



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA  
N° 047 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BOSENTAN EN PACIENTES CON  
HIPERTENSION PULMONAR ASOCIADA A INSUFICIENCIA CARDIACA  
AVANZADA, CANDIDATOS A TRASPLANTE CARDIACO**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

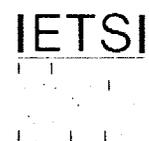
**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-  
IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Julio, 2016*



## EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
2. Patricia Pimentel Álvarez, Médica Oncóloga, Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Roman Morillo - Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
4. Jorge Osada Lij – Consultor Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD
5. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
6. Cesar León-Silva Lizárraga – Médico Cardiólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.



## CONFLICTO DE INTERÉS



Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y Seguridad de Bosentan en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardiaca avanzada, candidatos a trasplante cardiaco. Dictamen preliminar de evaluación de Tecnología Sanitaria n° 047–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACCF	American College of Cardiology Foundation (Fundación del Colegio Americano de Cardiología)
AHA	American Heart Association (Asociación Americana del Corazón)
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ERA	Endothelin Receptor Antagonist (Antagonista de receptores de endotelina)
ERS	European Respiratory Society (Sociedad Respiratoria Europea)
ESC	European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología)
FDA	Food and Drug Administration
ISHLT	International Society for Heart Lung Transplantation (Sociedad Internacional para el Trasplante Cardíaco y Pulmonar)
LVAD	Left Ventricular Assist Device (Aparato de asistencia ventricular izquierda)
NYHA	New York Heart Association (Asociación del Corazón de Nueva York)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAP	Pulmonary Arterial Pressure (Presión Arterial Pulmonar)
PVR	Pulmonary Vascular Resistance (Resistencia Vascular Pulmonar)
SPAP	Systolic Pulmonary Artery Pressure (Presión arterial pulmonar sistólica)
TPG	Transpulmonary Pressure Gradient (Gradiente de Presión Transpulmonar)
WU	Wood units (Unidades Wood. Una unidad Wood equivale a 80 dyn*s*cm <sup>5</sup> )



# CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
	A. ANTECEDENTES.....	7
	B. ASPECTOS GENERALES.....	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....	9
III.	METODOLOGÍA.....	11
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
	C. CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD.....	11
IV.	RESULTADOS.....	12
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	13
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	13
	i. GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	13
	ii. ESTUDIOS PRIMARIOS.....	15
V.	DISCUSIÓN.....	18
VI.	CONCLUSIONES.....	21
VII.	RECOMENDACIONES.....	22
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de Bosentan en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardiaca avanzada, candidatos a trasplante cardiaco. Esta evaluación es específica para insuficiencia cardiaca avanzada clase NYHA III a IV que no son reactivos al test vasodilatador por cateterización cardiaca derecha.
- La hipertensión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar elevada (PVR, por sus siglas en inglés) secundaria a la insuficiencia cardiaca sistólica son factores de riesgo de muerte causada por falla ventricular derecha luego de un trasplante cardiaco.
- Bosentan es un antagonista de receptores de endotelina aprobado por la FDA para su uso en pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria (clasificación I OMS), en la cual Bosentan reduce la resistencia vascular pulmonar y presión arterial pulmonar media a través de la reducción de niveles plasmáticos de endotelina.
- La población de interés de la presente evaluación de tecnología sanitaria comprende una condición en la cual, el origen del aumento de la presión es la falla cardíaca (clasificación II OMS) siendo el mecanismo fisiopatológico distinto al de la hipertensión arterial pulmonar primaria.
- Existen pocos estudios que evalúen la pregunta PICO del presente dictamen, la mayoría de los cuales tienen un nivel de evidencia bajo por diversas limitaciones metodológicas. El estudio con mayor nivel de evidencia encontrado indica que el Bosentan no es diferente a placebo para reducir la hipertensión arterial pulmonar asociada a insuficiencia cardiaca avanzada, incluso se encontró que aumenta el riesgo de eventos adversos.
- En la actualidad no existe un consenso en la literatura universal para el manejo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a insuficiencia cardiaca, sin embargo, para esta condición de salud el tratamiento debe estar dirigido a tratar principalmente la falla cardíaca, lo que en consecuencia debe conducir a una mejora de la hipertensión arterial pulmonar a través de la disminución de las presiones intracardiacas, así como la disminución de las presiones pulmonares.
- Por lo tanto, no existe una justificación fisiopatológica ni se dispone de evidencia sólida que permita concluir que Bosentan es efectivo y seguro para el



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de Bosentan para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada asociada a hipertensión pulmonar, no reactivos a test vasodilatador, y candidatos a trasplante cardiaco.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de Bosentan en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardiaca avanzada, candidatos a trasplante cardiaco. Esta evaluación es específica para pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada clase NYHA III a IV que no son reactivos al test vasodilatador por cateterización cardiaca derecha. Se realiza esta evaluación a solicitud del médico cardiólogo Dr. Oscar Guerrero Pérez del Instituto Nacional Cardiovascular-INCOR.

