

MONOGRAFÍAS

Volumen 6, Número 1, Enero 2018

Experiencia y beneficio del macitentan en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar poscirugía asociada a cardiopatías congénitas

Joaquín Rueda Soriano

MONOGRAFÍAS

© Copyright 2017 Sociedad Española de Cardiología

Edita la Sociedad Española de Cardiología
Edición y Administración: Elsevier España, S.L.
Avda. Josep Tarradellas 20-30, 08029 Barcelona
Tel. 932 000 711

Zurbano, 76, planta 4.ª, 28010 Madrid
Tel. 914 021 212

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ELSEVIER ESPAÑA, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Monografías con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Elsevier ni la Sociedad Española de Cardiología tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional.
Sección Ciencias de la Salud

Impreso en España.

Depósito legal: B. 23053-2013

ISSN: 2340-7352

Papel ecológico libre de cloro.
Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid-free paper.

Volumen 6, Número 1, Enero 2018

Experiencia y beneficio del macitentan en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar poscirugía asociada a cardiopatías congénitas

Joaquín Rueda Soriano

Sumario

Comentarios al subanálisis hemodinámico del estudio SERAPHIN 1

Joaquín Rueda Soriano

Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

**Clasificación de la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías
congénitas del adulto y experiencia con macitentan en el tratamiento
de los pacientes con hipertensión pulmonar poscirugía 4**

Joaquín Rueda Soriano

Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

Esta monografía ha sido patrocinada por Actelion.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Comentarios al subanálisis hemodinámico del estudio SERAPHIN

Joaquín Rueda Soriano*

Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

■ Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad grave en la que se produce una elevación progresiva de las resistencias vasculares pulmonares que generan una sobrecarga del ventrículo derecho, que conduce a insuficiencia cardiaca y muerte precoz.

El tratamiento de los pacientes con HAP ha evolucionado considerablemente en los últimos años. La estrategia terapéutica se resume en una evaluación inicial de la gravedad de la enfermedad, una selección de los fármacos basada en tratar con unos objetivos preestablecidos y una valoración de la respuesta a ese tratamiento. La valoración inicial se realiza de forma global, ya que no existe ninguna variable única que proporcione suficiente información diagnóstica y pronóstica. En las guías de 2015¹, se realizó una clasificación de los pacientes en 3 grupos según el riesgo que asigna la probabilidad de mortalidad a 1 año. Se clasificaban en riesgo bajo (< 5%), intermedio (5-10%) y alto (> 10%). El objetivo principal establecido es mantener al paciente en el grupo de bajo riesgo, y se considera subóptimo al grupo de riesgo intermedio.

Sin embargo, no existe evidencia científica suficiente para sustentar la asociación de la mortalidad con cada grupo de riesgo ni para establecer qué valores de las diferentes variables son los óptimos.

Los biomarcadores y los datos hemodinámicos son unos marcadores pronósticos muy importantes. Los parámetros hemodinámicos evaluados en el cateterismo cardiaco derecho (CCD) proporcionan importante información en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento. El índice cardiaco (IC), la presión de la aurícula derecha (PAD) y la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta (SvO₂) son los indicadores más fiables de la función del VD y del pronóstico. La presión arterial pulmonar tiene un valor pronóstico bajo. Las concentraciones de péptido natriurético cerebral (BNP) y la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) se correlacionan con la disfunción miocárdica y proporcionan información pronóstica relevante.

■ Subanálisis hemodinámico del estudio SERAPHIN

El macitentan se evaluó en el estudio SERAPHIN², un ensayo clínico dirigido por eventos, donde se aleatorizó a 742 pacientes a tratamiento con 3 o 10 mg de macitentan o placebo durante una media de 115 semanas. El criterio primario de valoración fue el tiempo transcurrido desde la instauración del tratamiento hasta la aparición de algún evento del resultado compuesto de muerte, trasplante de pulmón, septostomía auricular, instauración de tratamiento subcutáneo o intravenoso con prostanoides o empeoramiento de la HAP. El macitentan a dosis de 10 mg redujo significativamente la morbimortalidad de los pacientes con HAP en un 45%. El estudio incluía un

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rueda_joa@gva.es (J. Rueda Soriano)

subanálisis hemodinámico³ con 187 pacientes con cateterismo cardiaco basal (realizado en los 3 meses previos a la aleatorización) y a los 6 meses.

