

# HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

## El uso de macitentan disminuye la mortalidad y morbilidad de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar

EDWARD CÁCERES MÉNDEZ<sup>(1)</sup>, CLAUDIO VILLAQUIRÁN<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Residente de primer año de Medicina Interna, Candidato MSc. en Epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup>Internista, Neumólogo, MSc. en Hipertensión pulmonar, Candidato a MSc. en Epidemiología Clínica, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Claudio Villaquirán. Correo electrónico: claudiovillaquiran@gmail.com

Recibido: 15-05-2013. Aceptado: 12-07-2013.

### Referencia

Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al; for the SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.

### Pregunta

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) ¿Disminuye la mortalidad y morbilidad la terapia con macitentan?

### Diseño

El estudio SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome) fue un experimento fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, placebo-controlado de tiempo hasta el evento, patrocinado, diseñado y analizado estadísticamente por *Actelion Pharmaceuticals*. El comité de ética de cada institución participante aprobó el protocolo. El monitoreo de seguridad se realizó

sin cegamientos, en intervalos regulares. Todos los autores tenían acceso a la información recolectada, así como a la interpretación y redacción del manuscrito.

### Cegamiento

Pacientes y clínicos evaluadores.

### Periodo de seguimiento

Planeados 36 meses.

### Lugar

25 centros médicos en los Estados Unidos.

### Pacientes

Aquellos con diagnóstico previo de hipertensión arterial pulmonar asociada a alguno de los siguientes: enfermedad del tejido conectivo, hereditaria o idiopática, posterior a reparo de cortocircuito congénito, virus de inmunodeficiencia humana, drogas o toxinas. Se incluyeron pacientes con edades mayores o iguales a 12 años; se realizó confirmación hemodinámica con cateterismo derecho a todos los

participantes, con caminata 6 minutos mayor a 50 m, clase funcional II-III-IV. Se permitió manejo concomitante con inhibidores orales de la fosfodiesterasa tipo 5, prostanoides orales o inhalados, inhibidores de los canales de calcio o L-arginina, sólo si estaban en dosis estable tres meses antes de la aleatorización. Los pacientes con uso intravenoso o subcutáneo de prostanoides fueron excluidos. Los pacientes fueron monitorizados cercanamente, y aquellos con empeoramiento fueron elegidos a recibir 10 mg de macitentan o medicaciones alternas para HAP. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

### Intervención

Se decidió realizar un experimento clínico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar sintomática; se establecieron tres grupos de tratamiento, 1. Placebo, 2. Macitentan 3 mg/día y 3. Macitentan 10 mg/día. Se permitió el uso de medicación oral o inhalada para la HAP diferente a los antagonistas de receptores de endotelina. El desenlace primario fue el tiempo desde el inicio del tratamiento a la ocurrencia del primer evento compuesto denominado progresión de la HAP\*, inicio de prostanoides intravenosos o subcutáneo, septostomía atrial o trasplante pulmonar.

Progresión de la HAP se definió como cualquiera de los siguientes: disminución en la distancia durante la prueba de caminata de 6 minutos del 15% con respecto a la inicial, empeoramiento de los síntomas\* o la necesidad de tratamiento adicional para la HAP.

Empeoramiento de los síntomas se definió como: aparición o empeoramiento de los signos de falla cardíaca derecha, que no responden a terapia diurética oral.

Los desenlaces secundarios comprendieron: desenlace compuesto de muerte u hospitalización asociada a HAP, cambios en la distancia durante la caminata de 6 minutos, porcentaje de pacientes que mejoran la clase funcional al mes seis y muerte de cualquier causa.

### Resultados

De un total de 742 pacientes aleatorizados, 250 en el grupo placebo, 250 en el grupo macitentan 3 mg/día, 242 en el grupo macitentan 10 mg/día, el evento compuesto se presentó en el 46,4%, 38% y

