Archivos Clínicos en

2015

Hipertensión Arterial Pulmonar

CASOS CLÍNICOS CON AMBRISENTAN

- Hipertensión arterial pulmonar (HAP) en paciente de edad avanzada con esclerodermia sistémica limitada
- Hipertensión arterial pulmonar hereditaria
- Tratamiento combinado de inicio en la hipertensión arterial pulmonar severa de debut
- Mejoría de marcadores pronósticos en hipertensión arterial pulmonar idiopática tras monoterapia con ambrisentan
- Mujer joven con síncopes de repetición y deterioro de la clase funcional por hipertensión arterial pulmonar idiopática severa

Archivos Clínicos

en

Hipertensión Arterial Pulmonar

CASOS CLÍNICOS CON AMBRISENTAN

©GlaxoSmithKline, S.A. 2015

Edición y diseño:
YOU & US, S.A. 2015
Ronda de Valdecarrizo, 41 A, 2.ª planta
Tel.: 91 804 63 33 - www.youandussa.com
Tres Cantos. 28760 Madrid

ISBN: 978-84-608-3054-2

A efectos de transparencia, le informamos que GSK ha colaborado en la financiación de la presente publicación. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK. GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.

gsk

Archivos Clínicos

en Hipertensión Arterial Pulmonar

Índice

Prólogo 4

Hipertensión arterial pulmonar (HAP) en paciente de edad avanzada con esclerodermia sistémica limitada 5

Sergio Cadenas Menéndez [1], Manuel Barreiro Pérez [2]

[1] Servicio de Neumología, [2] Servicio de Cardiología.
Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Hipertensión arterial pulmonar hereditaria 10

Manuel López Meseguer, Cristina Berastegui García y Antonio Román Broto

Unidad de Trasplante Pulmonar e Hipertensión Pulmonar.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Tratamiento combinado de inicio en la hipertensión pulmonar severa de debut 13

María Loreto Alemany Francés

Sección de Neumología. Hospital Morales Meseguer. Murcia

Mejoría de marcadores pronósticos en hipertensión arterial pulmonar idiopática tras monoterapia con ambrisentan 19

Carlos Ortiz Bautista, Laura Morán Fernández, Andrés Quezada Loaiza y Pilar Escribano Subías

Servicio de Cardiología. Unidad de Hipertensión Pulmonar.
Hospital General Universitario 12 de Octubre. Madrid

Mujer joven con síncopes de repetición y deterioro de la clase funcional por hipertensión arterial pulmonar idiopática severa 25

Violeta Román Barba, Paula Domínguez Manzano, Andrés Quezada Loaiza y Pilar Escribano Subías

Servicio de Cardiología. Unidad de Hipertensión Pulmonar.
Hospital General Universitario 12 de Octubre. Madrid

Prólogo

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una patología devastadora y, hasta hace poco, desconocida fuera de los círculos de expertos, que en la última década ha atraído de forma creciente la atención del profesional sanitario. Los simposios mundiales de Ginebra, Evian, Venecia, Dana Point y Niza generaron diferentes y mejoradas clasificaciones de la enfermedad, así como excelentes guías consensuadas por las Sociedades Internacionales de Neumología y Cardiología, que han contribuido a mejorar el diagnóstico y tratamiento de la HAP[1].

Paralelamente, han ido apareciendo nuevas terapias específicas para el tratamiento de esta enfermedad (antagonistas de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y prostanoides) que han ayudado a mejorar la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes[1]. El panorama de la enfermedad está cambiando, con nuevos fármacos en investigación y, sobre todo, con una mayor concienciación por parte del colectivo sanitario sobre la gravedad de esta patología y la necesidad de diagnosticarla lo antes posible.

A continuación presentamos otro número de **Archivos Clínicos en Hipertensión Arterial Pulmonar**, donde encontrarán varios casos clínicos que esperamos sean de su interés, y en los que se recogen experiencias con el vasodilatador pulmonar ambrisentan.

_____

Para más información sobre ambrisentan, consultar la ficha técnica vigente del fármaco adjunta al final de este material.

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, 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 Respir J. 2015 Oct;46(4):903-75.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP) en paciente de edad avanzada con esclerodermia sistémica limitada

Sergio Cadenas Menéndez[1] *y Manuel Barreiro Pérez*[2]

[1] Servicio de Neumología. [2] Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 82 años, remitida a la consulta monográfica de Hipertensión Pulmonar para estudio.

ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 85 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos. Trabajó en la limpieza doméstica. Exposición ambiental/ laboral: no reconocida. Vida basal: activa, limitada por disnea.

ANTECEDENTES MÉDICOS: Seguida en Dermatología por esclerodermia sistémica limitada (CREST). Fenómeno de Raynaud desde los 50 años, con varios episodios de úlceras digitales. Precisó amputación de falange distal de segundo dedo de la mano derecha. Reflujo gastroesofágico; diagnosticada de hernia de hiato. Telangiectasias en cara y tronco. Calcinosis. Esclerodactilia. Anticuerpos anticentrómero positivos.

No roncopatía con apneas y/o hipersomnia diurna. No diabetes mellitus, no HTA, no dislipemia.

Remitida a la consulta externa de Neumología por su médico de Atención Primaria cinco años antes por presentar disnea. Presentaba pruebas funcionales con espirometría dentro de la normalidad, volúmenes pulmonares medidos por helio normales y DLCO de 54,6%, con KCO del 56,1%. Se realizó ecocardiograma en la misma fecha, sin datos de hipertensión pulmonar (HP). En la gasometría arterial basal presentaba una pO_2: 75, pCO_2: 39, pH: 7,42.

Vista en Urgencias un mes antes de la consulta por disnea realizándose angio-TAC urgente de arterias pulmonares, sin signos de tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo y con

el hallazgo de aumento del calibre del tronco de la arteria pulmonar y arterias pulmonares principales hasta 2 cm. asociando aumento de tamaño del ventrículo derecho en posible relación con hipertensión pulmonar; parénquima pulmonar sin datos de neumopatía intersticial y resto de la exploración sin alteraciones radiológicas a destacar.

Paludismo en la infancia. Hernia hiatal. No intervenciones quirúrgicas. Realizaba tratamiento con: AAS 300 y Pantoprazol 40 mg/día vía oral.

ANAMNESIS: Disnea desde hace años progresiva, en la actualidad clase funcional III. Síncopes de repetición desde hace dos años. No angor ni hemoptisis.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: Se solicitan los siguientes estudios adicionales:

- Ecografía de abdomen: Hígado de características y tamaño normales, no presenta lesiones focales o difusas. Vesícula biliar acodada, sin litiasis objetivable. Páncreas, ambos riñones y bazo dentro de límites normales.
- Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión: Adecuada ventilación y perfusión de ambos pulmones con adecuada delimitación de las siluetas pulmonares. La exploración no sugiere la existencia de TEP.
- Pruebas de función pulmonar:
  - FEV1/FVC: 74,73%, FEV1: 1,43 L (103 %); FVC: 1,92 l (107 %).
  - DLCOc: 35,5%; DLCOc/VA: 47,6 %.
  - Espirometría forzada compatible con la normalidad.
  - Estudio de la transferencia de CO por técnica de Single Breath y corrección a la Hb del paciente: compatible con descenso grave.
- ECG: ritmo sinusal a 75 lpm. T negativa en cara inferior.
- Ecocardiograma: VI de tamaño normal, con hipertrofia concéntrica y función sistólica normal. Válvula aórtica trivalva estructuralmente normal, con insuficiencia leve, sin estenosis. Válvula mitral normal. Patrón diastólico con alteración de la relajación. Cámaras derechas severamente dilatadas, con pared de VD hipertrófica y signos de sobrecarga sistólica (aplanamiento del septo interventricular). Función sistólica de VD en el límite bajo de la normalidad. IT leve, con PsP >60 mmHg.
- Cateterismo cardiaco derecho: PADm: 9 mmHg; VD: 76/9 mmHg; AP: 76/20/38 mmHg; POAP: 7 mmHg; RVP: 7 UW; IC: 2,1 l/min/m^2.

DIAGNÓSTICO

Se establece el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar asociada a colagenosis (grupo 1): Esclerodermia sistémica limitada, en clase funcional III.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Con el diagnóstico de HAP, se decide iniciar tratamiento con bosentan en mo-

noterapia, y diuréticos. Se asocia también cinitaprida para la afectación esofágica y prednisona 7,5 mg/24 h. Mejoría clínica inicial, con buena tolerancia a ARE, sin nuevos episodios sincopales y manteniéndose en CF II.

Al año del diagnóstico presenta elevación de transaminasas, por lo que se decide suspender bosentan e iniciar tratamiento con tadalafilo hasta 40 mg/día, con buena tolerancia.

Ocho meses después ingresa en Neumología por deterioro clínico, con disnea de mínimos esfuerzos y presíncope. Se objetivan signos congestivos: hepatomegalia, edemas maleolares. Deterioro del intercambio gaseoso: pH: 7,42; pCO_2: 37 mmHg; pO_2 50 mmHg; Sat O_2: 85,8%. Se solicita Dímero D con resultado normal y niveles de pro-BNP en aumento: 748 pg/ml. En la radiografía de tórax al ingreso: signos degenerativos a nivel de columna dorso-lumbar con cifosis dorsal y pectus carinatum. Crecimiento de ventrículo y aurícula derecha. Elongación aórtica. Engrosamientos pleurales apicales bilaterales. Aumento del calibre de ambas arterias pulmonares principales como signo de hipertensión pulmonar. No derrame pleural. Se realiza nuevo ecocardiograma (Figs. 1-2): Cámaras derechas dilatadas con hipertrofia del VD, TAPSE: 17 mm; insuficiencia tricuspídea leve, pero permite calcular un gradiente V-A de 83 mmHg, PsP >93 mmHg; VI de cámara pequeña, con función sistólica normal; válvula mitral normal, AI normal, válvula aórtica sin estenosis, con regurgitación leve; raíz aórtica y ascendente normales.

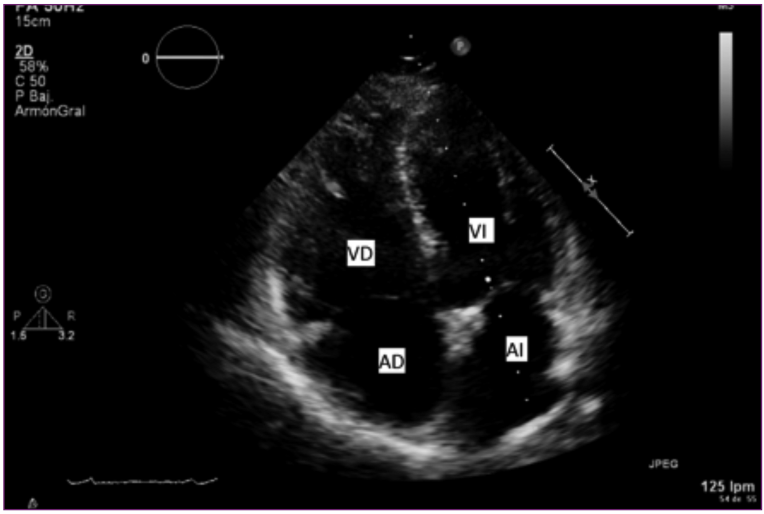

Figura.1. Ecocardiograma 2D de seguimiento realizado a la paciente. VD: ventrículo derecho. AD: aurícula derecha. VI: ventrículo izquierdo. AI: aurícula izquierda.