El estudio tenía como objetivo principal describir el efecto del tratamiento con macitentan en la hemodinámica cardiopulmonar y los niveles de NT-proBNP. Evaluó también la asociación entre la progresión de la enfermedad y los valores de IC, PAD y NT-proBNP basales y a los 6 meses, así como la relación entre los cambios en estos parámetros (desde el inicio hasta el mes 6) y la morbimortalidad. Por último, define el porcentaje de pacientes que alcanzan valores de riesgo bajo y la asociación con eventos de morbimortalidad. Los valores que clasifican a los pacientes como en riesgo bajo son PAD < 8 mmHg, IC \geq 2,5 l/min/m² y NT-proBNP < 750 fmol/ml (este valor difiere del definido en las guías, NT-proBNP < 300 ng/l, por aspectos formales relacionados con la medición del biomarcador).

■ Resultados

De los 187 pacientes incluidos en el subestudio, se analizó finalmente a 147. Los pacientes tratados con macitentan 10 mg/día presentaron a los 6 meses una mejora significativa de los parámetros hemodinámicos (IC, PAPm, RVP), así como una reducción de NT-proBNP frente a los pacientes del grupo placebo, independientemente de la clase funcional (CF) y el tratamiento de base para la HAP. La magnitud del efecto fue menor en el grupo tratado con macitentan 3 mg/día.

El estudio confirmó una sólida asociación entre los valores de IC, PAD y NT-proBNP basales y a los 6 meses y la progresión de la enfermedad. De este modo, se observa que por cada incremento de 0,5 l/min/m² sobre el IC basal implica un 24% de menos riesgo de eventos y, a los 6 meses, un 25%. Además, incrementos de 1 mmHg en PAD tanto basal como a los 6 meses generan un incremento del riesgo del 6%. Finalmente, cada incremento del NT-proBNP basal de 300 fmol/ml tiene un 15% de mayor riesgo de morbimortalidad, y al mes 6, un 19%.

En contraposición a los datos referidos, los cambios evolutivos registrados en IC y PAD desde el inicio hasta el mes 6 no se asocian con una reducción significativa de la morbimortalidad. Cada incremento de 0,5 l/min/m² en el IC desde el inicio hasta el mes 6 produce una reducción no significativa del 16% y cada incremento de 1 mmHg en la PAD, un aumento no significativo en el riesgo, del 1%.

En el estudio se confirmó la asociación entre los puntos de corte predefinidos como de bajo riesgo y el pronóstico. Los pacientes que presentaban al sexto mes IC > 2,5 l/min/m², PAD < 8 mmHg y NT-proBNP < 750 fmol/ml tenían menos riesgo relativo de morbimortalidad, el 51,5, el 28,5 y el 78% respectivamente. Por último, los pacientes tratados con macitentan 10 mg alcanzaron estos valores de bajo riesgo con una frecuencia significativamente mayor que los tratados con placebo.

■ Discusión

Uno de los puntos fundamentales del estudio es la confirmación por primera vez, en un estudio aleatorizado con un objetivo de morbimortalidad, de la asociación de los parámetros hemodinámicos y la NT-proBNP con el pronóstico. Además, valida los puntos de corte establecidos por las guías para clasificar a los pacientes en riesgo bajo. No obstante, no se evidencia una asociación entre los cambios evolutivos de los valores hemodinámicos (durante los 6 meses de tratamiento) y el pronóstico. Este resultado, que en principio puede parecer contradictorio, no es nuevo y no debe de sorprender. En un metanálisis⁴ reciente de 4 estudios aleatorizados, ya se evidenció la escasa asociación entre los eventos clínicos y los cambios hemodinámicos favorables causados por el tratamiento farmacológico en 12 semanas de seguimiento. En este caso, los autores exponían que ese periodo tan corto podría explicar en parte estos resultados. El subestudio hemodinámico del SERAPHIN aporta una información adicional muy importante para entender esta paradoja. Los resultados se obtienen tras 6 meses de tratamiento, y los valores hemodinámicos

basales y a los 6 meses de tratamiento sí se relacionan con el pronóstico. Es decir, un paciente con unos parámetros hemodinámicos basales satisfactorios que presente mejoría ligera tras 6 meses de tratamiento presentará una situación pronóstica más favorable que el paciente que con peores valores iniciales presente unos cambios hemodinámicos mayores, pero no alcance al final del seguimiento una hemodinámica satisfactoria ($IC > 2,5$ l/min/m² y PAD < 8 mmHg).