Así, el Comité Farmacológico del Instituto Nacional Cardiovascular-INCOR, siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, la solicitud de uso fuera del petitorio del medicamento según la siguiente pregunta PICO:



<b>P</b>	Pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada CF III-IV NYHA en valoración de ingreso a la lista de espera de trasplante cardiaco Hipertensión pulmonar y enfermedad vascular pulmonar no vasoreactiva a test vasodilatador Uso de Sildenafil vía oral por más de 6 meses
<b>I</b>	Bosentan 125 mg BID vía oral + terapia médica estándar para insuficiencia cardiaca (Incluido Sildenafil 50 mg TID por hipertensión pulmonar)
<b>C</b>	Terapia médica estándar para insuficiencia cardiaca (Incluido Sildenafil 50 mg TID por hipertensión pulmonar)
<b>O</b>	Reducción de la resistencia vascular pulmonar a menos de 3 WU Reducción de la gradiente transpulmonar a menos de 12 mmHg

Luego de reuniones técnicas con los médicos especialistas en cardiología incluidos en la autoría de este documento, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Así la versión final de la pregunta PICO con la que se realizó la presente evaluación es:

<b>P</b>	Pacientes con hipertensión pulmonar (grupo II OMS) asociada a insuficiencia cardiaca avanzada clase NYHA III a IV, no reactivos al test vasodilatador por cateterización cardiaca derecha, que requieren trasplante cardiaco
----------	--

I	Bosentan
C	Terapia médica estándar para insuficiencia cardiaca
O	Reducción de la resistencia vascular pulmonar a menos de 3 WU Reducción de la gradiente transpulmonar a menos de 12 mmHg Eventos adversos

## B. ASPECTOS GENERALES

Datos de la Sociedad Internacional para el Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT, por sus siglas en inglés) indican que aproximadamente 20% de las muertes tempranas después de un trasplante cardíaco son atribuibles a falla ventricular derecha (1). Asimismo, el aumento de la resistencia vascular pulmonar (PVR, por sus siglas en inglés) está asociada con falla cardíaca derecha y mortalidad después de un trasplante cardíaco (1,2).

La sobrevida de pacientes con PVR superior a 3 WU (unidades Wood) es significativamente menor a la sobrevida en pacientes con valores inferiores a 3 WU (3). Así también, otros indicadores relacionados a hipertensión pulmonar marcada afectan de forma negativa a la sobrevida de estos pacientes. Por este motivo, para la ISHLT, el trasplante cardíaco está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar marcada, evidenciada por valores de presión arterial pulmonar media (PAP, por sus siglas en inglés), PVR y/o gradiente de presión transpulmonar (TPG, por sus siglas en inglés) superiores a 60 mmHg, 400 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup> (5 WU) y 16 a 20 mmHg respectivamente (4).

Debido a lo mencionado previamente es recomendado que adultos candidatos a trasplantes cardíacos sean evaluados mediante cateterización cardíaca derecha de forma periódica para evaluar la presencia de hipertensión pulmonar. En el caso de resultados positivos al examen por cateterización, se debe evaluar la posible respuesta de dicha hipertensión a medicamentos realizándose un test vasodilatador que permite determinar el manejo del paciente (4).

En el caso de un test vasodilatador no reactivo se debe implementar un tratamiento médico que permita disminuir la presión arterial pulmonar, sin embargo éste no se encuentra estandarizado, pudiendo usarse múltiples medicamentos de acuerdo a la experiencia de los médicos tratantes. En la falla del tratamiento médico se debe considerar el implante de aparatos de asistencia ventricular izquierda (LVADs, por sus siglas en inglés).

riesgo importante de mortalidad por complicaciones (5) y tampoco se ha encontrado una terapia médica que logre de forma óptima cumplir con esta meta (6).

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

El rol de la endotelina en la enfermedad cardiovascular ha sido intensivamente estudiado. La activación del sistema de endotelina es considerada parte de la respuesta neurohormonal en la insuficiencia cardiaca congestiva. La endotelina es producida por las células vasculares endoteliales y tiene efectos vasoconstrictores potentes. Los niveles elevados de endotelina inducen remodelación cardiaca adversa y causan el deterioro progresivo de la insuficiencia cardiaca congestiva influenciando las condiciones de carga del corazón y reduciendo el flujo coronario. Asimismo, tiene efectos tóxicos directos sobre el miocardio (7).

La endotelina-1 (ET-1) es una neurohormona cuyos efectos están mediados por su unión a receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub> en el endotelio y musculo vascular liso. La concentración plasmática de ET-1 se encuentra elevada en pacientes con falla cardiaca crónica, y esta inversamente relacionada con la fracción de eyección ventricular izquierda y el índice cardiaco (8). Aparentemente, ésta es un mediador clave en la patogénesis de la hipertensión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca (9).

Bosentan (Tracleer®, Actelion Pharmaceuticals) es un antagonista de receptores de endotelina (ERA, por sus siglas en inglés) aprobado por la FDA para su uso en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (OMS clase I)<sup>1</sup>, con síntomas de clasificación OMS clase II a IV para mejorar su respuesta a ejercicio y disminuir la progresión de la enfermedad. Este medicamento es específico y competitivo para los receptores de endotelina de tipo ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>, teniendo una mayor afinidad para el primer tipo de receptor. El bloqueo de la interacción ET-1 a sus respectivos receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub> a través de Bosentan, reduce la resistencia pulmonar vascular y a su vez el riesgo de falla cardiaca derecha y mortalidad después de un trasplante cardiaco (10).