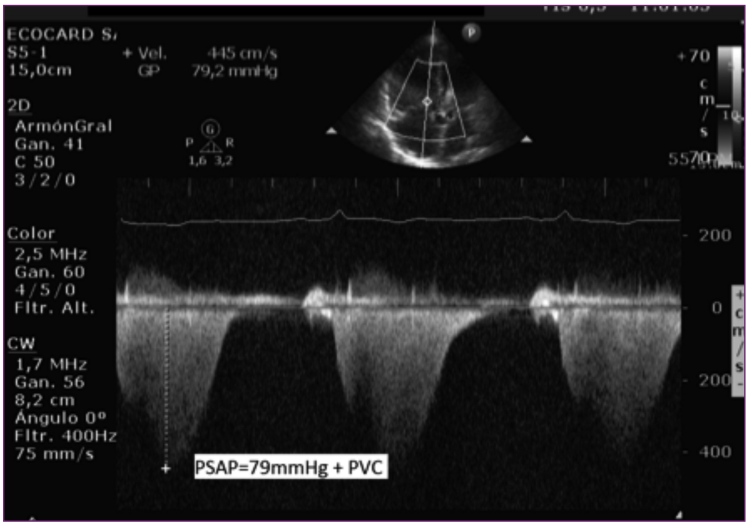

Figura 2. Ecocardiograma 2D de seguimiento realizado a la paciente. PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar. PVC: presión venosa central.

Ante la evolución inestable, no satisfactoria, se decide añadir ambrisentán escalando hasta 10 mg, presentando buena evolución clínica posterior, en situación de CF II, sin nuevos episodios sincopales o ingresos por descompensación, y manteniendo función hepática normal.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente de edad avanzada con diagnóstico previo de esclerodermia limitada. A pesar de tratarse de una paciente con conectivopatía, la edad y el sexo femenino nos ponen en alerta sobre el grupo 2 de HP, aunque no existen otros factores clínicos o ecocardiográficos asociados a disfunción diastólica de VI. Finalmente, en el estudio hemodinámico se objetiva hipertensión pulmonar claramente precapilar. Establecer un diagnóstico de HAP en ancianos requiere una valoración minuciosa y, fuera del contexto de las enfermedades del colágeno u otras condiciones asociadas (HAPA), es poco frecuente (1). Por otra parte, el sexo femenino, el descenso de la DLCO con FVC normal y ausencia de neumopatía intersticial, la larga evolución de la esclerodermia y el fenómeno de Raynaud con anticuerpos anti-centrómero positivos, aumentan el riesgo de enfermedad vascular pulmonar en estos pacientes.

La ausencia de seguimiento específico previo han motivado una demora diagnóstica evidente, objetivándose datos de mal pronóstico para HAP asociada a en-

fermedad del colágeno: CF III, DLCO <35% e IC <2,5 l/min/m² al diagnóstico (2,3).

En cuanto al manejo y evolución posterior de la paciente, hay que señalar que la anticoagulación oral no se recomienda de forma sistemática en HAP asociada a conectivopatía, debiendo individualizarse la indicación. En este caso, el hallazgo de hipertransaminasemia asintomática motiva un cambio de AREs a inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Sin embargo, se constatan unos pobres resultados terapéuticos de la monoterapia, por lo que es preciso escalonar y asociar dos fármacos orales para conseguir la estabilización clínica.

Aunque el tratamiento combinado secuencial es la estrategia más comúnmente utilizada en la práctica clínica, a la terapia combinada inicial con tadalafilo y ambrisentan se le ha asignado un grado de recomendación I y un nivel de evidencia B, para pacientes en clases funcionales II y III al diagnóstico, en la guía de HP de las sociedades europeas (ESC/ERS) de 2015 (4). Probablemente, en un paciente más joven con similares características, con la evidencia disponible a día de hoy (5), se habría optado por la combinación inicial. Sin embargo, en esta paciente se decide monoterapia con AREs, y el escalonamiento posterior lo han motivado los eventos más que la falta de cumplimentación de objetivos en el seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doblare G, Arcos DA, L Zubizarreta M, Cadenas S, S Serrano AR, Fernández JL. Etiología de la Hipertensión pulmonar en pacientes de edad avanzada en una consulta monográfica. Arch Bronconeumol. 2015;51:30
2. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, Sitbon O, Berezne A, Guillevin L et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? CHEST Journal. 2009;136 (5):1211-19.
3. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, Savale L, Tchérakian C, Yaïci A et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. Rheumatology. 2010;49 (3):490-500.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery J L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. (2015). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal, ehv317. Disponible en: http://erj.ersjournals.com/content/early/ 2015/08/30/13993003.01032-2015.extract
5. Galiè N, Barbera JA, Frost A, Ghofrani A, Hoeper M, Mc Laughlin VV, Peacock A, Simonneau G, Vachiery JL, Grunig E, Oudiz RG, Vonk-Noordegraaf A, White J, Blair C, Gillies HC, Miller L, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. New Engl J Med 2015; 379(9): 834-44.

ABREVIATURAS

IT: insuficiencia tricuspídea.
PsP: presión sistólica de arteria pulmonar.
PADm: presión media de aurícula derecha.
AP: arteria pulmonar.
POAP: presión de oclusión de arteria pulmonar.
RVP: resistencias vasculares pulmonares.

Hipertensión arterial pulmonar hereditaria

Manuel López Meseguer, Cristina Berastegui García y Antonio Román Broto

Unidad de Trasplante Pulmonar e Hipertensión Pulmonar.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer, sin hábitos tóxicos, profesora de instituto, afecta de una poliquistosis ovárica intervenida en tres ocasiones, como único antecedente patológico. No recibe medicación habitual.

La paciente pertenece a una familia afecta de hipertensión arterial pulmonar (HAP) hereditaria por mutación del gen BMPR2, con los siguientes familiares identificados como enfermos:

-Prima hermana afecta y fallecida por HAP.

-Tía segunda afecta y fallecida por HAP.

-Tío segundo afecto y en seguimiento.

-Prima segunda, de edad pediátrica, afecta y en seguimiento.

-Tía segunda portadora de mutación pero no enferma por el momento.

En 1999, la paciente se sometió a estudio genético, y se identificó una mutación del gen que codifica la proteína BMPR2. Desde entonces seguía controles periódicos de cribado de HAP con valoración clínica y ecocardiografía anuales en nuestra Unidad. En 2012, a los 35 años de edad, aparece sintomatología por primera vez, con disnea de grandes esfuerzos, a lo que se suman por primera vez hallazgos sugestivos de hipertensión pulmonar en la ecocardiografía (PAPs estimada de 80 mmHg, ventrículo derecho dilatado con TAPSE 15 mm. Movimiento paradójico del tabique interventricular. Cavidades izquierdas normales. Fracción de eyección del VI: 65%), mientras que una ecocardiografía hecha tres meses antes había resultado normal. La paciente no presentaba hallazgos exploratorios destacables, y se encontraba en clase funcional-II de la NYHA.

En este momento se decide proceder al estudio de una muy probable HAP, con las siguientes exploraciones:

- **Análisis sanguíneo:** Hemograma y bioquímica normales. Perfil tiroideo normal. VIH negativo.

- **PFR:** FCV: 3.160 cc (87%); FEV1: 2.940 cc (100%), FEV1/FVC: 93. TLC: 100%. DLCO: 79%.

- **TM6M**: 540 m; Sat O_2 media 95%. Borg post: 1.

- **TC de tórax:** Tronco de la arteria pulmonar de 35 mm. Sin otras alteraciones.

- **Gammagrafía V/Q pulmonar:** Sin defectos de perfusión sugestivos de TEP.

- **Ecocardiograma:** Ventrículo derecho moderadamente dilatado (basal: 29 mm, medio: 47 mm, longitudinal: 76 mm) con TAPSE: 18 mm. Aplanamiento del tabique interventricular sugestivo de sobrecarga de presión en ventrículo derecho. PAPs estimada: 74mmHg.

- **Cateterismo cardiaco derecho pulmonar:** PAPs/d/m: 94/38/59; PCP: 13; PAD 9 mmHg; GC: 4,97 l/min; IC: 3,25 l/min/m^2; RVP: 10,7 UW; Sat O_2 AP: 81%, Sat O_2 aorta: 97%; Qp/Qs: 1.

Ante el diagnóstico de HAP se decidió iniciar tratamiento con tadalafilo 40 mg al día y acenocumarol, y continuar controles ambulatorios. Cuatro meses después las molestias no se han modificado y la disnea persiste en clase funcional II. Se reevalúa la situación clínica:

- **TM6M:** 510 m; Sat O_2 media: 96%. Borg post: 2.

- **Espirometría:** FVC: 2.980 (80%); FEV1: 2.860 (96%), FEV1/FVC: 96.

- **Cicloergometría:** Motivo de finalización: disnea a un ejercicio máximo (agota reserva cardiaca). VO_2 (mlKq/min): 22. Capacidad funcional (VO_2 máx./ VO_2 máx. Teor): 72%. Umbral anaeróbico: 48%.

- **Ecocardiografía:** Aplanamiento del tabique interventricular. Dilatación de cavidades derechas, con TAPSE: 15 mm. PAPs: 69 mHg.

- **Cateterismo cardiaco derecho pulmonar:** PAPs/d/m: 88/36/57; PCP: 8; PAD: 5 mmHg; GC: 4,79 l/min; IC: 3,13 l/min/m2; RVP: 10,2 UW; Sat O_2 AP: 80%, Sat O_2 aorta: 99%.

Se interpretó que por tratarse de una paciente joven y activa, el buen resultado de las exploraciones orientadas a valorar la capacidad de esfuerzo no reflejaba la verdadera situación de la enfermedad, la cual cursaba con afectación estructural y funcional de ventrículo derecho, por lo que se consideró que la situación era no satisfactoria y se decidió añadir ambrisentan 5 mg/día al esquema terapéutico.

Dicha estrategia sí supuso una mejoría clínica, con práctica desaparición de la disnea de esfuerzo. Un año después, la paciente se mantiene en una situación estable y satisfactoria, en clase funcional I, con un TM6M en torno a 600 m, BNP de 20 pg/ml y con resolución de la dilatación del VD, mejoría del TAPSE hasta 19 mm, y estudio Doppler tisular de 14 cm/s en la ecocardiografía.

DISCUSIÓN

En este caso de HAP hereditaria la paciente experimentó una mejoría clínica y ecocardiográfica claras, hasta alcanzar una

situación estable y satisfactoria de control de su enfermedad, al aplicar una estrategia de tratamiento secuencial y añadir ambrisentan 5 mg/día al tratamiento de base con tadalafilo 40 mg/día, según lo recomendado (1). El tratamiento con tadalafilo en este caso fue considerado insuficiente al no modificar la situación clínica basal de la paciente ni los resultados de las exploraciones iniciales.

Se trata de una paciente con una HAP hereditaria asociada a una mutación del BMPR2, la descrita como más prevalente en este grupo de pacientes.

Diversos estudios han comunicado que los pacientes con HAP familiar asociada a mutación del BMPR2 presentan una forma de enfermedad de comportamiento más agresivo, con un perfil hemodinámico y clínico peor que las formas idiopáticas, y con mayor riesgo de fallecimiento o necesidad de trasplante pulmonar (2-4). Por otro lado, se sabe que la forma en que estas mutaciones influyen en el desarrollo de la enfermedad no es constante, siendo de expresión y penetrancia variables, así como que distintas mutaciones del mismo gen dan distintos fenotipos de enfermedad en cuanto a su curso y gravedad (2, 5).

CONCLUSIÓN

Ante la evidencia de que la HAP hereditaria tiene aún peor pronóstico que la HAP idiopática, y de que normalmente afecta a pacientes más jóvenes, los objetivos terapéuticos deben ser especialmente exigentes en este subgrupo de pacientes, para lo que se debe adoptar una estrategia terapéutica que consiga que el paciente se mantenga clínicamente estable y con hallazgos en las exploraciones que indiquen buen control y estabilidad de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh A. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60-72.
2. Machado R, Eickelberg O, Elliott C. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54:S32-42.
3. Sztrymf BCF, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, Montani D, Souza R, Simonneau G, Soubrier F, Humbert M. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1377-83.
4. Rubin LJ. BMPR2 mutation and outcome in pulmonary arterial hypertension: clinical relevance to physicians and patients. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177:1300-1.
5. Austin ED, Loyd JE. Heritable forms of pulmonary arterial hypertension. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2013;34(5):568-580.