El segundo punto importante del estudio es la confirmación del efecto beneficioso del tratamiento con macitentan, pues mejoran los parámetros hemodinámicos y disminuye la NT-pro-BNP. Esta mejora se evidencia independientemente de la clase funcional del paciente y el tratamiento concomitante. Es importante destacar que el 67% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg consiguen valores de riesgo bajo ($IC > 2,5$ l/min/m²) frente al 24% de los tratados con placebo. Estos resultados concuerdan con el resultado favorable objetivado en el estudio SERAPHIN y los efectos favorables obtenidos a largo plazo. Los resultados observados y la importancia de preservar una situación hemodinámica lo más favorable posible, hacen que la precocidad del tratamiento sea un punto fundamental en la mejoría pronóstica de estos pacientes.

Finalmente, uno de los puntos que continúa siendo difícil de definir es cuándo realizar un CCD en estos pacientes. Los resultados del estudio confirman el valor pronóstico de las variables hemodinámicas (fundamentalmente el IC). Hay consenso en que el CCD se debe realizar siempre que se esperen resultados que puedan influir en las decisiones terapéuticas, como los cambios en la medicación, pero las guías expresan la posibilidad de no realizar monitorización invasiva mediante CCD sistemático si el resto de los parámetros están en la franja de riesgo bajo-intermedio, ya que hasta la fecha no se ha demostrado un aumento de la supervivencia con un seguimiento regular con CCD. Sin duda, se necesitan más estudios que definan con mayor precisión qué variables y puntos de corte ofrecen mejor información pronóstica.

■ Conflicto de intereses

No se declara ninguno.

■ Bibliografía

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, 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). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.
2. Pulido T, Adzerikho I, Channick N, et al.; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-818.
3. Galiè N, Jansa P, Pulido T, et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2017;38:1147-1155.
4. Ventetuolo C, Gabler N, Fritz J, et al. Are hemodynamics surrogate end points in pulmonary arterial hypertension? *Circulation*. 2014;130:768-775.

Clasificación de la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas del adulto y experiencia con macitentan en el tratamiento de los pacientes con hipertensión pulmonar poscirugía

Joaquín Rueda Soriano*

Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) secundaria a cardiopatías congénitas (CC) se engloba en el grupo I de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹. Representa un grupo heterogéneo de pacientes que se caracterizan por tener un cortocircuito congénito (intracardiaco o extracardiaco) y manifestarse inicialmente con un *shunt* izquierda-derecha (sistémico-pulmonar). El incremento progresivo del flujo pulmonar causa disfunción y remodelado vascular que conllevan un aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP). Estas alteraciones están condicionadas por diversos factores como el tipo de cardiopatía, la localización y el tamaño del cortocircuito. No obstante, con el objetivo de agrupar a los pacientes, se ha establecido una clasificación clínica que define a los pacientes en 4 grupos:

1. *Síndrome de Eisenmenger*. Incluye a los pacientes que presentan una gran elevación de las RVP y, por lo tanto, una inversión de la dirección del cortocircuito (pulmonar-sistémico) o cortocircuito bidireccional; se asocia con cianosis, eritrocitosis secundaria y afección multiorgánica.
2. *Shunt sistémico-pulmonar no restrictivo*. Incluye defectos septales de tamaño moderado-grande. Las RVP están aumentadas, pero el cortocircuito es todavía sistémico-pulmonar. En estos pacientes es fundamental un estudio previo a la reparación de la cardiopatía y el cierre del cortocircuito. Si las RVP se normalizan tras la intervención, mejora el pronóstico y la calidad de vida, pero si la hipertensión pulmonar persiste tras la cirugía, empeora la supervivencia.
3. *Shunt sistémico-pulmonar restrictivo*. Los pacientes presentan elevación de la RVP, pero con defectos cardíacos pequeños que no justifican por sí solos tal incremento (se incluyen defectos del septo interventricular con diámetro efectivo medido por ecocardiograma < 1 cm y defectos del septo interauricular con diámetro < 2 cm). El cuadro clínico es muy similar al de la HAP idiopática. En este caso, no existe indicación de cierre de estos defectos.
4. *HAP tras reparación del cortocircuito*. El defecto se ha corregido, pero la HAP persiste inmediatamente tras la intervención o recurre meses/años después de la corrección en ausencia de lesiones residuales significativas.