<sup>1</sup> Clasificación funcional de Hipertensión Pulmonar (OMS) – Clase I: Hipertensión pulmonar sin resultante limitación en la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea o fatiga, dolor torácico o presíncope. Clase II: Hipertensión pulmonar que resulta en limitación leve en la actividad física. Se encuentran confortables al reposo. La actividad física ordinaria causa disnea o fatiga, dolor torácico o presíncope. Clase III: Hipertensión pulmonar que resulta en limitación marcada en la actividad física. Se encuentran confortables al reposo. La actividad física leve causa disnea o fatiga, dolor torácico o presíncope. Clase IV: Hipertensión pulmonar incapaces de realizar cualquier actividad física sin presentar síntomas y que pueden manifiestan signos de insuficiencia cardiaca derecha. La disnea y/o fatiga puede estar presente incluso al reposo. Los síntomas aumentan por casi cualquier actividad física. Traducido de: McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. 2006 Sep 26;114(13):1417–31.

Bosentan se encuentra aprobado en el petitorio de EsSalud para su uso en pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria según clasificación clínica<sup>2</sup> grupo II, III, IV con fracaso a Sildenafil, lo cual es diferente a nuestra población PICO de interés en la que la hipertensión arterial pulmonar es secundaria o asociada a insuficiencia cardíaca. Es de interés mencionar que en Estados Unidos el Bosentan solo se encuentra disponible a través de un programa de distribución especial restringido debido a sus riesgos asociados de injuria hepática y defectos del nacimiento. Solo prescriptores y farmacias registradas pueden prescribir y distribuir dicho medicamento, asimismo el mismo solo puede ser dispensado a pacientes registrados en el programa que cumplen con una serie de criterios de selección renovados anualmente (10).

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo Bosentan Monohidrato, como se detalla a continuación (11):

Registro Sanitario	Marca	Composición por Vial	Forma Farmacéutica	Precio Mínimo por unidad <sup>3</sup>
E21092	Usenta 125 mg	Bosentan Monohidrato	Comprimido recubierto	S/. 196,67

El tratamiento se inicia con 62,5 mg dos veces al día por un mes y posteriormente se eleva a 125mg dos veces al día por un periodo de 4 a 12 meses. De acuerdo a esto, el costo del tratamiento, por cada persona, podría variar entre los S/.41,300.70 (Tratamiento por 4 meses) y S/.135,702.30 (Tratamiento por 12 meses).

<sup>2</sup> Clasificación clínica de Hipertensión Pulmonar (18) – Grupo I: Hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés). Grupo II: Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardiaca derecha. Grupo III: Hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia. Grupo IV: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones arteriales pulmonares. Grupo V: Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales y/o desconocidos. Traducido de: Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009 Jun;54 (1):S43–54.

<sup>3</sup> Fuente: Observatorio de precios Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Consulta realizada el 17 de Julio del 2016.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto al uso de Bosentan en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardíaca avanzada y candidatos a trasplante cardíaco. Esta evaluación es específica para insuficiencia cardíaca avanzada clase NYHA III a IV que no son reactivos al test vasodilatador por cateterización cardíaca derecha.

Se realizó una búsqueda de estudios en humanos que mostraron evidencia científica en relación a los puntos desarrollados en la pregunta PICO. Se dio preferencia a estudios de tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y ensayos clínicos aleatorizados; así como a guías de práctica clínica de grupos o instituciones relevantes al tema analizado. La bibliografía usada se recabó de artículos seleccionados, así como la información disponible por entes reguladores y normativos como la Food and Drug Administration (Administración de Drogas y Alimentos, o FDA por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos y, a nivel nacional, la DIGEMID.

Se consideraron estudios que evaluaron el uso de Bosentan en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada e hipertensión pulmonar como preparación previa a trasplante cardíaco. Debido a la antigüedad de la presentación al mercado del producto a evaluar, se consideró incluir para la búsqueda estudios originales publicados desde el año 2000 hasta la actualidad. Se incluyeron estudios en inglés o español de las siguientes bases de datos o fuentes de información: MEDLINE, Web of Science (ISI Web Of Knowledge), ScienceDirect, biblioteca Cochrane, la plataforma de registro internacional de ensayos clínicos de la OMS (<http://apps.who.int/trialsearch/>) y el Registro de ensayos clínicos del NIH (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>).