Tratamiento combinado de inicio en la hipertensión arterial pulmonar severa de debut

María Loreto Alemany Francés

Sección de Neumología. Hospital Morales Meseguer. Murcia.

CASO CLÍNICO

Mujer que ingresa en Neumología de nuestro centro a la edad de 39 años, en junio de 2009.

AP: Fumadora de 9 paq/año. HTA leve. Discreta colestasis detectada por su médico de AP, atribuida a esteatosis hepática. Madre de dos hijos sanos. No historia de abortos, consumo de tóxicos o anorexígenos, trombosis venosa o cardiopatía. Desde cuatro años antes con estudio ORL y neurológico normal. En el transcurso de dicho estudio, un año antes se detecta una gammapatía monoclonal de significación incierta IgG kappa, en seguimiento por Hematología y sin tratamiento. Situación basal adecuada para su edad hasta dos años antes.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Ingreso: Junio a septiembre de 2009

Desde al menos dos años antes, disnea de evolución progresiva hasta hacerse de pequeños esfuerzos asociada a cuadros presincopales y episodios ocasionales de dolor centrotorácico. En las semanas previas el dolor torácico se hace casi continuo y se añaden distensión abdominal y edemas en miembros inferiores. A la exploración física, obesidad moderada; Sat O_2 basal: 93%; FC: 120 lpm; FR: 18 rpm; yugulares ingurgitadas a 45º; AC: rítmico, soplo sistólico III/VI en focos de la base y zona paraesternal; hepatomegalia y ascitis ligeras. Discretos edemas bilaterales. No signos de trombosis venosa profunda.

Exploraciones complementarias

- **Hemograma y bioquímica básica:** sin alteraciones.
- **Proteinograma:** Proteínas: 7,7 g/l; albúmina: 4,2 g/l; Ig: 1,4 g/l; Resto de gammaglobulinas normales; pico monoclonal IgG kappa.
- **NT-proBNP:** 1.306.
- **Serología virus B y C, VIH, estudio de autoinminudad y estudio de trombofilia:** Negativos.

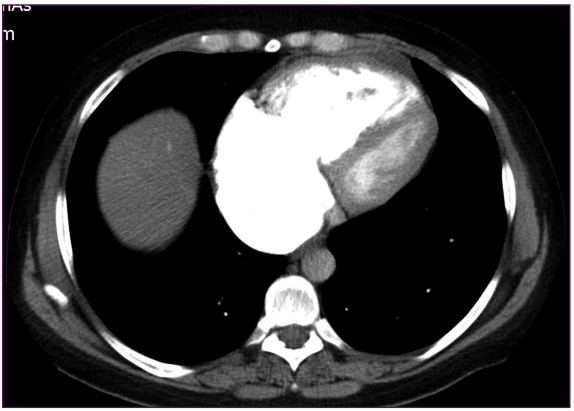

Figura 1. Ecocardiografía inicial.

- **RX DE TÓRAX:** Aumento del cono de la pulmonar; oligohemia periférica.

- **ECG:** RS a 70 lpm, con signos de sobrecarga sistólica de VD.

- **TAC TORÁCICO-ANGIO-TAC (Fig. 1):** sin defectos de repleción en el árbol arterial pulmonar; arteria pulmonar aumentada de calibre (3,4 cm de diámetro) con lobares, segmentarias y subsegmentarias prominentes. Parénquima con patrón de atenuación en mosaico. Crecimiento franco de cavidades derechas, especialmente de AD, con dilatación de VCI y suprahepáticas, y reflujo de contraste a estas últimas. No derrame pleural ni pericárdico.

- **Gammagrafía pulmonar ventilación-perfusión:** Baja probabilidad.

- **Espirometría forzada:** FVC: 95% (3.650 ml); FEV1: 90% (3.450 ml); Coc: 88%.

- **Difusión CO:** DLCO: 53%; DLCO/VA: 78%.

- **ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA:** VI sin hipertrofia, con FE normal. AI normal. Gran dilatación de cavidades derechas con rectificación del tabique interauricular e interventricular. VD: 55 mm, hipocinético con TAPSE: 11; TEI: 0,41. AD muy dilatada; IT severa con PSAP estimada 115 mmHg. VCI dilatada- sin colapso inspiratorio.

- **ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA:** Sin evidencia de CIA ni de FOP.

- **TEST DE LA MARCHA:** 246 metros; no desatura con el esfuerzo.

- **Ergoespirometría:** VO_2: 11 ml/kg/min (49%); umbral anaerobio 8 ml/kg/min (61%).

- **Cateterismo derecho:** AD: 5, PAP: 118/68/36, PCP: 10, PTDVI: 6, RVP: 12 UW; GC: 4,88; Sat O_2 venosa mixta: 63%

- **Estudio hematológico:** Medulograma: CP 5%, algunas de aspecto atípico, biopsia de grasa abdominal negativo para

amiloide, serie ósea negativa, EMG sin datos de polineuropatía.

Actitud inicial

En el momento del diagnóstico, la coexistencia de una hipertensión pulmonar severa y una discrasia de células plasmáticas con VEGF elevado, sugirió la asociación entre ambos procesos (hipertensión pulmonar asociada a gammapatía monoclonal: síndrome POEMS incompleto) y Hematología planteó tratamiento quimioterápico y eventualmente trasplante de progenitores hematopoyéticos. En esta coyuntura se decidió consultar el caso a la unidad de referencia de Hipertensión Pulmonar del Hospital 12 de Octubre. Dada la severa disfunción VD, se aconsejó iniciar tratamiento combinado con epoprostenol y bosentan, valorando posteriormente tratamiento hematológico según evolución. En la unidad local se insertó catéter de Hickman y se inició epoprostenol (al alta 12 ng/kg/min) y bosentan hasta alcanzar 125 mg/12 horas. Se asoció anticoagulación oral con warfarina.

Tabla I. Curso de la enfermedad

Septiembre 2009	En los tres meses posteriores al inicio del tratamiento desaparecen los cuadros presincopales, el dolor torácico y los edemas y hay una mejora franca de la tolerancia a esfuerzos que pasa a CF II-III. Se progresa a 18 ng/kg/min de epoprostenol y se sustituye bosentan por sildenafilo 20 mg/8 horas, por empeoramiento de la función hepática.
Marzo 2010	Se mantiene una evolución clínica favorable y la paciente pasa a CFII. Las exploraciones adicionales confirman la mejoría: • NT-proBNP: 755 • WT 6 minutos: 440 m; TA normal; No desatura al esfuerzo • Ergoespirometría: VO_2: 12 ml/kg/min (55%); umbral anaerobio: 7 ml/kg/min (57%) • Ecocardiografía: VD: 46; TAPSE: 17, AD muy dilatada; IT moderada. Ante la mejoría alcanzada, se decide iniciar tratamiento hematológico (esquema con ciclofosfamida 1 g/m^2 y dexametasona 40 mg/12 horas en pulsos) y se mantiene tratamiento vasodilatador. Se completan ocho ciclos alcanzando la paciente una remisión completa.
Octubre 2010	La paciente sigue estable en CF II, • NT proBNP: 312 • WT 6 minutos: 452 m; TA normal; no desatura al esfuerzo • Ergoespirometría: VO2 15 ml/kg/min (60%); umbral anaerobio: 7 ml/kg/min (57%) • Ecocardiografía: VD: 41; TAPSE: 21, AD dilatada; IT moderada.
Marzo 2012	Ante la demanda insistente de la paciente, se decide iniciar el descenso de dosis con epoprostenol, añadiendo al tratamiento ambrisentan 5 mg/día.
Julio 2012	Se observa ligero aumento de la RVP pero persisten datos funcionales y hemodinámicos de buen pronóstico (en el cateterismo de estrés, aumento de las presiones pulmonares y del GC, sin aumento sustancial de las RVP). Se alcanzan 10 ng/kg/minuto y se incrementa la dosis de sildenafilo a 60 mg/8 horas. Se mantiene lento descenso del epoprostenol.
Junio 2013	Se alcanzan 6 ng/kg/min encontrándose la paciente en CF I (monta en bici una hora al día y sube cuatro pisos); ingresa para cambio de epoprostenol iv a iloprost inhalado (9 inh/día) que transcurre sin complicaciones.
Mayo 2015	Desde la suspensión del epoprostenol y en triple tratamiento con iloprost inhalado (9 inh/día), sildenafilo 60 mg/8 h y ambrisentan 5 mg/día, se mantiene estable clínica, funcional y hemodinámicamente hasta la actualidad. Se retira catéter de Hickman.

DISCUSIÓN

Series históricas y recientes de pacientes no tratados con HAP (1, 2) muestran que al menos el 24% de ellos se encuentran ya en CF IV cuando son diagnosticados. Sin embargo, sorprende que ensayos clínicos recientes incluyen un porcentaje mínimo de pacientes en CF IV, que a veces no sobrepasa el 5% del total (3). Este escaso número obedece a varias circunstancias. Por un lado, la orientación de los estudios de los últimos años hacia las nuevas terapias orales; Por otro lado, factores intrínsecos a la investigación en pacientes jóvenes y con patología grave: 1) Los criterios de inclusión/exclusión exigidos en la mayoría de los ensayos clínicos pueden resultar muy exigentes para ellos (ej. TM6M>100 m); 2) La fuerte evidencia sobre su pronóstico infausto y sobre la mejoría de su supervivencia con fármacos como el epoprostenol, los ha excluido de los ensayos controlados con placebo por motivos éticos.

Desde hace años es sabido que la CF basal influye de manera decisiva en el pronóstico de la enfermedad (4), circunstancia esta refrendada recientemente por el estudio REVEAL tras cinco años de seguimiento (5). Sin embargo, debe recordarse que la mejoría de la CF a los tres meses de iniciado el tratamiento en pacientes en CF III y IV representa un indicador de buen pronóstico todavía más potente (6).

También hay estudios longitudinales recientes (a tres años), que ponen de relieve sobre un total de casi 900 pacientes, que ninguno de los fallecidos durante el intervalo de estudio (21%) fueron remitidos nunca a un centro de referencia. Además, casi el 90% recibían exclusivamente tratamiento oral cuando fallecieron (7,8). Esta evidencia contrasta con los ensayos iniciales de tratamiento con epoprostenol/placebo y los estudios longitudinales posteriores valorando supervivencia en pacientes en CF IV, que han mostrado reiteradamente una significativa mejoría de la supervivencia en pacientes tratados con epoprostenol (4, 6, 9). Por este motivo, las guías actuales (10) mantienen una recomendación IA en el tratamiento de primera línea con epoprostenol en este grupo de pacientes.

En nuestro caso, el debut de la paciente en CF IV obligó al inicio inmediato de epoprostenol IV combinado con bosentan como terapia de primera línea, tras consultar con una unidad de referencia. La evolución clínica tras tres meses de tratamiento a CF II-III predijo la tendencia a la evolución favorable posterior.

A pesar de la mejoría obtenida tras los primeros tres meses de tratamiento combinado, se decidió, dada la gravedad del caso y la persistencia de datos funcionales y ecocardiográficos de severidad asociar un tercer fármaco (sildenafilo) y sustituir el bosentan por ambrisentan, debido a la aparición de hepatotoxicidad moderada.

