reference	Drug	Total Number of PAH Patients	IPAH/ FPAH Subset	CTD (SSc-PH subset)	Other Causes of PAH	Placebo-Adjusted Difference in 6-min Walk Distance (wk 12)
1	Hooper MM, et al. Eur Respir J 2003;22:330-4	Nonparenteral prostanoids (inhaled iloprost—9 or oral beraprost—11) + bosentan added	20	20	0	0	+58 m ($P < 0.0001$)
2	Ghofrani HA, et al. J Am Coll Cardiol. 2003; 42(1):158-64	Inhaled iloprost + sildenafil added	14	9	5	0	+90 m ($P = 0.002$)
3	Humbert M, et al. Eur Respir J 2004;24:353-9	Epoprostenol + bosentan added	33	27	6 (5)	0	-6 m ($P = NS$)
4	McLaughlin VV, et al. Am J Respir Crit Care Med 2006;174: 1257-63	Bosentan + inhaled iloprost added	67	37	30 (Other causes of pulmonary hypertension including CTD)		+26 m ($P = 0.051$)
5	Simonneau G, et al. Ann Intern Med 2008;149: 521-30	Epoprostenol + sildenafil added	267	212	55 (31)	0	+28.8 m ($P < 0.001$) (week 16)
6	Not yet published (data from 'Tyvaso' package insert)	Bosentan (70%) or, sildenafil (30%) + inhaled treprostinil added	235	131	77	27	+20 m ($P < 0.001$)

Sobre el trasplante

- En **pacientes** cuidadosamente **seleccionados** (riñón, esófago,...) el trasplante consigue **resultados a 2 años similares** a los de la **HAPI**

Cangas de Onis. Diciembre/08