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

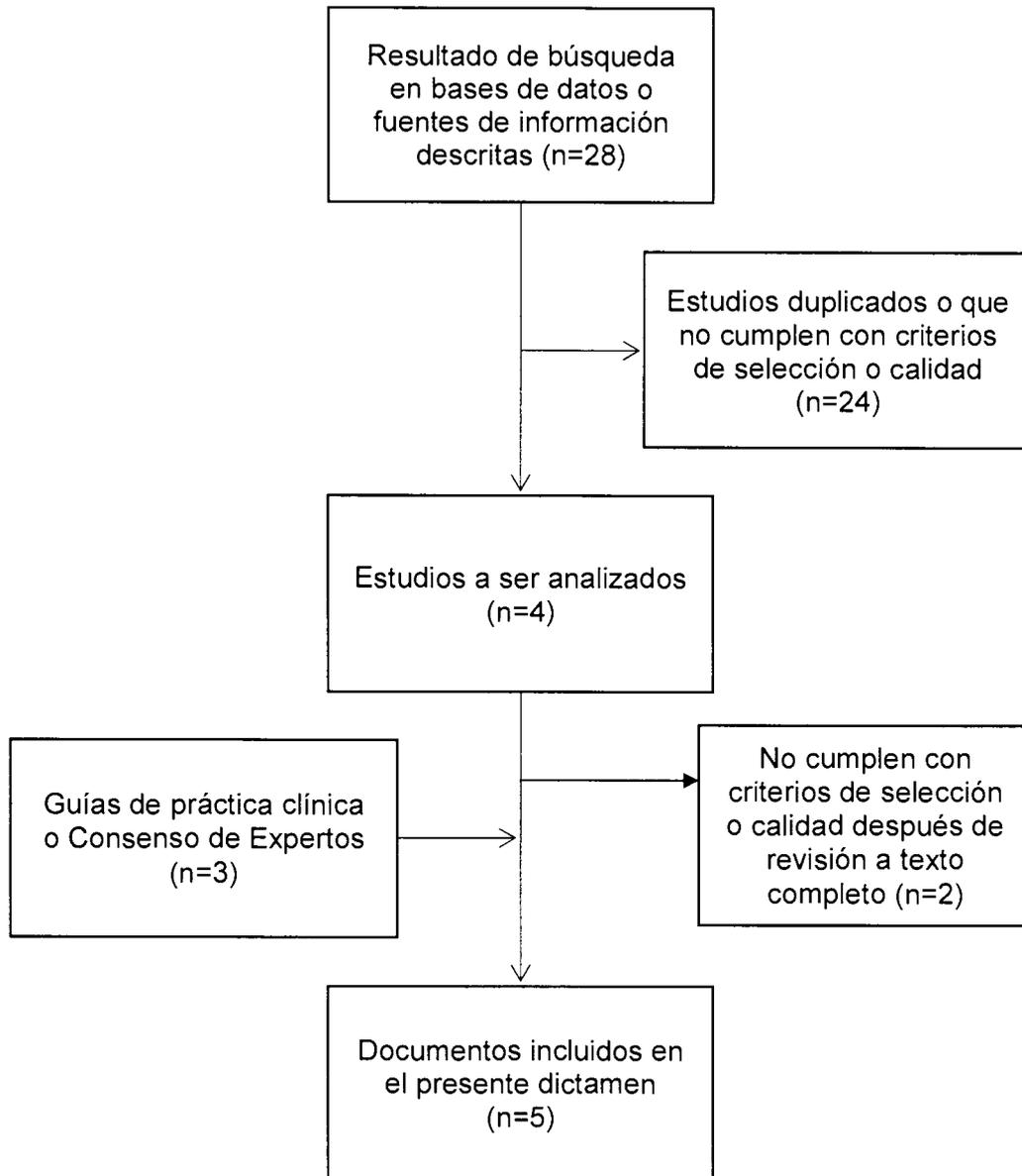
Para la búsqueda de información en las bases de datos y diversas fuentes de información se consideraron los siguientes términos generales: Heart failure, pulmonary hypertension, heart transplantation y Bosentan.

#### C. CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD

Se seleccionaron estudios de tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y estudios primarios; así como guías de práctica clínica de grupos o instituciones relevantes al tema analizado.

#### IV. RESULTADOS

##### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda y revisión de la evidencia científica actual para la evaluación de la eficacia y seguridad de Bosentan en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardíaca avanzada y candidatos a trasplante cardíaco. Se presenta la información encontrada de acuerdo al tipo de evidencia revisada:

**Guías de Práctica Clínica:** Se revisaron las recomendaciones generales de las guías de la Sociedad Internacional para el Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT, por sus siglas en inglés) y de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Respiratoria Europea (ESC/ERS, por sus siglas en inglés). Asimismo, se presenta el consenso de expertos para hipertensión pulmonar de la Fundación del Colegio Americano de Cardiología/ Asociación Americana del Corazón (ACCF/AHA, por sus siglas en inglés)

**Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS):** No se encontraron ETS que respondan a la pregunta PICO de interés

**Revisiones Sistemáticas (RS) o Meta-análisis:** No se encontraron RS o meta-análisis que respondan a la pregunta PICO de interés

**Estudios Primarios:** Se incluyeron 2 estudios primarios publicados por Perez-Villa (2012) (12) y Kaluski (2008) (13), los cuales evaluaron el uso de Bosentan en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada e hipertensión pulmonar. Adicionalmente a estos documentos se encontraron 2 artículos (Padeletti, 2013 (14) y Hefke, 2010 (15)) que no se incluyeron en el presente dictamen por problemas importantes en sus metodologías o debido a que la población no correspondía a la pregunta PICO del presente documento.

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

**La Sociedad Internacional para el Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT) – “The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update”, 2016 (4)**

En su guía para criterios de trasplante cardíaco se indica la importancia del diagnóstico por cateterización cardíaca derecha periódica para la evaluación de hipertensión pulmonar en candidatos a trasplante cardíaco. Se menciona que los siguientes valores son contraindicaciones relativas si se encuentran presentes luego de un test “agresivo” con uno o más vasodilatadores o inotrópicos: PVR >5 WU (400 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>), TPG >15 e

índice de resistencia vascular pulmonar  $>6$  WU ( $480 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ). En el caso de una prueba no reactiva, se recomienda iniciar tratamiento médico, no detallado específicamente en la guía, y posteriormente el uso de adyuvantes mecánicos como el balón intra-aórtico o aparatos de asistencia ventricular izquierda. En caso de no respuesta a los adyuvantes mecánicos, se considera que la hipertensión pulmonar es irreversible (Nivel de evidencia C: Consenso de opinión de expertos-). La guía está basada en un consenso de expertos y el documento no detalla la metodología de obtención de su información, por lo que sus recomendaciones deben ser interpretadas con precaución en la práctica clínica diaria, ya que se desconocen las fuentes precisas de información y la validez externa de esta evidencia.