Las guías anteriores indicaban el empleo de una terapia escalonada o secuencial (por objetivos), de manera que si la respuesta alcanzada con el tratamiento de primera línea no era satisfactoria, se es-

calaba un tratamiento combinado de manera secuencial. En pacientes en CF IV una respuesta inadecuada se define como una falta de rápida mejoría a una CF mejor (III o menos). En las guías actuales se desafía el concepto de terapia orientada por objetivos y apoyan la estrategia orientada por resultados al menos durante el abordaje inicial de manejo de la HAP (10 y 11). El empleo de esta estrategia se basa en la elevada mortalidad de la HAP que iguala la de las neoplasias y enfermedades críticas, donde el tratamiento no es secuencial sino combinado desde el principio. Existe un estudio que compara un grupo de pacientes en CF avanzada tratado inicialmente con epoprostenol y bosentan con un grupo control histórico tratado con epoprostenol en monoterapia que muestra una mejora hemodinámica para el grupo de tratamiento combinado, aunque sin traducción clínica o en términos de supervivencia (12). Sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio observacional con un seguimiento medio de dos años, en pacientes con HAP idiopática de reciente diagnóstico, enrolados en el registro francés y tratados con epoprostenol, que mostró una mejoría clínica (CF, CF y hemodinámica) y de supervivencia en el grupo que no había recibido ningún tratamiento especifico previo y que fue tratado desde el inicio con epoprostenol (grupo de tratamiento *naïve*). La magnitud de esa mejora en la supervivencia aún se hacía más notoria en un subgrupo de aquel que recibió de entrada tratamiento combinado con epoprostenol y terapia oral (13). A pesar de estos resultados prometedores, es necesario realizar estudios prospectivos randomizados doble ciego a largo plazo que determinen de forma concluyente el efecto de la terapia combinada así como los agentes a emplear, sus combinaciones, duración, dosis, etc (3).

Se ha descrito la excepcional asociación de hipertensión pulmonar y discrasia de células plasmáticas con VEGF elevado y la regresión de aquella con quimioterapia. Tras la valoración conjunta de nuestra paciente por los Servicios de Neumología de nuestro hospital y por los Servicios de Cardiología y de Hematología del hospital de referencia, ambas entidades se consideraron epifenómenos independientes y el caso una hipertensión arterial pulmonar idiopática. La evolución inicial con tratamiento especifico frente a la HAP cambió el curso evolutivo de la enfermedad mucho antes del inicio de la QT. Por otro lado, en los últimos 15 meses, Hematología viene detectando un aumento paulatino de los niveles de VEGF que hacen sospechar una nueva recaída de su proceso hematológico, sin que exista evidencia alguna de empeoramiento clínico, funcional o hemodinámico de la HAP.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991 Sep 1;115(5):343-9.
2. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, Wu Y, Deng KW, Wang H et al. Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familiar pulmonary arterial hypertension. Chest. 2007 Aug;132(2):373-9.
3. Vachiery JL, Simmoneau G. Management of severe pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev. 2010 Dec;19(118):279-87.
4. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of

epoprostenol therapy. Circulation. 2002 Sep 17; 106(12):1477-82.

5. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E et al. Five-Year Outcomes of Patients Enrolled in the REVEAL Registry. Chest 2015;148(4):1043-54.
6. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol. 2002 Aug 21;40(4):780-8.
7. Delcroix M, Spaas K, Quarck RI. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension: a plea for earlier parenteral prostacyclin therapy. Eur Respir Rev 2009;18 (114):253–59.
8. Tankersley MA, D'Albini LD, Ozanich AN, Whitman AJ. A 36 month survival analysis of patients beginning oral PAH monotherapy: an indication for escalation of therapy? Pulmonary Hypertension Association Congress 2008.
9. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med. 1996;334:296-302.
10. 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). Eur Heart J. 2015 Aug 29.
11. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):834-44.
12. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, Jaïs X, Montani D, Humbert M et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: An observational study. J Heart Lung Transplant 2012;31(2):150-8.
13. Bergot E, Sitbon O, Cottin V, Prebot G, Canuet M, Bourdin A et al. Current epoprostenol use in patients with severe idiopathic, heritable or anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension: data from the French pulmonary hypertension registry. Int J Cardiol. 2014; 172(3): 561-7.

Mejoría de marcadores pronósticos en hipertensión arterial pulmonar idiopática tras monoterapia con ambrisentan

Carlos Ortiz Bautista, Laura Morán Fernández, Andrés Quezada Loaiza y Pilar Escribano Subías

Servicio de Cardiología. Unidad de Hipertensión Pulmonar.
Hospital General Universitario 12 de Octubre. Madrid .

CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas y con antecedentes personales de:

-Extabaquismo de medio paquete día hasta 2001. No otros factores de riesgo cardiovascular conocidos ni hábitos tóxicos.

-Cáncer vesical en 2003, tratado con cirugía, quimioterapia y radioterapia.

-Cáncer de mama en 2005, tratado con cirugía conservadora, radioterapia y tratamiento hormonal con letrozol hasta enero de 2011. Actualmente en remisión completa.

-Menopausia desde los 45 años.

-En tratamiento médico habitual con: Espironolactona 50 mg/24 h y torasemida 5 mg/24 h.

Desde octubre de 2011 refiere disnea de esfuerzo progresiva hasta hacerse a mínimos esfuerzos, no ortopnea ni disnea paroxística nocturna. Refiere además episodios de angor para moderados esfuerzos, sin carácter progresivo ni episodios en reposo. No signos de congestión periférica. No síncopes ni presíncopes, no cuadros de hemoptisis. En ecocardiograma se objetiva hipertensión pulmonar severa sin cardiopatía izquierda. Se deriva a consulta de Hipertensión Pulmonar para estudio.

En la exploración física destaca presión venosa yugular elevada, rítmica, desdoblamiento y aumento del segundo tono, auscultación pulmonar normal, abdomen normal, miembros inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda y pulsos periféricos conservados.

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- **Electrocardiograma:** Ritmo sinusal, eje derecho, signos de hipertrofia y sobrecarga ventricular derecha.
- **Radiografía de tórax:** Crecimiento de cavidades derechas, engrosamiento de los hilios pulmonares con disminución de trama vascular periférica sugerente de hipertensión arterial pulmonar, parénquima pulmonar sin alteraciones (Fig. 1).
- **Analítica:** destaca NT-proBNP de 3.409 pg/dl; resto sin alteraciones.
- **Gammagrafía de ventilación/perfusión:** Perfusión heterogénea con ventilación conservada en campo pulmonar derecho.
- **Pruebas de función respiratoria y pletismografía:** FEV1: 2.250 (109%); FVC: 2.760 (112%); FVC/FEV1: 81%; TLC 109%; VR: 116,3%; DLCO: 49,5%; DLCO-VA: 48,8%.
- **Test 6 minutos:** Camina 387 m. Desaturación severa en el ejercicio hasta 72%. BORG 8.
- **Ecocardiograma transtorácico:** Ventrículo izquierdo no dilatado, hipertrofia concéntrica moderada y función ventricular izquierda normal. Válvula mitral y aórtica morfológica y funcionalmente normales. Ventrículo derecho ligeramente dilatado (42 mm) con función moderadamente deprimida (TAPSE: 14mm, S´8 cm/sg, índice de Tei 0,58). Insuficiencia tricúspide moderada por dilatación del anillo con hipertensión pulmonar severa (presión sistólica arterial pulmonar 85-90 mmHg).
- **TAC pulmonar:** Parénquima pulmonar sin alteraciones, ausencia de defectos de repleción en segmentos de arterias pulmonares visualizados, no adenopatías

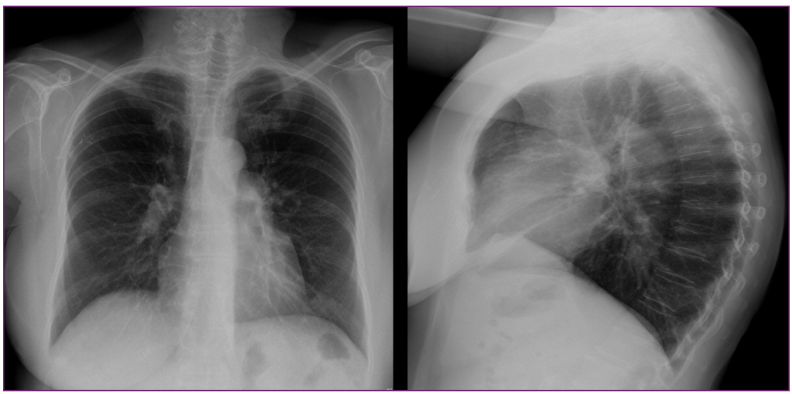

Figura 1.Radiografía en proyecciones posteroanterior (izquierda) y lateral (derecha). Nótese el aumento de hilios pulmonares, sugerente de hipertensión pulmonar y la disminución del espacio retroesternal sugerente de dilatación de ventrículo derecho.

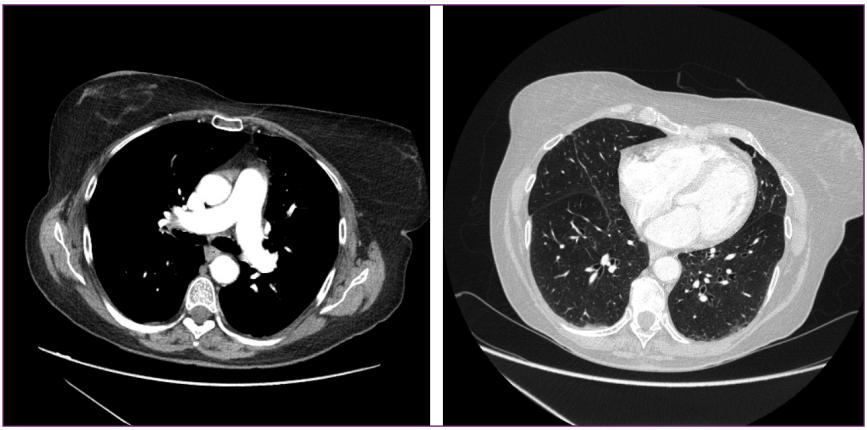

Figura 2. Angio-TAC pulmonar. Ventana ósea (izquierda) y ventana de parénquima (derecha). Signos indirectos de hipertensión pulmonar (aumento de la relación diámetro aorta/diámetro arterial pulmonar). Ausencia de defectos de repleción en segmentos de arterias pulmonares. Parénquima pulmonar sin alteraciones. Dilatación de ventrículo derecho.

mediastínicas. Ventrículo derecho dilatado e hipertrófico. (Fig. 2).

- **Cateterismo cardiaco derecho:** Basal: Presión aurícula derecha: 8 mmHg. Presión ventrículo derecho: 97/17 mmHg. Presión arteria pulmonar 97/35/58: mmHg. Presión capilar pulmonar: 9 mmHg. Gasto cardiaco: 2,4 l/min. Índice cardiaco 1,4 l/min/m^2. Resistencias pulmonares arteriolares: 23,97 unidades Wood. Sat 0_2 en arteria pulmonar 56,1%. Test agudo vasodilatador con óxido nítrico: Presión aurícula derecha: 5 mmHg. Presión arteria pulmonar: 82/24/47 mmHg. Presión capilar pulmonar: 4 mmHg. Gasto cardiaco: 1,89 l/min. Índice cardiaco: 1,1 l/min/m^2. Resistencias pulmonares arteriolares: 24,87 unidades Wood. Sat 0_2 en arteria pulmonar: 77,3%.

Tras realización de estudio se llega al diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar idiopática y dada la clase funcional de la paciente, los datos de mal pronóstico y la ausencia de respuesta vasodilatadora en el test agudo con óxido nítrico, se inicia tratamiento médico con ambrisentan 10 mg/24 h.

Al mes del inicio del tratamiento con ambrisentan la paciente refiere mejoría clínica hasta clase funcional II/IV, que se mantuvo en el seguimiento hasta enero de 2015, que refiere encontrarse en clase funcional I-II/IV. A los dos años del inicio del tratamiento se realizó una resonancia magnética cardiaca, en la que se objetivó un ventrículo derecho hipertrófico, de diámetros normales y con función conservada (fracción de eyección: 55%) (Fig. 3).

De forma paralela a la mejoría en la clase funcional y de los diámetros y función ventricular derecha, se objetivó mejora de otros marcadores pronósticos en la hiper-

tensión pulmonar como son el NT-proBNP (Fig. 4), test de los 6 minutos (Fig.5) y parámetros hemodinámicos (Fig.6).