En estudios recientes², se ha confirmado que los pacientes con HAP tras la reparación del defecto presentan peor pronóstico que los pacientes con cortocircuitos sistemicopulmonares prevalentes o con síndrome de Eisenmenger. El peor pronóstico se explica en parte por una mala

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rueda_joa@gva.es (J. Rueda Soriano)

adaptación del ventrículo derecho a la persistencia de una alta poscarga e imposibilidad de «descarga» a través del cortocircuito.

El tratamiento con vasodilatadores pulmonares puede ofrecer a estos pacientes una mejoría sintomática y pronóstica; no obstante, existe muy poca evidencia científica al respecto, ya que están muy poco representados en los estudios.

Recientemente, el estudio SERAPHIN ha demostrado que los pacientes asignados a tratamiento con macitentan presentaban una disminución de la morbimortalidad. En ese estudio se incluyó a pacientes con HAP tras CCD (poscortocircuitos reparados)³.

El objetivo del presente estudio es describir y evaluar los efectos del tratamiento inicial con macitentan en los pacientes con HAP tras reparación de cortocircuito seguidos en nuestro centro, tanto en eficacia como en tolerancia y seguridad. Se incluyó a los pacientes que iniciaban tratamiento con macitentan (pacientes sin tratamiento previo) asociado a sildenafil o reemplazando al bosentan (retirado por mala tolerancia, empeoramiento clínico o elevación de transaminasas).

Se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional durante un período de seguimiento de 6 meses desde la introducción del fármaco. Se realizó una valoración inicial con analítica, prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) y ecocardiograma, que se repitió al finalizar el periodo de seguimiento. Para analizar la evolución, se utilizaron los marcadores pronósticos usados habitualmente en esta población. La clase funcional se comparó mediante test de Wilcoxon para muestras

Tabla 1 Principales variables demográficas, clínicas y hemodinámicas de los pacientes con HAP asociada a CC tras reparación de cortocircuito

Variables clínico-demográficas	
Edad (años)	43 ± 12
Mujeres	5 (71)
Tipo de cardiopatía congénita	
CIA	3 (43)
CIV	2 (28,5)
DAP	2 (28,5)
Tratamiento específico	
Macitentan	4 (57)
Macitentan + sildenafil	3 (43)
Parámetros hemodinámicos	
Presión aurícula derecha (mmHg)	9,8 ± 2,1
Presión arteria pulmonar (mmHg)	53 ± 14
Índice cardiaco (l/min/m ²)	2,3 ± 0,4
RAP indexada (UW/m ²)	9,9 ± 3,5

HAP: hipertensión arterial pulmonar; CC: cardiopatía congénita; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; DAP: *ductus* arterioso persistente; RAP: resistencia de la arteria pulmonar.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Tabla 2 Principales variables pronósticas en la HAP basales y tras introducir macitentan

	Basal	6 meses	p
Clase funcional (I-II-III), %	0-71-29	43-43-14	0,03
Distancia PM6M (m)	431 ± 82	452 ± 62	0,13
SaO ₂ basal (%)	94,5 ± 3	95 ± 1,5	0,58
SaO ₂ esfuerzo (%)	87,2 ± 8	87,7 ± 6	0,78
Hemoglobina (g/dl)	14,1 ± 2	14,2 ± 1,6	0,2
NT-proBNP (pg/ml)	447 ± 280	323 ± 171	0,1
TAPSE (mm)	15 ± 3,5	16,8 ± 3,8	0,048
FAC VD (%)	30,2 ± 8	35 ± 9	0,10

HAP: hipertensión arterial pulmonar; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo; FAC VD: fracción de cambio de área del ventrículo derecho.

Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar.

no paramétricas relacionadas. La distancia recorrida en la PM6M, saturación de oxígeno (SaO₂%), NT-proBNP y desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo (TAPSE) se compararon mediante prueba de la t de Student para muestras emparejadas.