**La Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Respiratoria Europea (ESC/ERS) – “2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension”, 2015 (6)**

En su guía para el diagnóstico y tratamiento de hipertensión pulmonar indican que se debe diferenciar el tratamiento para la hipertensión arterial pulmonar del tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardiaca izquierda, por lo que no recomiendan el uso de terapias aprobadas para el primero en el segundo caso (Nivel de evidencia C: Consenso de opinión de expertos). En relación a los tratamientos para este problema, se discuten diversas posibilidades pero no se hacen recomendaciones específicas debido a la falta de evidencia disponible al momento de la elaboración de la Guía.

La guía está basada en la información obtenida de una búsqueda sistemática de la literatura, lo que hace que sus afirmaciones tengan un mayor peso que la recomendación de expertos de las sociedades americanas, sin embargo debido a la falta de recomendaciones específicas no es posible tomarla en cuenta.

**La Fundación del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón – “ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association”, 2009 (16)**

En su consenso de expertos para el manejo de hipertensión pulmonar, los autores discuten la posibilidad del uso de los ERA, específicamente el Bosentan, en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica e hipertensión pulmonar pero indican que su beneficio no se puede determinar por falta de estudios grandes que puedan determinar su seguridad y beneficios en estos pacientes. La guía está basada en un consenso de expertos y el documento no detalla la metodología de obtención de su información, por lo que sus recomendaciones deben ser interpretadas con precaución en la práctica

clínica diaria, ya que se desconocen las fuentes precisas de información y la validez externa de esta evidencia.

## ii. ESTUDIOS PRIMARIOS

**Perez-Villa et al.,1997** (12) Es un ensayo clínico no aleatorizado de etiqueta abierta. Dicho estudio tuvo como objetivo evaluar si la terapia con Bosentan, en pacientes considerados candidatos de alto riesgo para trasplante cardiaco debido al aumento de la PVR, es más efectiva y segura, y si está asociada a un mejor resultado después del trasplante.

Se invitaron a 35 pacientes candidatos para trasplante cardiaco con un PVR  $>2,5$  WU, después de infusión con nitroprusiato, por prueba de cateterización cardiaca derecha. No se detalla la clase (NYHA) de insuficiencia cardiaca de los pacientes del estudio. 24 pacientes fueron incluidos en el grupo de Bosentan y 11 que rechazaron el medicamento, pero aceptaron realizarse evaluaciones de seguimiento, fueron considerados como grupo control. Dos (8,33%) de los participantes se retiraron del estudio a la primera semana de tratamiento por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, los investigadores no consideraron a estos individuos para el análisis. Asimismo, se indica que el grupo de pacientes que utilizó Bosentan presentó valores clínicamente más elevados elevados de presión arterial pulmonar diastólica y creatinina sérica en comparación al grupo sin tratamiento con Bosentan.

Los pacientes estudiados recibieron 62,5 mg de Bosentan 2 veces diarias por 4 semanas, seguido de 125 mg 2 veces diarias por 12 meses. Se realizaron cateterizaciones cardiacas derechas de seguimiento a los 4 meses (En el grupo de Bosentan y el control) y a los 12 meses (Solo en el grupo de Bosentan).

A los 4 meses de seguimiento se observó que el grupo de Bosentan presentó una disminución significativa de los valores de TPG (De  $22\pm7$  a  $16\pm8$  mmHg,  $p= 0,003$ ) y PVR (De  $5,6\pm2$  a  $3,4\pm2$  WU,  $p=0,0001$ ). En el grupo control no se observaron cambios significativos en dichos valores. De los 22 participantes, 9 continuaron el tratamiento por 12 meses, no detallándose el motivo de la falta de continuación de los restantes. De los participantes que continuaron 12 meses de tratamiento se observó también una disminución significativa de los valores de TPG (De  $21\pm5$  a  $10\pm8$  mmHg,  $p= 0,006$ ) y PVR (De  $6,2\pm2$  a  $2,1\pm1$  WU,  $p=0,003$ ). No se observaron cambios significativos en la presión arterial pulmonar sistólica (SPAP, por sus siglas en inglés) en ninguno de los grupos o momentos de evaluación.

El estudio indica que el Bosentan fue bien tolerado. Seis pacientes (27%) presentaron edema en miembros inferiores y aumento de peso en la primera semana después de iniciar Bosentan que respondieron a diuréticos. Se presentaron 2 hospitalizaciones

(9%) por insuficiencia cardiaca en el grupo de Bosentan y 2 (18%) en el grupo control. No se observaron anomalías bioquímicas significativas.