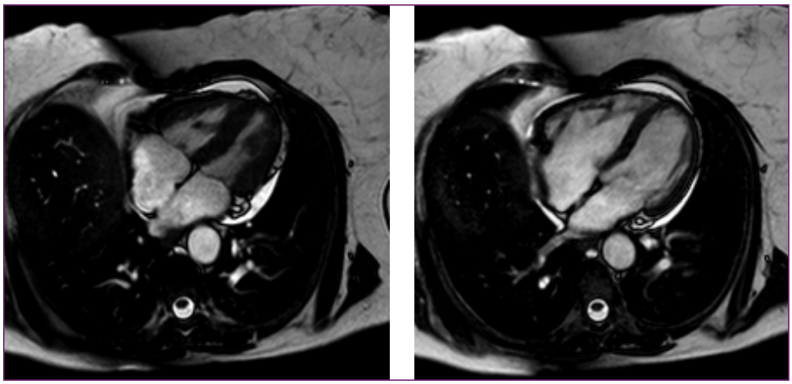

Figura 3. Resonancia magnética cardiaca. Izquierda (sístole). Diástole (derecha). Ventrículo derecho con volúmenes normales para su edad y superficie corporal, hipertrofiado, con función sistólica normal (FEVD: 55%). Ligera rectificación del septo interventricular en sístole. Derrame pericárdico ligero.

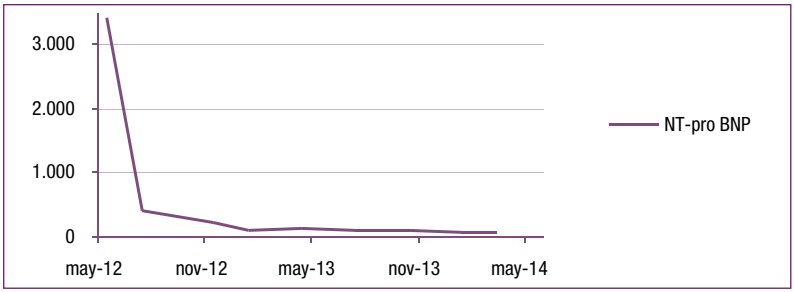

Figura 4. Evolución del NT-proBNP en el seguimiento.

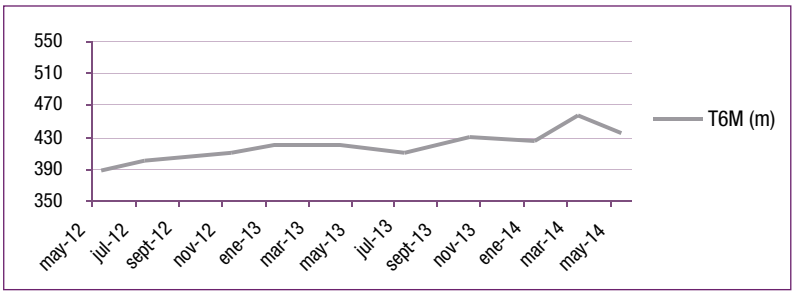

Figura 5. Evolución de la distancia recorrida en el test de los 6 minutos. T6M: test 6 minutos.

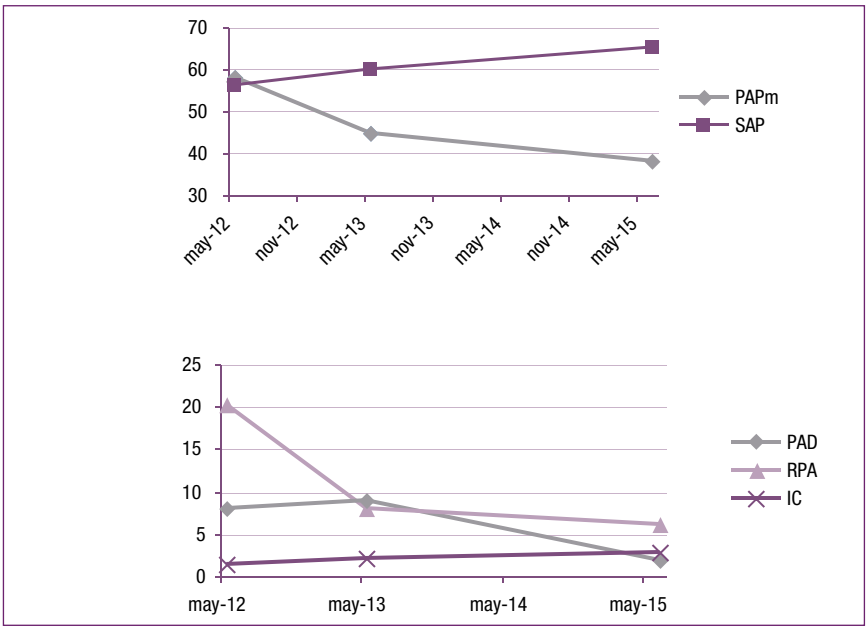

Figura 6. Evolución de parámetros hemodinámicos en el seguimiento. IC: índice cardiaco (L/min/m^2). PAD: presión aurícula derecha (mmHg). PAPm: presión arterial pulmonar media (mmHg). RPA: resistencias pulmonares arteriales (Unidades Wood). SAP: saturación arterial de oxígeno (%).

DISCUSIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) corresponde al grupo 1 de la clasificación de hipertensión pulmonar (1) y se define como la presencia de hipertensión pulmonar precapilar valorado con cateterismo cardiaco derecho (presión arterial pulmonar media ≥25 mmHg, presión capilar pulmonar ≤15 mmHg y resistencia vascular pulmonar >3 UW) en ausencia de signos de tromboembolismo pulmonar crónico y enfermedad pulmonar parenquimatosa (2). La hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) es una entidad rara y cuyo diagnóstico solo puede hacerse por exclusión del resto de entidades que conforman la hipertensión pulmonar del grupo 1 (HAP) (2). El tratamiento de la HAPI está basado en medidas generales (ejercicio físico de baja intensidad, dieta baja en sodio, oxigenoterapia para Sat O_2 >90% y anticoagulación con rango de INR: 1,5-2,5), tratamiento médico con vasodilatadores pulmonares específicos (inhibidores de la fosfodiesterasa 5, estimuladores solubles de la guanilato-ciclasa, antagonistas del receptor de endotelina, prostaciclinas) y, en última instancia y para casos muy concretos, la septostomía auricular y el trasplante pulmonar (1, 2).

Se han publicado múltiples ensayos clínicos con diversos fármacos vasodilatadores que han demostrado mejoría de parámetros pronósticos en pacientes con HAPI (2). Los objetivos que se pretende conseguir con el tratamiento médico son: clase funcional I-II, normalización de diámetros y función ventricular derecha, distancia recorrida en el test 6 minutos (T6M) >380 metros, presión aurícula derecha <8 mmHg, índices cardiacos >2,5 l/min/m^2, consumo pico de oxígeno >15 ml/kg/min, equivalentes de CO_2 <45 l/min y normalización de cifras de NT-proBNP (2). Ambrisentan, un antagonista selectivo del receptor de endotelina-A, ha demostrado mejoría de la capacidad aeróbica de pacientes con HAPI valorado mediante T6M (3). En este caso que presentamos no solo se objetiva esta mejoría de la capacidad aeróbica tras monoterapia con ambrisentan, sino también mejoría del resto de parámetros pronósticos, alcanzando los objetivos marcados para el tratamiento médico.

Agradecimientos: La financiación para este estudio fue suministrado por el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, a través de la Red de Investigación Cardiovascular.

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). Eur Heart J. 2015 Aug 29.
2. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2015;65(18):1976-97.
3. Galié N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation. 2008 Jun 10;117(23):3010-9.

Mujer joven con síncopes de repetición y deterioro de la clase funcional por hipertensión arterial pulmonar idiopática severa

Violeta Román Barba, Paula Domínguez Manzano, Andrés Quezada Loaiza y Pilar Escribano Subías

Servicio de Cardiología. Unidad de Hipertensión Pulmonar.
Hospital General Universitario 12 de Octubre. Madrid.

CASO CLÍNICO

Mujer de 27 años, natural de España, con antecedentes de enfermedad de Raynaud con anticuerpos anti-Ro y ANA positivos, hipotiroidismo en tratamiento hormonal sustitutivo y fumadora de seis cigarrillos diarios, comienza con episodios súbitos de disnea, astenia y visión borrosa de escasos minutos de duración sin síndrome confusional asociado. Acompaña deterioro de la clase funcional con angina de mínimos esfuerzos, motivo por el cual se decide estudio cardiológico (febrero de 2012).

A su ingreso, se observa TA en el límite bajo de la normalidad para su edad y talla (TA: 99/54), frecuencia cardiaca normal (66 lpm) y Sat 0_2 de 94%. En la exploración física presenta una auscultación cardiaca rítmica sin soplos significativos, con S2 aumentado y desdoblado, sin signos de congestión venosa sistémica.

Durante su estancia se realizaron las siguientes pruebas:

- Electrocardiograma **(Fig. 1)**: Ritmo sinusal a 60 lpm. Eje del QRS desviado a la derecha con signos eléctricos de sobrecarga de ventrículo derecho (VD) (R´ predominante en V1 y ondas T negativas en precordiales derechas).
- Radiografía de tórax **(Fig. 2):** En proyección posteroanterior no hay cardiomegalia (ICT: 0,46) y los campos pulmonares presentan una trama vascular normal con leve predominio del cono pulmonar. En proyección lateral llama la atención el crecimiento ventricular derecho.
- Analítica de sangre: Hemoglobina 15 g/dl, hematocrito 30,5%, plaquetas 183.000. Bioquímica normal con perfil hepático y renal normal. Perfil lipídico y perfil férrico

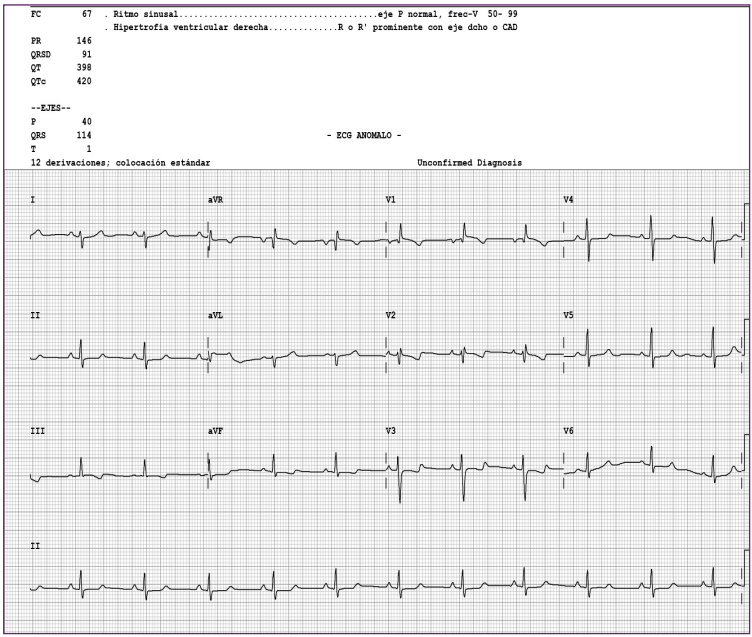

Figura 1. Electrocardiograma.

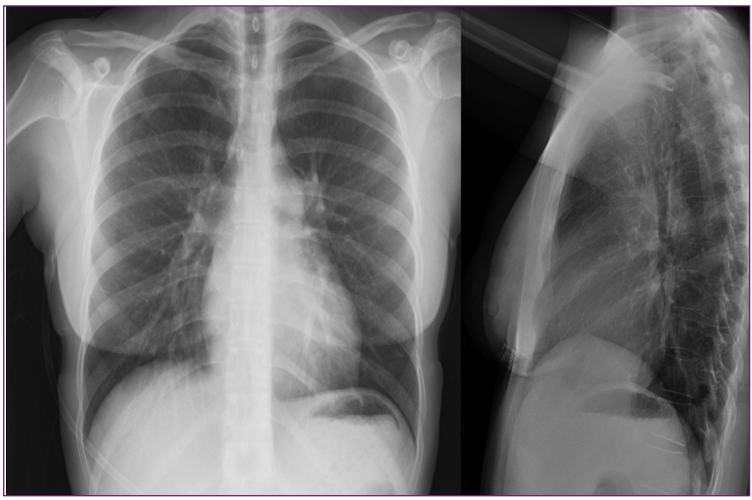

Figura 2. Radiografía de tórax.

normal. Equilibrio AB pH: 7,43; pCO_2: 32; pO_2: 80,6; HCO_3: 20,8; NT-proBNP: 765 pg/ml.