Se analizó a 7 pacientes con HAP tras reparación de cortocircuito simple (3 comunicaciones interauriculares, 2 comunicaciones interventriculares y 2 *ductus* arteriosos persistentes). Los datos clínicos y epidemiológicos se resumen en la tabla 1 y la tabla 2. El 71% eran mujeres con una media de edad de 43 ± 12 años. Tres de los pacientes ya estaban en tratamiento con sildenafil y uno con bosentan. Los 3 restantes eran pacientes sin tratamiento previo. La mayoría de los pacientes (71%) se encontraban en clase funcional II y 2 (29%), en clase funcional III. La distancia media recorrida fue de 431 ± 82 m. La SaO₂% basal fue del 94,5 ± 3,0% y durante el esfuerzo se redujo hasta el 87,2 ± 8%. Las analíticas mostraron hemoglobina de 14,1 ± 2 g/dl, alanina aminotransferasa (ALT) de 24 ± 6 UI, creatinina de 0,72 ± 0,12 mg/dl y NT-proBNP de 447 ± 280 pg/dl. En el estudio ecocardiográfico de la función del ventrículo derecho, tenían un TAPSE de 15 ± 3,5 mm y una fracción de acortamiento de área del 30,2 ± 8%.

En todos los pacientes se realizó cateterismo cardiaco antes de la introducción del tratamiento con macitentan (los parámetros hemodinámicos se resumen en la tabla 1).

En el seguimiento, tan solo un paciente sufrió un efecto adverso relevante (rinorrea intensa) que no obligó a suspender el fármaco. No hubo diferencias en los parámetros analíticos (hemoglobina 14,2 ± 3 g/dl; ALT 23 ± 10 UI, y creatinina 0,73 ± 0,14 mg/dl) y un paciente requirió ingreso hospitalario por *flutter* auricular.

Respecto a la clase funcional, a los 6 meses el 86% estaba en clase funcional I-II. La distancia media recorrida fue 452 ± 62 m. La SaO₂ no presentó cambios, el 95,0 ± 1,5% basal y el 87,7 ± 6,0% con el esfuerzo. Los niveles de NT-proBNP disminuyeron a 323 ± 171 pg/dl y en el estudio ecocardiográfico, el TAPSE fue de 16,8 ± 3,8 mm y la fracción de acortamiento de área, el 35 ± 9%.

En resumen, se ha evaluado la respuesta al macitentan en pacientes con HAP-CC tras corrección del cortocircuito en la práctica clínica real. La introducción del fármaco aporta beneficios que ya son perceptibles a los 6 meses de iniciarse el tratamiento, y se asocia con mejora de la

clase funcional y el TAPSE y con muy buena tolerancia clínica. No se objetivaron diferencias en otros marcadores pronósticos, como NT-proBNP o la distancia recorrida en la PM6M, que sí se han registrado en otros estudios^{4,5}. Probablemente pueda explicarse por el tamaño muestral pequeño.

■ Conflicto de intereses

No se declara ninguno.