Limitaciones del presente estudio fueron la falta de aleatorización, lo que hace que los grupos puedan tener características diferentes que afecten los resultados del estudio, la falta de cegamiento y una descripción deficiente de los pacientes candidatos a trasplante. Asimismo, los resultados del estudio se encuentran afectados por haber sido realizados en un solo centro y con una población relativamente reducida y heterogénea, lo que afecta los intervalos de confianza de los resultados.

Otro punto no discutido por el estudio se encuentra en el cambio de los valores de TPG y PVR entre los periodos de evaluación, si bien existe una disminución significativa de dichos valores no es claro cuantas personas llegan a obtener resultados menores a los puntos de corte establecidos para los mismos. Esto es más evidente en el caso del TPG en el que después de 4 meses, el promedio de dicho valor supera el punto de corte de contraindicación para trasplante (15 mmHg).

Los resultados del presente estudio indican que el Bosentan podría tener un efecto sobre la disminución de los valores de TPG y PVR. Sin embargo, las características del estudio no permiten confirmar dicha afirmación. Asimismo, el cambio observado en los valores de TPG y PVR, a pesar de ser significativo, no asegura que los participantes puedan disminuir suficientemente dichos valores como para poder cumplir con los requisitos de trasplante.

**Kaluski et al., 2008** (13). Es un ensayo aleatorizado multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. Dicho estudio tuvo como objetivo evaluar si un aumento gradual de la dosis de Bosentan resultaría en beneficios hemodinámicos y clínicos sostenidos (reducción de la SPAP e índice cardiaco mejorado medido por ecocardiografía) y minimizar los eventos adversos relacionados a la droga (aumento de peso, anemia, edema en miembros inferiores y empeoramiento de la insuficiencia cardiaca).

Se enrolaron 94 participantes adultos, de 5 centros, con insuficiencia cardiaca avanzada debido a cardiomiopatía dilatada o isquémica (NYHA clase IIIb-IV), fracción de eyección ventricular izquierda <35%, SPAP  $\geq$ 40mmHg y presión arterial sistólica en supino  $\geq$ 100, quienes fueron hospitalizados por empeoramiento de insuficiencia cardiaca dentro de 6 meses antes de la aleatorización. Se asignaron aleatoriamente a 60 individuos al grupo de Bosentan y 34 al grupo de placebo.

Los pacientes en el grupo de Bosentan recibieron el medicamento en dosis de 16, 32, 62,5 y 125 mg vía oral dos veces al día en intervalos de 4 semanas cada dosis. Todos los pacientes recibieron terapia para la insuficiencia cardiaca que incluía por lo menos un diurético, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de receptores de angiotensina-II (ARA-II). Se recomendó fuertemente el

y nitratos. Se realizaron visitas de seguimiento cada 2 semanas, realizándose ecocardiografías Doppler cada 4 semanas. Dichas ecocardiografías fueron interpretadas por 2 médicos de forma ciega e independiente.

Al final del seguimiento se observó una reducción de SPAP de  $51,8 \pm 10,3$  mmHg a  $46,6 \pm 13,3$  mmHg en el grupo de Bosentan. El índice cardiaco se mantuvo sin cambios en el brazo de Bosentan ( $1,97 \pm 0,43$  l/m/m<sup>2</sup> a  $1,97 \pm 0,48$  l/m/m<sup>2</sup>), no se evidenció un efecto significativo del tratamiento en comparación con el placebo ( $p=0,87$  y  $0,19$ , para SPAP e índice cardiaco respectivamente). Al evaluar las mediciones eco-exploratorias, tampoco se evidenció un efecto significativo del tratamiento en comparación con el placebo (Valores p entre  $0,14$  y  $0,99$  para todas las comparaciones entre Bosentan y placebo).

Los efectos adversos ocurrieron más frecuentemente en el brazo de Bosentan (20,3 vs 7,1%). Ocurrieron 2 muertes en dicho brazo, aunque los investigadores los consideraron no relacionadas al medicamento de estudio. 14 pacientes discontinuaron la medicación por efectos adversos: 12 (20,3%) del grupo de Bosentan y 2 (7,1%) del grupo placebo. El empeoramiento de la insuficiencia cardiaca también se halló con más frecuencia en este grupo (28,8% vs 21,4%). El uso de diuréticos fue similar en ambos brazos, pero la media y dosis total fue superior en el brazo de Bosentan. En el brazo de Bosentan, el aumento de peso, reducción de hemoglobina y hematocrito, así como el edema de miembros inferiores se presentaron con mayor frecuencia después de 2 a 4 semanas de terapia durante la dosis de 8 mg.

Si bien el estudio no presenta una evaluación directa de la hipertensión pulmonar por medio de cateterismo diagnóstico cardiaco izquierdo, los resultados del estudio son aplicables a los pacientes de interés. Asimismo, la metodología aplicada y reporte de su información es superior a otros estudios con objetivos similares.



## V. DISCUSIÓN

La presente evaluación recaba la evidencia publicada hasta el momento de la revisión (Julio 2016) con respecto a la eficacia y seguridad de Bosentan en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardiaca avanzada (clase NYHA III a IV) que no son reactivos al test vasodilatador por cateterización cardiaca derecha, y que son candidatos a trasplante cardiaco.