- **Ecocardiograma (Fig. 3):** VD dilatado (39 mm) e hipertrófico (9 mm), con hipoquinesia global (TAPSE: 18 mm). Índice de excentricidad: 1,5. Aurícula derecha (AD) (15 cm^2) mínimamente dilatada. Cavidades izquierdas normales. Insuficiencia tricúspide ligera, que permite estimar una presión sistémica pulmonar (PSP) de 75 mmHg (PAD estimada: 5 mmHg). No datos de congestión venosa sistémica.
- **Gammagrafía de ventilación/perfusión:** Dentro de la normalidad.
- **Pruebas de función respiratoria:** FVC: 3,14 (85,4%); FEV1: 2,78 (86,8%), FEV1/FVC: 88,7; DLCO: 63%; KCO: 69,3%. TLC: 4.730 (94%); VA: 4.370 (90%); RV: 1.460 (104%).
- **CRM** (Fig. 4): Qp/Qs: 1,07. Ventrículo derecho ligeramente dilatado e hipertrófico, con función sistólica global deprimida (VTD: 133 ml (82 ml/m^2); VTS: 62 ml (38 ml/m^2); FE: 40%). Septo interventricular: aplanamiento sistodiastólico del septo, con índice de excentricidad diastólico de 1,5. Aurícula derecha levemente dilatada (56 x 45 mm; área: 23 cm^2). Dilatación del tronco de la arteria pulmonar, con un diámetro 34 mm. En las secuencias de realce tardío se objetiva captación patológica a nivel del septo interventricular posterior, en la región de inserción de la pared libre posterior del VD.
- **Cateterismo cardiaco derecho:** Basal: PAD: 9 mmHg; PAP: 96/36/(58) mmHg; PCP: 10 mmHg; SvO_2: 76%; GC: 4,08; RVP: 14,22 UW. IC: 2.552. Test vasodilatador agudo con NO: PAD: 10 mmHg; PAP: 74/23/(45) mmHg; PCP: 10 mmHg; GC: 3,96; RVP: 11,36 UW.

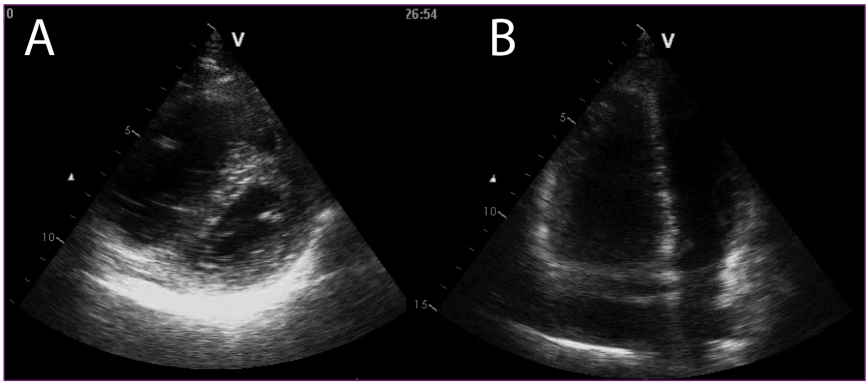

Figura 3. Ecocardiograma inicial diagnóstico. A. Aplanamiento del tabique interventricular (TIV) en sístole grados II-III como signo indirecto de HAP severa. B. Dilatación e hipertrofia de ventrículo derecho.

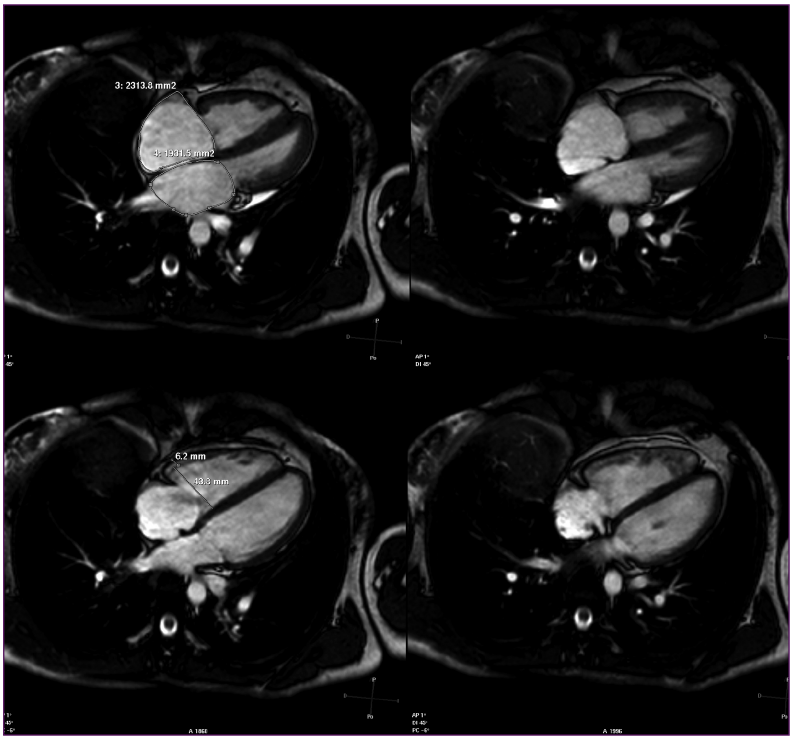

Figura 4. CRM. Ventrículo derecho ligeramente dilatado e hipertrófico, con función sistólica global deprimida.

- **Test de la marcha de los 6 minutos:** 376 metros. BORG: 5; no desatura durante la prueba. Buena respuesta de la tensión arterial.

Con estos datos se concluye que la paciente presenta hipertensión arterial pulmonar (HAP) severa asociada a conectivopatía con disfunción sistólica moderada-severa del ventrículo derecho, sin insuficiencia respiratoria en el momento actual. Se descartan hipertensión pulmonar del grupo 2 (ausencia de cardiopatía izquierda), del grupo 3 (ausencia de patología respiratoria). Se realizó test vasodilatador agudo con óxido nítrico, que fue negativo, razón por la cual se decide iniciar tratamiento vasodilatador pulmonar específico.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Se inició tratamiento combinado con ambrisentan 5 mg: 2 comprimidos/24 h y tadalafilo 20 mg: 1 comprimido/24 h con

buena tolerancia (5 marzo de 2012), además de anticoagulación oral.

En abril de 2012, la paciente mantiene CF II-III sin presentar episodios sincopales ni angina. En relación al tratamiento presenta como efectos secundarios sensación de edema periférico, rinitis y cefaleas, que han ido mejorando progresivamente. Se realiza test de la marcha de los 6 minutos en el que desatura hasta el 86% a los dos minutos de la prueba. Se decide aumento de dosis de tadalafilo a 40 mg/24 h.

A los dos meses del aumento de la dosis del tratamiento, la paciente refiere mejoría de su situación clínica con CF II. No ha presentado episodios de síncope ni angina. En test de la marcha de los 6 minutos la paciente recorre una distancia de 480 metros con adecuada respuesta tensional. No presenta desaturación durante el mismo. Analítica de sangre con NT-proBNP: 247 pg/ml.

En marzo de 2013 la paciente presenta un empeoramiento clínico. Comienza de manera súbita con sensación de mareo junto con dolor centro torácico no irradiado que ocurre durante el esfuerzo físico y mejora en reposo. No episodios sincopales. Acompaña aumento de la disnea en los últimos meses. A la exploración física destacan los tonos cardiacos rítmicos pero ligeramente apagados sin soplos significativos. No extratonos. AP normal. Analítica de sangre con NT-proBNP: 3.562 pg/ml. En RX de tórax se observa cardiomegalia (ICT: 0,58) a expensas de cavidades derechas con desplazamiento del ápex cardiaco hacia axila izquierda (Fig. 5). El ecocardiograma transtorácico de urgencia muestra disfunción severa de ventrículo derecho y derrame pericárdico lev, con índice de excentricidad de 1,9.

Durante su ingreso se realiza cateterismo derecho: PCP media: 7, AP 95/44/63; sat. oxígeno en AP: 57%; CD: 95/11; AD media: 11;

Figura 5. Cardiomegalia a expensas de VD (ICT: 0,58).

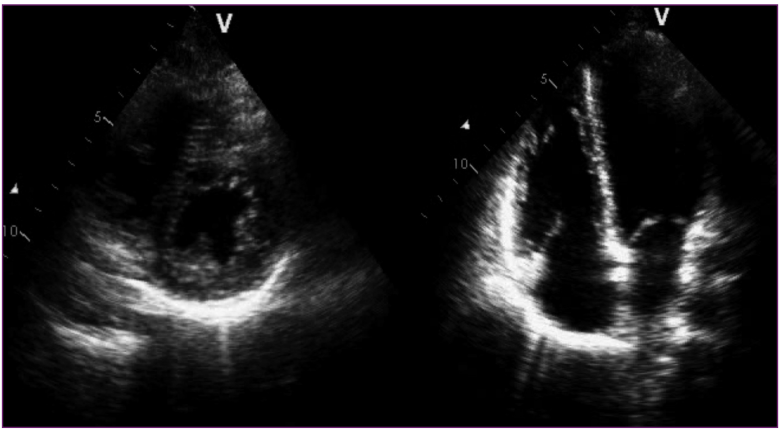

Figura 6: Normalización del tamaño VD con hipertrofia leve. TIV tipo I como signo indirecto de presiones pulmonares bajas.

GC: 2,48; IC: 1,5; RVP: 22,5 UW. En ecocardiograma transtorácico se observa un VD dilatado e hipertrofiado con FE severamente deprimida. Cava inferior dilatada 25 mm con colapso inadecuado. Derrame pericárdico leve 6 mm anterior a VD. Insuficiencia tricúspide leve con PSP estimada de 105 mmHg. La valoración de los factores pronósticos de los pacientes con HAP es un proceso dinámico y continuo. Se inicia tratamiento con prostanoides en infusión subcutánea (Teprostinil®), con buena respuesta, por lo que se da de alta a la paciente.

En sucesivas revisiones hasta el momento actual la paciente se encuentra clínicamente estable en CF I-II y asintomática. En analítica de control mantiene buenas cifras de NT-proBNP de 180 pg/ml. En el test de la marcha de los 6 minutos la paciente alcanza los 566 metros sin desaturación. La última ecocardiografía transtorácica (Fig. 6) muestra un VD no dilatado (DTD: 32 mm), hipertrofiado (9 mm) con función sistólica normal (TAPSE: 23; s: 14; TEI: 0,29). Insuficiencia pulmonar ligera que permite estimar PAP media de 30 mmHg. Aurículas no dilatadas (AI de 15 cm^2 y AD de 17 cm^2). No derrame pericárdico. VCI: 19 mm, con colapso respiratorio >50%.

DISCUSIÓN

La paciente es diagnosticada de hipertensión arterial pulmonar severa idiopática en situación de disfunción ventricular. A pesar de los datos de mal pronóstico en el cateterismo cardiaco durante el empeoramiento clínico, la evolución ha sido satisfactoria, permitiendo estabilizar a la paciente en una CF I-II y ad-

quiriendo de manera progresiva un incremento en la capacidad física. En este caso, se ha instaurado doble terapia desde el inicio con ambrisentan y tadalafilo. Los principales objetivos terapéuticos en las que ha presentado una mejoría importante son: la clase funcional, la posibilidad de caminar más metros en el test de la marcha de los 6 minutos, la recuperación de la función ventricular derecha y el mantenimiento del NT-pro BNP dentro de la normalidad.