■ Bibliografía

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.
2. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014;35:716-724.
3. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al.; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-818.
4. Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. *JACC Heart Fail*. 2015;3:1-8.
5. Blok IM, Van Riel ACMJ, Van Dijk APJ, Mulder BJM, Bouma BJ. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? *Int J Cardiol*. 2017;227:51-52.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección Reacciones adversas, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Opsumit 10 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de macitentan. **Excipientes con efecto conocido.** Cada comprimido recubierto con película contiene aproximadamente 37 mg de lactosa (en forma de monohidrato) y aproximadamente 0,06 mg de lecitina (soja) (E322). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos y de 5,5 mm con el grabado "10" en una cara. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Opsumit, en monoterapia o en combinación, está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se ha demostrado su eficacia en una población con HAP, incluidos HAP idiopática o heredable, HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo e HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple. **Posología y forma de administración.** El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP. **Posología.** Opsumit se debe tomar por vía oral en una dosis de 10 mg una vez al día, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos con película no se deben romper y se deben tragar enteros, con agua. Opsumit se debe tomar cada día sobre la misma hora. Si el paciente olvida una dosis de Opsumit, deberá tomársela lo antes posible y tomar la siguiente dosis a la hora habitual. El paciente debe ser advertido de que no podrá tomar una dosis doble si se olvida de tomar una. Edad avanzada. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años. Por tanto, Opsumit se debe utilizar con precaución en esta población (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Insuficiencia hepática.** Según los datos de farmacocinética, no se precisan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo.). Sin embargo, no existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia hepática moderada o severa. Opsumit no se debe iniciar en pacientes con insuficiencia hepática severa, o elevación clínicamente significativa de las aminotransferasas hepáticas (3 veces por encima del Límite Superior de Normalidad ($>3 \times$ LSN); ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo.). **Insuficiencia renal.** Según los datos de farmacocinética, no se precisa ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. No se recomienda el uso de Opsumit en pacientes sometidos a diálisis (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo.). **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de macitentan en niños. **Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes. • Embarazo (ver la sección Fertilidad, embarazo y lactancia). • Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Fertilidad, embarazo y lactancia). • Lactancia (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia). • Pacientes con insuficiencia hepática severa (con o sin cirrosis) (ver sección Posología y forma de administración). • Valores de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) $> 3 \times$ LSN) (ver secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No se ha establecido el balance beneficio/riesgo de macitentan en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en clase funcional I de la OMS. **Función hepática.** Las elevaciones en las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a HAP y a los antagonistas de los receptores de la endotelina (AREs). No se debe iniciar tratamiento con Opsumit en pacientes con insuficiencia hepática severa o niveles elevados de aminotransferasas ($> 3 \times$ LSN) (ver secciones Posología y forma de administración y Contraindicaciones), y no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se debe realizar una determinación de los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con Opsumit. Se debe monitorizar los signos de lesión hepática de los pacientes y se recomienda controlar mensualmente la ALT y la AST. En caso de que se produzcan elevaciones clínicamente relevantes e inexplicables de aminotransferasas, o si las elevaciones se acompañan de un aumento en la bilirrubina $> 2 \times$ LSN, o de síntomas clínicos de daño hepático (p. ej., ictericia), se debe suspender el tratamiento con Opsumit. Podrá considerarse la reanudación del tratamiento con Opsumit una vez los niveles de enzimas hepáticas hayan retornado al intervalo normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo. **Concentración de hemoglobina.** Como sucede con otros AREs, el tratamiento con macitentan se ha asociado a una reducción en la concentración de hemoglobina (ver sección 4.8). En estudios controlados con placebo, las reducciones relacionadas con macitentan en la concentración de hemoglobina no fueron progresivas, se estabilizaron después de las primeras 4-12 semanas de tratamiento y permanecieron estables durante el tratamiento crónico. Se han notificado casos de anemia que precisaron transfusiones de sangre con macitentan y otros AREs. No se recomienda el inicio de Opsumit en pacientes con anemia severa. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes del inicio del tratamiento y repetir las determinaciones durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. **Enfermedad venooclusiva pulmonar.** Se han notificado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaclicinas) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar. En consecuencia, si se producen signos de edema pulmonar con la administración de macitentan en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de que exista una enfermedad venooclusiva pulmonar. **Uso en mujeres en edad fértil.** El tratamiento con Opsumit sólo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se ha descartado el embarazo, se les ha aconsejado adecuadamente sobre métodos anticonceptivos y se utilice un método anticonceptivo fiable (ver secciones Contraindicaciones y Fertilidad, embarazo y lactancia). Las mujeres no se deben quedar embarazadas hasta después de 1 mes de suspender el tratamiento con Opsumit. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Opsumit para facilitar la detección precoz del embarazo. **Uso concomitante con inductores potentes del CYP3A4.** En presencia de inductores potentes del CYP3A4 puede producirse una reducción de la eficacia de macitentan. Se debe evitar la combinación de macitentan con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y fenitoína) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4.** Se debe tener precaución cuando macitentan se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir y saquinavir) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Insuficiencia renal.** Los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar un mayor riesgo de hipotensión y anemia durante el tratamiento con macitentan. Por tanto, se debe considerar el control de la presión arterial y la hemoglobina. No existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. Se recomienda precaución en esta población. No hay experiencia en el uso de macitentan en pacientes sometidos a diálisis, por lo que no se recomienda el uso de Opsumit en esta población (ver sección Posología y forma de administración). **Edad avanzada.** Existe una experiencia clínica limitada con macitentan en pacientes mayores de 75 años, por lo que Opsumit se debe utilizar con precaución en esta población (ver sección Posología y forma de administración). **Excipientes.** Los comprimidos de Opsumit contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Los comprimidos de Opsumit contienen lecitina derivada de la soja. En caso de hipersensibilidad a la soja, no se debe utilizar Opsumit (ver sección Contraindicaciones). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Estudios in vitro.** Las enzimas CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 del citocromo P450 intervienen en el metabolismo de macitentan y la formación de sus metabolitos. Macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores o inductores clínicamente relevantes en las enzimas del citocromo P450. Macitentan y su metabolito activo no son inhibidores de los transportadores de la captación hepática o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluidos los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3). Macitentan y su metabolito activo no son sustratos relevantes de OATP1B1 y OATP1B3, penetrando en el hígado mediante difusión pasiva. Macitentan y su metabolito activo no son inhibidores de las bombas de flujo hepático o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluidas la proteína de resistencia a multifármacos (P-gp, MDR-1) y los transportadores de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2-K). Macitentan inhibe la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP) a concentraciones intestinales clínicamente relevantes. Macitentan no es un sustrato de la P-gp/MDR-1. A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no interactúan con proteínas implicadas en el transporte de sales biliares hepáticas, es decir, la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) y el polipéptido cotransportador de sodio taurocolato (NTCP). **Estudios in vivo.** Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. **Warfarina:** Macitentan administrado como dosis múltiples de 10 mg una vez al día no tuvo efectos sobre la exposición a S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o R-warfarina (sustrato del CYP3A4) después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de warfarina en el cociente normalizado internacional (INR) no se vio afectado por macitentan. La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo no se vieron afectados por el efecto de la warfarina. **Sildenafil:** En el estado estacionario, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día se incrementó en un 15% durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día. Sildenafil, un sustrato del CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentan, mientras que se produjo una reducción del 15% en la exposición al metabolito activo de macitentan. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafil. **Ketoconazol:** En presencia de ketoconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor potente del CYP3A4, la exposición a macitentan se incrementó en aproximadamente 2 veces. El aumento previsto fue de aproximadamente 3 veces en presencia de ketoconazol 200 mg dos veces al día con un modelo farmacocinético basado en la fisiología (FCBF). Se deben considerar las incertidumbres de dicho modelo. La exposición al metabolito activo de macitentan se redujo en un 26%. Se debe tener precaución cuando macitentan se administre de

forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Ciclosporina A:** El tratamiento concomitante con ciclosporina A 100 mg dos veces al día, un inhibidor combinado del CYP3A4 y OATP, no alteró de forma clínicamente relevante la exposición en equilibrio a macitentan y su metabolito activo. **Inductores potentes del CYP3A4:** El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg diarios, un inductor potente del CYP3A4, redujo la exposición en el estado estacionario a macitentan en un 79%, pero no afectó a la exposición al metabolito activo. Se debe considerar la reducción de la eficacia de macitentan en presencia de un inductor potente del CYP3A4 como la rifampicina. Se debe evitar la combinación de macitentan con inductores potentes del CYP3A4 (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Anticonceptivos hormonales:** Una dosis diaria de 10 mg de macitentan no afectó a la farmacocinética de un anticonceptivo oral (1 mg de noretisterona y 35 µg de etinilestradiol). **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.**

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Muy frecuentes	Bronquitis
	Frecuentes	Faringitis
	Frecuentes	Gripe
	Frecuentes	Infección urinaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad (p.ej., angioedema, prurito, erupción cutánea)*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Congestión nasal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema, retención de líquidos***

* Información obtenida del análisis de datos acumulados de estudios controlados con placebo.

No hay datos relativos al uso de macitentan en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. El riesgo potencial en humanos aún se desconoce. Opsumit está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables (ver sección Contraindicaciones). **Uso en mujeres en edad fértil.** El tratamiento con Opsumit solo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se haya confirmado la ausencia de embarazo, se haya proporcionado asesoramiento adecuado sobre la anticoncepción y se utilicen métodos anticonceptivos fiables (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo). Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el mes posterior a la suspensión de Opsumit. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Opsumit para una detección temprana de embarazo. **Lactancia.** Se desconoce si macitentan se excreta en la leche materna. En ratas, macitentan y sus metabolitos se excretan en la leche durante la lactancia. No se puede excluir el riesgo para los lactantes. El uso de Opsumit está contraindicado durante la lactancia (ver sección Contraindicaciones). **Fertilidad masculina.** Se observó atrofia tubular testicular en animales macho después del tratamiento con macitentan. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos, aunque no puede descartarse un deterioro de la espermatogénesis. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Macitentan tiene una influencia leve en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de macitentan (como cefalea, hipotensión) a la hora de considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia son nasofaringitis (14,0%), cefalea (13,6%) y anemia (13,2%, ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). La mayoría de las reacciones adversas que se produjeron fueron de intensidad leve a moderada. **Tabla de reacciones adversas.** La seguridad de macitentan se ha evaluado en un ensayo controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes con HAP sintomática. La media de la duración del tratamiento fue de 103,9 semanas en el grupo de macitentan 10 mg, y de 85,3 semanas en el grupo de placebo. En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas asociadas a macitentan obtenidas a partir de este estudio clínico. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas.**** La hipotensión se ha asociado al uso de ARE. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión se notificó en el 7,0% y el 4,4% de los pacientes de macitentan 10 mg y placebo, respectivamente. Estos datos corresponden a 3,5 acontecimientos/100 pacientes-año entre los tratados con macitentan 10 mg frente a 2,7 acontecimientos/100 pacientes-año entre los tratados con placebo.*** Se ha asociado el edema/retención de líquidos al uso de ARE. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de AA de edema en los grupos de macitentan 10 mg y placebo fue 21,9% y 20,5%, respectivamente. En un estudio doble ciego en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, la incidencia de AA de edema periférico en los grupos de tratamiento con macitentan y placebo fue 11,8% y 6,8% respectivamente. En dos ensayos clínicos doble ciego en pacientes con úlceras digitales asociadas a esclerosis sistémica, las incidencias de AA de edema periférico oscilaron en un rango de 13,4% a 16,1% en los grupos de macitentan 10 mg y de 6,2% a 4,5% en los grupos placebo. **Anomalías analíticas. Aminotransferasas hepáticas.** La incidencia de elevaciones de aminotransferasas (ALT/AST) $> 3 \times$ LSN fue del 3,4% con macitentan 10 mg y del 4,5% con placebo en un estudio doble ciego en pacientes con HAP. Se produjeron elevaciones $> 5 \times$ LSN en el 2,5% de los pacientes de macitentan 10 mg frente al 2% de los pacientes con placebo. **Hemoglobina.** En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una reducción media en la hemoglobina frente a placebo de 1 g/dl. Se notificó una reducción en la concentración de hemoglobina desde el inicio hasta menos de 10 g/dl en el 8,7% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg y en el 3,4% de los pacientes tratados con placebo. **Leucocitos.** En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una reducción de $0,7 \times 10^9/l$ en el recuento leucocitario medio respecto al inicio frente a la ausencia de cambio en los pacientes tratados con placebo. **Trombocitos.** En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una reducción en el recuento medio de plaquetas de $17 \times 10^9/l$ frente a una reducción media de $11 \times 10^9/l$ en pacientes tratados con placebo. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de macitentan en niños. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación (ver los detalles más abajo). **España.** Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **Sobredosis.** Macitentan se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en sujetos sanos. Se observaron reacciones adversas de cefalea, náuseas y vómitos. En caso de sobredosis, se deben adoptar medidas habituales de soporte, según proceda. Debido al alto grado de unión a proteínas de macitentan, es improbable que la diálisis resulte efectiva. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Lactosa monohidrato - Celulosa microcristalina (E460i) - Almidón glicolato de sodio tipo A - Povidona - Estearato de magnesio (E572) - Polisorbato 80 (E433). **Recubrimiento.** Alcohol polivinílico (E1203) - Dióxido de titanio (E171) - Talco (E553b) - Lecitina, soja (E322) - Goma xantana (E415). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 5 años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisteres de PVC/PE/PVdC/aluminio blancos, opacos en cajas de 15 o 30 comprimidos recubiertos con película. Frascos de polietileno blanco de alta densidad con desecante de gel de sílice en cajas de 30 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Actelion Registration Ltd, Chiswick Tower 13th Floor, 389 Chiswick High Road, Londres W4 4AL, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/13/893/001 - EU/1/13/893/002 - EU/1/13/893/003. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 20 de diciembre de 2013. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Enero de 2017. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **PRESENTACIONES Y PVL.** Opsumit 10 mg envase con 30 comprimidos recubiertos con película; C.N. 702255: 2.450€. **COMERCIALIZADO EN ESPAÑA POR.** Actelion Pharmaceuticals España, S.L. Vía Augusta 281, 3º-B, 08017 - Barcelona. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. **CONDICIONES DE PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL S.N.S.** Medicamento financiado por el S.N.S. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. Consulte la Ficha Técnica completa antes de prescribir este producto. Para información adicional, por favor contacte con el Departamento Científico de Actelion llamando al 933664399.