Se encontraron dos estudios primarios que evalúan a los pacientes de interés. En el estudio de Perez-Villa et al., 1997 se indica que el Bosentan sería útil para la disminución de la hipertensión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca candidatos a trasplante. Cabe mencionar que su calidad es baja ya que cuenta con sesgos importantes que dificultan la extrapolación de los resultados fuera del grupo de personas analizado directamente en el estudio y no confirman con evidencia contundente la utilidad de Bosentan. Asimismo, no se establece si la disminución de la hipertensión pulmonar es suficientemente importante como para lograr valores adecuados para el trasplante cardiaco.



En el segundo estudio presentado (Kaluski et al), no se evidencia una diferencia significativa entre el brazo de Bosentan y el de placebo. La metodología aplicada en este estudio es más sólida que la del estudio de Perez-Villa, estando mejor diseñado y aplicado ya que detalla adecuadamente la aleatorización del tratamiento, el cegamiento, la inclusión de múltiples centros, así como la identificación clara de los participantes, su selección y seguimiento. Aunque no realiza una evaluación de la hipertensión por medio de cateterismo como el primero, sus resultados son una evidencia sólida de la falta de utilidad del Bosentan en el contexto analizado.



Se encontraron asimismo, dos estudios que no fueron considerados para la evaluación debido a su baja calidad metodológica pero que ameritan mencionar; el primer estudio (Padeletti, 2013), es un ensayo de un solo brazo el cual analizó a 11 pacientes. Si bien este estudio incluye a pacientes que cumplen con las de la población de interés para el presente dictamen, éste no cuenta con un grupo de comparación, es pequeño y tiene un tiempo de evaluación heterogénea para todos los participantes. Asimismo, el segundo estudio (Hefke, 2012) fue un estudio observacional de 82 pacientes atendidos en una institución, lo que hace que no se pueda asegurar el haber aplicado un protocolo estandarizado para todos los pacientes entre otros problemas relacionados a un estudio retrospectivo. Si bien los resultados de ambos estudios son favorables al uso de Bosentan, estos no se incluyen debido a que sus limitaciones metodológicas dejan la posibilidad de que los resultados tengan un alto riesgo de sesgo además de reducir su capacidad de extrapolación para otras poblaciones diferentes a las analizadas en cada estudio.

Respecto a la seguridad del Bosentan es importante mencionar que en los estudios descritos anteriormente la frecuencia de efectos adversos es mayor en el grupo de Bosentan que en los grupos de comparación. Estos resultados se confirman con ensayos clínicos en los cuales se evaluó la seguridad del Bosentan en otros contextos y que fueron cerrados de forma temprana por la asociación de dichos efectos adversos con el medicamento (17), como el daño hepático, la teratogénesis, disminución de la hemoglobina, entre otros. Por dicho motivo, la venta y manejo del Bosentan es fuertemente regulada en los países en que se comercializan (10).

Con respecto a las guías de práctica clínica revisadas, no se detalla un manejo específico de los pacientes discutidos en el presente Dictamen. Se menciona en algunas de estas la posible utilidad del Bosentan en los pacientes con insuficiencia cardiaca asociada a hipertensión pulmonar, pero concuerdan en la falta de evidencia para sustentar esta sugerencia. Asimismo, se indica que se debe diferenciar el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar de los pacientes con hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardiaca izquierda (correspondiente a nuestra pregunta PICO), por lo que la evidencia relacionada al primer caso no es aplicable al segundo. Así, no se encontró evidencia disponible en relación a la pregunta PICO de interés en revisiones sistemáticas, meta-análisis, ni en evaluaciones de tecnologías sanitarias o ensayos clínicos en proceso pertinentes a la evaluación del presente dictamen.

Finalmente, es importante recalcar que Bosentan está indicado para la población de pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria (clasificación OMS clase I), en la cual Bosentan reduce la resistencia vascular pulmonar y presión arterial pulmonar media. Para esta indicación, el Petitorio Farmacológico de Essalud tiene disponible el Bosentan. Se ha postulado que Bosentan es beneficioso para esta hipertensión arterial primaria ya que el origen del aumento de la presión en esta condición es a través del incremento de niveles plasmáticos de endotelina generando aumento de la resistencia vascular pulmonar, hipertrofia de la arteria pulmonar, y por consiguiente incremento de la presión en la propia arteria pulmonar (hipertensión precapilar). Así, el tratamiento para esta población incluye calcio-antagonistas en el caso de test de vasoreactividad positiva, o inhibidores de la PDE5, antagonistas de receptores e inhibidores de endotelina (incluyendo Bosentan) y prostaciclina para los casos de vasoreactividad negativa. Esta fisiopatología es diferente a lo que ocurre en la hipertensión arterial pulmonar asociada a insuficiencia cardiaca avanzada, por lo que Bosentan no sería la línea de tratamiento al no haber sustrato fisiopatológico para que Bosentan tenga efecto cuando la causa de hipertensión arterial pulmonar es la falla cardiaca.

Específicamente, la población de interés de la presente evaluación, presenta una hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardiaca avanzada (hipertensión poscapilar), condición en la cual, el origen del aumento de la presión es la falla cardiaca (clasificación OMS clase II) siendo el mecanismo fisiopatológico distinto al de la hipertensión pulmonar primaria. A pesar que en este caso también existe un

aumento de la endotelina, este no es el único mecanismo relacionado a la hipertensión pulmonar.