	OBJETIVOS TERAPÉUTICOS	
	AL DIAGNÓSTICO	**AÑO 2015**
CLASE FUNCIONAL	**II-III**	**I-II**
TM6 MINUTOS	**376 m**	**566 m**
FUNCIÓN VD (TAPSE)	**18 mm**	**23 mm**
NT-proBNP	**765 pg/ml**	**180 pg/ml**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Volibris 5 mg comprimidos recubiertos con película. Volibris 10 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Volibris 5 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 5 mg de ambrisentan. Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido contiene aproximadamente 95 mg de lactosa monohidrato, aproximadamente 0,25 mg de lecitina (soja) (E322) y aproximadamente 0,11 mg de rojo Allura AC Aluminio Lake (E129). Resto de excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco (E553b), dióxido de titanio (E171) y macrogol/PEG 3350. Volibris 10 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 10 mg de ambrisentan. Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido contiene aproximadamente 90 mg de lactosa monohidrato, aproximadamente 0,25 mg de lecitina (soja) (E322) y aproximadamente 0,45 mg de rojo Allura AC Aluminio Lake (E129). Resto de excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco (E553b), dióxido de titanio (E171) y macrogol/PEG 3350. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película (comprimido). Volibris 5 mg comprimidos recubiertos con película: los comprimidos recubiertos con película son de color rosa pálido, cuadrados, convexos, con "GS" grabado en un lado y "K2C" en el otro. Volibris 10 mg comprimidos recubiertos con película: los comprimidos recubiertos con película son de color rosa oscuro, ovalados, convexos, con "GS" grabado en un lado y "KE3" en el otro. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas -** Volibris está indicado para el tratamiento 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), incluyendo el uso en tratamiento de combinación (ver sección 5.1). Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. **4.2 Posología y forma de administración -** El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de HAP. Posología: *Ambrisentan en monoterapia:* Volibris se debe tomar por vía oral, se debe comenzar con una dosis de 5 mg una vez al día que se podrá aumentar a 10 mg diarios, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad. *Ambrisentan en combinación con tadalafilo:* Cuando se utiliza en combinación con tadalafilo, la dosis de Volibris se debe ajustar hasta alcanzar una dosis de 10 mg una vez al día. En el ensayo AMBITION, los pacientes recibieron 5 mg de ambrisentan diariamente durante las primeras 8 semanas antes de ajustar a 10 mg, dependiendo de la tolerabilidad (ver sección 5.1). Cuando se utilizó en combinación con tadalafilo, los pacientes comenzaron con 5 mg de ambrisentan y 20 mg de tadalafilo. Dependiendo de la tolerabilidad, la dosis de tadalafilo se aumentó a 40 mg después de 4 semanas y la dosis de ambrisentan se aumentó a 10 mg después de 8 semanas. Más del 90% de los pacientes alcanzaron estas dosis. Dependiendo de la tolerabilidad, las dosis también se podrían haber disminuido. Los escasos datos disponibles sugieren que la interrupción brusca del tratamiento con ambrisentan no está asociada con un empeoramiento rebote de la HAP. Cuando se co-administra con ciclosporina A, la dosis de ambrisentan debe ser limitada a 5 mg una vez al día y el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado (ver secciones 4.5 y 5.2). *Pacientes de edad avanzada:* No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5. 2). *Pacientes con insuficiencia renal:* No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Existe experiencia limitada con ambrisentan en individuos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min); se debe iniciar el tratamiento con cautela en este subgrupo, y prestar especial cuidado si la dosis se incrementa hasta los 10 mg de ambrisentan. *Pacientes con insuficiencia hepática:* No se ha estudiado el efecto de ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática (con o sin cirrosis). Debido a que las principales rutas metabólicas de ambrisentan son la glucuronidación y oxidación con posterior eliminación por vía biliar, se podría esperar que la insuficiencia hepática incremente la exposición (C_{max} y AUC) a ambrisentan. Por lo tanto, no se debe iniciar el tratamiento con ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática grave, ni en aquellos con elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas clínicamente significativa (más de 3 veces el límite superior de la normalidad (>3xLSN); ver secciones 4.3 y 4.4). *Población pediátrica:* No se ha establecido la seguridad y eficacia de ambrisentan en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles. Forma de administración: Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se recomienda tragarlos enteros. Se recomienda no fracturar, machacar o masticar el comprimido. **4.3 Contraindicaciones -** Hipersensibilidad al principio activo, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Embarazo (ver sección 4.6). Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable (ver secciones 4.4 y 4.6). Lactancia materna (ver sección 4.6). Insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis) (ver sección 4.2). Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) >3xLSN (ver secciones 4.2 y 4.4). Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con o sin hipertensión pulmonar secundaria (ver sección 5.1). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo -** Ambrisentan no se ha estudiado en un número suficiente de pacientes que permita establecer el balance beneficio/riesgo en pacientes con HAP clasificados como clase funcional I de la OMS. No se ha establecido la eficacia de ambrisentan en monoterapia en pacientes con HAP clasificados como clase funcional IV de la OMS. Si el estado clínico empeora, se debe considerar el cambio a un tratamiento recomendado en el estadío grave de la enfermedad (p. ej. epoprostenol). Función hepática: La HAP se ha asociado con anomalías de la función hepática. Se han observado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo una posible exacerbación de una hepatitis autoinmune subyacente, lesión hepática y elevaciones de las enzimas hepáticas potencialmente relacionadas con el tratamiento con ambrisentan (ver sección 5.1). Por lo tanto, se deben evaluar los niveles de aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con ambrisentan, no debiéndose iniciar el tratamiento en pacientes con valores basales de ALT y/o AST >3xLSN (ver sección 4.3). Se recomienda controlar a los pacientes para detectar signos de daño hepático y hacerles un seguimiento mensual de los niveles de ALT y AST. Si los pacientes desarrollan un incremento inexplicable y sostenido de los niveles de ALT y/o AST clínicamente significativo, o si el incremento de ALT y/o AST va acompañado de signos o síntomas de daño hepático (p. ej. ictericia), se debe interrumpir el tratamiento con ambrisentan. En aquellos pacientes que no presenten síntomas clínicos de daño hepático o de ictericia, se puede considerar el reinicio del tratamiento con ambrisentan, una vez se hayan resuelto las anormalidades en los valores de enzimas hepáticas. Se recomienda el consejo de un hepatólogo. Concentración de hemoglobina: El uso de antagonistas de los receptores de endotelina (AREs), incluido ambrisentan, se ha asociado con una reducción en la concentración de hemoglobina y hematocrito. La mayor parte de estas disminuciones fueron detectadas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, estabilizándose generalmente los niveles de hemoglobina pasado este periodo. Las disminuciones medias desde los valores basales (que van desde 0,9 hasta 1,2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina continuaron hasta los 4 años de tratamiento con ambrisentan, en la extensión a largo plazo de los ensayos clínicos abiertos en fase 3 pivotales. En el período posterior a su comercialización, se han notificado casos de anemia que requirieron transfusiones de glóbulos sanguíneos (ver sección 4.8). No se recomienda iniciar el tratamiento con ambrisentan en pacientes con anemia clínicamente significativa. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina y/o hematocrito durante el tratamiento con ambrisentan, por ejemplo en 1 mes, 3 meses y después periódicamente, de acuerdo con la práctica clínica. Si se observa una disminución en la hemoglobina o hematocrito clínicamente relevante, y se han descartado otras posibles causas, se debe considerar la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento con Volibris. La incidencia de anemia se incrementó cuando ambrisentan fue dosificado en combinación con tadalafilo (frecuencia del evento adverso del 15%), en comparación con la incidencia de anemia cuando ambrisentan y tadalafilo fueron administrados como monoterapia (7% y 11%, respectivamente). Retención de fluidos: Se ha observado aparición de edema periférico con el tratamiento con AREs, incluido ambrisentan. La mayoría de los casos de edema periférico observados durante los ensayos clínicos con ambrisentan fueron de gravedad entre leve y moderada, aunque parece que puede ocurrir con mayor frecuencia e intensidad en pacientes ≥65 años. El edema periférico fue notificado más frecuentemente con ambrisentan 10 mg en ensayos clínicos a corto plazo (ver sección 4.8). Se han notificado algunos casos post-comercialización de retención de fluidos, que ocurrieron semanas después de comenzar el tratamiento con ambrisentan y que, en algunos casos, han requerido la utilización de un diurético o la hospitalización para controlar los fluidos o la insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de fluidos preexistente, se debe controlar clínicamente antes de comenzar el tratamiento con ambrisentan. Si la retención de fluidos es clínicamente relevante durante el tratamiento con ambrisentan, con o sin aumento de peso asociado, se debe llevar a cabo una evaluación adicional para determinar la causa, que podría ser o bien ambrisentan o bien una insuficiencia cardiaca subyacente, y valorar la necesidad de iniciar un tratamiento específico o de interrumpir el tratamiento con ambrisentan. La incidencia de edema periférico se incrementó cuando ambrisentan fue dosificado en combinación con tadalafilo (frecuencia del evento adverso del 45%), en comparación con la incidencia de edema periférico cuando ambrisentan y tadalafilo fueron administrados como monoterapia (38% y 28%, respectivamente). La ocurrencia de edema periférico fue mayor dentro del primer mes tras el inicio del tratamiento. Mujeres en edad fértil: El tratamiento con Volibris no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. En caso de duda acerca del método anticonceptivo más aconsejable para cada paciente, se recomienda consultar a un ginecólogo. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con ambrisentan (ver secciones 4.3 y 4.6). Enfermedad veno-oclusiva pulmonar: Se han notificado casos de edema pulmonar con medicamentos vasodilatadores, como AREs, cuando se usa en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Consecuentemente, si los pacientes con HAP desarrollan edema pulmonar agudo