31,4% en cada grupo respectivamente. A través del modelo de análisis de sobrevida con elaboración de curvas de Kaplan-Meier y log rank test se identificó un HR de no presentar el desenlace de 0,70 [IC 97,5% (0,52-0,96)] para macitentan 3 mg vs. placebo y de 0,55 [IC 97,5 (0,52-0,96)] de no presentarlo para macitentan 10 mg vs. placebo. No se realizaron comparaciones cabeza a cabeza entre macitentan 3-10 mg. No se reportaron análisis estadísticos en cada uno de los posibles desenlaces, sino solo de manera compuesta, en donde el desenlace primario más frecuente fue progresión de la HAP. El efecto del macitentan se observó en la misma magnitud con o sin terapias adicionales de base. Los eventos adversos más frecuentes para macitentan fueron cefalea, nasofaringitis y anemia. En cuanto al análisis de mortalidad, dado que se presentaron 287 desenlaces en un periodo de tratamiento con mediana de 115 semanas, se decidió realizar el estimativo del NNT para cada una de las combinaciones, siendo este de 12 para la comparación placebo vs. 3 mg, 6 para placebo vs. 10 mg y 14 entre 3 mg vs. 10 mg de macitentan.

### Conclusión

El uso de macitentan oral tanto la as dosis de 3 mg como de 10 mg/día ha demostrado disminuir la progresión de la HAP y la mortalidad en un seguimiento a 36 meses comparado con placebo. No es posible determinar las diferencias entre la dosis de 3 mg y 10 mg dado que el presente estudio no las realizó.

### Comentario

El estudio es novedoso en el tema de HAP dado que todos los anteriores utilizaban la caminata de 6 minutos como desenlace primario, con tiempos de seguimiento tan solo hasta las doce semanas. El presente estudio procura cumplir con los objetivos de incluir desenlaces de mortalidad y morbilidad en todo nuevo medicamento que desee probar su eficacia en HAP. Desde el punto de vista metodológico, cumple con la asignación aleatoria y el cegamiento del grupo de tratamiento, con seguimiento estrecho hasta la aparición de los desenlaces definidos

## Cálculos para control vs. macitentan 3 mg.

	Desenlace	No desenlace	Total
<b>Intervención</b>	95	155	250
Control	116	134	250
			<b>500</b>

			IC 95%	
	Riesgo en el control	46,40	40,2	52,6
	Riesgo en la intervención	38,00	32,0	44,0
	Riesgo relativo (RR)	0,82	0,67	1,01
	RR indirecto (OR)	0,71	0,50	1,01
	Reducción relativa del riesgo (RRR)	18,1	-0,7	33,4
	Reducción absoluta del riesgo (RAR)	8,4	-0,2	17,0
	Número necesario a tratar (NNT)	12	6	441

## Cálculo de placebo vs. 10 mg.

	Desenlace	No desenlace	Total
<b>Intervención</b>	75	167	242
Control	116	134	250
			<b>492</b>

			IC 95%	
	Riesgo en el control	46,40	40,2	52,6
	Riesgo en la intervención	30,99	25,2	36,8
	Riesgo relativo (RR)	0,67	0,53	0,84
	RR indirecto (OR)	0,52	0,36	0,75
	Reducción relativa del riesgo (RRR)	33,2	15,9	47,0
	Reducción absoluta del riesgo (RAR)	15,4	6,9	23,9
	Número necesario a tratar (NNT)	6	4	14

## Cálculo del riesgo teniendo en cuenta macitentan 3 mg vs. 10 mg.

	Desenlace	No desenlace	Total
<b>Intervención</b>	75	167	242
Control	95	155	250
			<b>492</b>

			IC 95%	
	Riesgo en el control	38,00	32,0	44,0
	Riesgo en la intervención	30,99	25,2	36,8
	Riesgo relativo (RR)	0,82	0,64	1,04
	RR indirecto (OR)	0,73	0,50	1,06
	Reducción relativa del riesgo (RRR)	18,4	-4,3	36,2
	Reducción absoluta del riesgo (RAR)	7,0	-1,4	15,4
	Número necesario a tratar (NNT)	14	7	-73

previamente. Los resultados muestran con claridad que los tres grupos progresan durante el tiempo, incluso con terapia farmacológica de base, lo cual confirma el comportamiento degenerativo y progresivo de la enfermedad. El grupo de intervención tanto de 3 mg como de 10 mg de macitentan presentó en cada punto del seguimiento un porcentaje menor de pacientes con el desenlace primario (progresión de la HAP), así como el secundario (mortalidad y hospitalización asociada a HAP). El medicamento parece

ser seguro y bien tolerado, sin diferencias entre los tres grupos respecto a la elevación de transaminasas tradicionalmente asociada a los antagonistas de endotelina, pero sí mantuvo la disminución en los niveles de hemoglobina y nasofaringitis reportados con los medicamentos de su clase.

### **Conflictos de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.