Por lo tanto, el tratamiento de hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardíaca avanzada debe estar dirigido a tratar la falla cardíaca, lo cual debe conducir a una disminución de las presiones intracardiacas así como la disminución de las presiones pulmonares. Así, en la actualidad no se ha encontrado una justificación fisiopatológica ni se dispone de evidencia sólida que permita concluir que Bosentan es efectivo y seguro para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca asociada a hipertensión pulmonar no reactivos al test vasodilatador, candidatos a trasplante cardíaco. Esto se confirma con los resultados de Kaluski et al., 2008 en los que no se evidencia un beneficio neto de Bosentan sobre placebo para lograr cambios en desenlaces clínicos clave de la presente evaluación de tecnología sanitaria, evidenciándose incluso un incremento del riesgo de efectos adversos.



## VI. CONCLUSIONES

- La población de interés de la presente evaluación de tecnología sanitaria comprende los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardíaca avanzada (hipertensión poscapilar), condición en la cual, el origen del aumento de la presión es la falla cardíaca (clasificación II OMS) siendo el mecanismo fisiopatológico distinto al de la hipertensión pulmonar primaria.
- Bosentan se encuentra incluido en el incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, más únicamente para su uso en hipertensión arterial pulmonar primaria en pacientes que no responden a Sildenafil.
- Existen pocos estudios que evalúan el uso de bosentan en las condiciones especificadas en la pregunta PICO del presente dictamen. La mayoría de los pocos estudios encontrados tienen un nivel de evidencia bajo por diversas limitaciones metodológicas. El estudio con mayor nivel de evidencia encontrado indica que el Bosentan no es diferente a placebo, lo que indica que no es efectivo para el caso planteado por la pregunta PICO del presente examen.
- En la actualidad no existe un consenso en la literatura universal para el manejo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a insuficiencia cardíaca, sin embargo, para esta condición de salud el tratamiento debe estar dirigido a tratar principalmente la falla cardíaca, lo que en consecuencia debe conducir a una mejora de la hipertensión arterial pulmonar a través de la disminución de las presiones intracardiacas así como la disminución de las presiones pulmonares.
- Además, no existe una justificación fisiopatológica ni se dispone de evidencia sólida que permita concluir que Bosentan es efectivo y seguro para el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardíaca, no reactivos al test vasodilatador, candidatos a trasplante cardíaco.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de Bosentan para el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardíaca avanzada, no reactivos a test vasodilatador y candidatos a trasplante cardíaco.



## VII. RECOMENDACIONES

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a insuficiencia cardiaca avanzada pueden beneficiarse con el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, lo que subsecuentemente llevaría a un alivio o mejora de la hipertensión arterial pulmonar como consecuencia directa de la mejor función cardiaca.

Para ello, el Petitorio Farmacológico de Essalud cuenta con una gama de medicamentos disponibles.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report—2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(10):1052–64.
2. Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, Blackstone EH, White-Williams C, Bourge RC. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J Heart Transplant*. 1987;7(5):331–6.
3. Lindelöw B, Andersson B, Waagstein F, Bergh C-H. High and low pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates; A 5-year follow-up after heart transplantation shows continuous reduction in resistance and no difference in complication rate. *Eur Heart J*. 1999;20(2):148–56.
4. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transpl*. 2016;35(1):1–23.
5. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(12):1495–504.
6. 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. *Eur Heart J*. 2015;ehv317.
7. Nambi P, Clozel M, Feuerstein G. Endothelin and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2001;6(4):335–40.
8. Pacher R, Stanek B, Hülsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(3):633–41.
9. Cowburn PJ, Cleland JGF. Endothelin antagonists for chronic heart failure: do they have a role? *Eur Heart J*. 2001;22(19):1772–84.
10. U.S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: Tracleer (Bosentan) NDA #21-290 [Internet]. [cited 2016 Jul 13]. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2001/21-290\\_Tracleer.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21-290_Tracleer.cfm)

11. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Usenta [Internet]. [cited 2016 Jul 13]. Available from: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/FichaProducto.aspx?idp=11145&ide=0083735>
12. Perez-Villa F, Farrero M, Cardona M, Castel MA, Tatjer I, Penela D, et al. Bosentan in heart transplantation candidates with severe pulmonary hypertension: efficacy, safety and outcome after transplantation. *Clin Transplant*. 2013;27(1):25–31.
13. Kaluski E, Cotter G, Leitman M, Milo-Cotter O, Krakover R, Kobrin I, et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension—a multi-center randomized study. *Cardiology*. 2007;109(4):273–80.
14. Padeletti M, Caputo M, Zacà V, Tsioulpas C, Bernazzali S, Mondillo S, et al. Effect of bosentan on pulmonary hypertension secondary to systolic heart failure. *Pharmacology*. 2013;92(5-6):281–5.
15. Hefke T, Zittermann A, Fuchs U, Schulte-Eistrup S, Gummert JF, Schulz U. Bosentan effects on hemodynamics and clinical outcome in heart failure patients with pulmonary hypertension awaiting cardiac transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60(01):026–34.
16. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1573–619.
17. Mylona P, Cleland JGF, On behalf of the Cardio.net Editorial Team. Update of REACH-1 and MERIT-HF clinical trials in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 1999 Jun;1(2):197–200.
18. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun;54(1):S43–54.
19. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2006 Sep 26;114(13):1417–31.