cuando son tratados con ambrisentan, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Uso concomitante con otros medicamentos: Los pacientes tratados con ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (ver secciones 4.5 y 5.2). Excipientes: Los comprimidos de Volibris contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Los comprimidos de Volibris contienen el colorante azoico 'rojo Allura AC aluminio Lake' (E129), que puede causar reacciones alérgicas. Los comprimidos de Volibris contienen lecitina derivada de soja. Si un paciente fuera hipersensible a la soja, no debe utilizarse ambrisentan (ver sección 4.3). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción -** En estudios no clínicos *in vitro* e *in vivo*, ambrisentan, a concentraciones clínicamente relevantes, no inhibe ni induce la fase I ni II de las enzimas que metabolizan el fármaco, lo que sugiere que ambrisentan tiene un bajo potencial para alterar los niveles de medicamentos metabolizados por estas rutas. Se ha estudiado la posible capacidad de ambrisentan de inducir la actividad del CYP3A4 en voluntarios sanos, y los resultados obtenidos sugieren que ambrisentan no tiene un efecto inductor sobre la isoenzima CYP3A4. Ciclosporina A: La co- administración de ambrisentan y ciclosporina A en estado estacionario tuvo como resultado un aumento de 2 veces en la exposición a ambrisentan en voluntarios sanos. Esto puede ser debido a la inhibición por la ciclosporina A de los transportadores y las enzimas metabólicas implicadas en la farmacocinética de ambrisentan. Por lo tanto, se debe limitar la dosis de ambrisentan a 5 mg una vez al día cuando se co-administra con ciclosporina A (ver sección 4.2). Dosis múltiples de ambrisentan no tuvieron efecto en la exposición a ciclosporina A, por lo que no está justificado el ajuste de dosis de ciclosporina A. Rifampicina: La administración conjunta de rifampicina (un inhibidor de la bomba transportadora de aniones orgánicos [OATP], un potente inductor de CYP3A y 2C19, y un inductor de P-gp y uridina difosfato glucuronosiltransferasas [UGTs]) se asoció con un aumento transitorio (aproximadamente 2 veces) en la exposición a ambrisentan tras las dosis iniciales en voluntarios sanos. Sin embargo, en el día 8, la administración en estado estacionario de rifampicina no tuvo efecto clínicamente relevante en la exposición de ambrisentan. Los pacientes tratados con ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (ver secciones 4.4 y 5.2). Inhibidores de la fosfodiesterasa: La administración conjunta de ambrisentan con un inhibidor de la fosfodiesterasa, como sildenafilo o tadalafilo (ambos sustratos del CYP3A4) en voluntarios sanos, no afectó de manera significativa a la farmacocinética del inhibidor de la fosfodiesterasa ni de ambrisentan (ver sección 5.2). Otros medicamentos para el tratamiento de la HAP: La eficacia y seguridad de ambrisentan cuando se administra de forma conjunta con otros medicamentos para el tratamiento de la HAP (p. ej. prostanoides y estimuladores de la guanilato ciclasa soluble) no ha sido específicamente estudiada en ensayos clínicos controlados en pacientes con HAP (ver sección 5.1). No se prevén interacciones farmacológicas específicas con estimuladores de la guanilato ciclasa soluble o con prostanoides de acuerdo a los datos conocidos de biotransformación (ver sección 5.2). Sin embargo, no se han realizado estudios específicos de interacciones farmacológicas con estos fármacos. Por lo tanto, se recomienda precaución en el caso de administración conjunta. Anticonceptivos orales: En un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos, los niveles en estado estacionario alcanzados con ambrisentan 10 mg administrado una vez al día, no afectaron significativamente a la farmacocinética de una dosis única de etinilestradiol y noretindrona, componentes de un anticonceptivo oral combinado (ver sección 5.2). Según los datos obtenidos en este estudio farmacocinético, no se espera que ambrisentan afecte de manera significativa la exposición a anticonceptivos que contengan estrógenos o progestágenos. Warfarina: En un ensayo en voluntarios sanos, ambrisentan no tuvo efectos sobre la farmacocinética en estado estacionario, ni sobre la actividad anti-coagulante de la warfarina (ver sección 5.2). La warfarina tampoco tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de ambrisentan. Además, la administración de ambrisentan no afectó de forma general a la dosis semanal de anticoagulantes tipo warfarina, al tiempo de protrombina (PT), ni al Índice Internacional Normalizado (IIN o INR). Ketoconazol: La administración de ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) en estado estacionario no produjo un aumento clínicamente relevante en la exposición a ambrisentan (ver sección 5.2). Efecto de ambrisentan sobre los transportadores xenobióticos: Se ha observado que ambrisentan, *in vitro*, y a concentraciones clínicamente relevantes, no tiene efecto inhibitorio sobre los transportadores humanos, incluyendo la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), la proteína 2 relacionada con resistencia a múltiples fármacos (MRP2), la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), los polipéptidos trasportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3) y el polipéptido cotransportador del taurocolato dependiente de sodio (NTCP). Ambrisentan es un sustrato del eflujo mediado por Pgp. Los estudios *in vitro* en hepatocitos de rata, también mostraron que ambrisentan no induce la expresión de las proteínas Pgp, BSEP o MRP2. La administración en estado estacionario de ambrisentan a voluntarios sanos no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la Pgp, administrada en dosis única (ver sección 5.2). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia -** Mujeres en edad fértil: El tratamiento con ambrisentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. Se recomienda hacer pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con ambrisentan. Embarazo: Ambrisentan está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Estudios en animales han mostrado que ambrisentan es teratogénico. No hay experiencia en humanos. Las mujeres que reciben ambrisentan deben ser informadas del riesgo de daño fetal y del tratamiento alternativo que deben iniciar si se quedan embarazadas (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.3). Lactancia materna: Se desconoce si ambrisentan se excreta en la leche materna humana. No se ha estudiado en animales la excreción de ambrisentan en la leche. Por lo tanto, la lactancia materna está contraindicada en pacientes que toman ambrisentan (ver sección 4.3). Fertilidad masculina: El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido asociado a la administración crónica de ERAs, incluyendo ambrisentan (ver sección 5.3). Aunque en el estudio ARIES-E no se encontró una evidencia clara de un efecto perjudicial de la exposición a largo plazo a ambrisentan sobre el recuento de espermatozoides, la administración crónica de ambrisentan se asoció con cambios en los marcadores de la espermatogénesis. Se observó una disminución en la concentración plasmática de inhibina-B y un aumento en la concentración plasmática de la hormona folículo estimulante (FSH). Se desconoce el efecto sobre la fertilidad masculina en humanos, pero no puede excluirse un deterioro de la espermatogénesis. En ensayos clínicos la administración crónica de ambrisentan, no fue asociada con un cambio en los niveles plasmáticos de testosterona. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas -** La influencia de ambrisentan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Al examinar a los pacientes su capacidad para realizar tareas que requieran atención, habilidad motora o cognitiva, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de ambrisentan (como hipotensión, mareos, astenia, fatiga) (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser conscientes de cómo puede afectarles ambrisentan antes de conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas -** Resumen del perfil de seguridad: La seguridad de ambrisentan en monoterapia y/o en combinación se ha evaluado en ensayos clínicos con más de 1.200 pacientes con HAP (ver sección 5.1). A continuación se incluye, por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas recogidas de los datos de un ensayo clínico controlado con placebo de 12 semanas. También se incluye información de estudios no controlados con placebo a largo plazo (ARIES-E y AMBITION (combinación con tadalafilo)). No se identificaron reacciones adversas previamente desconocidas con el tratamiento a largo plazo o para ambrisentan en combinación con tadalafilo. Con una evaluación más larga en estudios no controlados (observación media de 79 semanas), el perfil de seguridad fue semejante al observado en estudios a corto plazo. También se presentan datos de farmacovigilancia rutinaria. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con ambrisentan fueron edema periférico, retención de líquidos y dolor de cabeza (incluyendo el dolor de cabeza sinusal, migraña). La dosis más alta (10 mg) se asoció con una mayor incidencia de estas reacciones adversas, y el edema periférico tendió a ser más grave en pacientes ≥65 años en ensayos clínicos a corto plazo (ver sección 4.4). Tabla de reacciones adversas: Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Para las reacciones adversas relacionadas con la dosis, la categoría de frecuencia refleja la dosis más alta de ambrisentan. Las categorías de frecuencia no tienen en cuenta otros factores, como la variación en la duración del estudio, las condiciones pre-existentes y las características iniciales del paciente. Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas, asignadas conforme a la experiencia obtenida en los ensayos clínicos, pueden no reflejar la frecuencia con que aparecen estas reacciones adversas en la práctica clínica habitual. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

	Ambrisentan (ARIES-C y poscomercialización)	**Ambrisentan (AMBITION y ARIES-E)**	**Combinación con tadalafilo (AMBITION)**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia (disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito)	Frecuentes[1]	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			

Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción, prurito)	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña)	Muy frecuentes[2]	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Mareo	Frecuentes[3]	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos oculares			
Visión borrosa, alteración visual	Frecuencia no conocida[4]	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto			
Tinnitus	NR	NR	Frecuentes
Sordera súbita	NR	NR	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos			
Fallo cardíaco	Frecuentes[5]	Frecuentes	Frecuentes
Palpitación	Frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos vasculares			
Hipotensión	Frecuentes[3]	Frecuentes	Frecuentes
Rubefacción	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Síncope	Poco frecuentes[3]	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Frecuentes[3]	Frecuentes	Frecuentes
Disnea	Frecuentes[3,6]	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Congestión del tracto respiratorio superior (p. ej. nasal, senos), sinusitis, nasofaringitis, rinitis	Frecuentes[7]		
Nasofaringitis		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Sinusitis, rinitis		Frecuentes	Frecuentes
Congestión nasal		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes[3]		
Náuseas		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Vómitos		Frecuentes	Muy frecuentes
Diarrea		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor abdominal	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Estreñimiento	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares			
Daño hepático (ver sección 4.4)	Poco frecuentes[3,8]	NR	NR
Hepatitis autoinmune (ver sección 4.4)	Poco frecuentes[3,8]	NR	NR
Incremento de las transaminasas hepáticas	Frecuentes[3]	NR	NR
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	NR	Frecuentes[9]	Muy frecuentes[9]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico, retención de fluidos	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor/malestar torácico	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Astenia	Frecuentes[3]	Frecuentes	Frecuentes
Fatiga	Frecuentes[3]	Muy frecuentes	Muy frecuentes

NR - No reportado.

[1]Consulte la sección "*Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*". [2]La frecuencia de aparición de cefalea fue mayor con 10 mg de ambrisentan. [3]Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria y frecuencias basadas en la experiencia de ensayos clínicos controlados con placebo. [4]Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria. [5]La mayoría de los casos de fallo cardíaco notificados estaban asociados con la retención de fluidos. Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria, frecuencias basadas en modelos estadísticos de datos de ensayos clínicos controlados con placebo. [6]Se han notificado casos de empeoramiento de la disnea de etiología poco clara poco después de iniciar el tratamiento con ambrisentan. [7]La incidencia de congestión nasal durante el tratamiento con ambrisentan estuvo relacionada con la dosis. [8]Se han notificado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo casos de exacerbación de hepatitis autoinmune, y daño hepático, durante el tratamiento con ambrisentan. [9]Erupción cutánea: incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción papular y erupción prurítica. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas: *Descenso de hemoglobina:* En el período posterior a la comercialización, se han notificado casos de anemia que requieren transfusiones de glóbulos sanguíneos (ver sección 4.4). La frecuencia del descenso en hemoglobina (anemia) fue mayor con 10 mg de ambrisentan. A lo largo de ensayos clínicos en Fase 3 de 12 semanas de duración controlados con placebo, las concentraciones medias de hemoglobina disminuyeron en los grupos de pacientes tratados con ambrisentan y se detectaron en la 4ª semana (descenso de 0,83 g/dL); los cambios medios de la situación inicial parecieron estabilizarse a lo largo de las 8 semanas siguientes. Un total de 17 pacientes (6,5%) en los grupos de tratamiento con ambrisentan tuvieron disminuciones en la hemoglobina ≥15% de la situación inicial y cayeron por debajo del límite de normalidad. Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis - No hay experiencia en pacientes HAP tratados con ambrisentan a dosis diarias superiores a 10 mg. En voluntarios sanos, dosis únicas de 50 y 100 mg (de 5 a 10 veces la dosis máxima recomendada) se asociaron con cefaleas, rubefacción, mareo, náuseas y congestión nasal. Debido al mecanismo de acción, una sobredosis de ambrisentan podría potencialmente dar origen a un cuadro de hipotensión (ver sección 5.3). En el caso de hipotensión pronunciada, se puede necesitar soporte cardiovascular activo. No se encuentra disponible ningún antídoto específico. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas -** Grupo farmacoterapéutico: Anti-hipertensivos, otros anti-hipertensivos, código ATC: C02KX02. Mecanismo de acción: Ambrisentan es un principio activo que se administra por vía oral, perteneciente a la clase del ácido propanóico, que actúa como antagonista selectivo del receptor de endotelina (ARE) de tipo A (ET_A). La endotelina desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la HAP. • Ambrisentan es un potente antagonista ET_A (Ki 0, 016 nM) y altamente selectivo (aproximadamente 4.000 veces más selectivo para ET_A que para ET_B). • Ambrisentan bloquea el subtipo ET_A, del receptor que se localiza mayoritariamente en las células musculares lisas vasculares y miocitos cardiacos. De este modo se previene la activación de sistemas de segundos mensajeros mediada por la endotelina y que origina vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas. • Se espera que la selectividad de ambrisentan por el receptor ET_A en lugar de por el receptor ET_B conserve la producción mediada por el receptor ET_B de los vasodilatadores óxido nítrico y

prostaciclina. Eficacia clínica y seguridad: Se realizaron dos ensayos clínicos pivotales de Fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ARIES-1 y ARIES-2). ARIES-1 incluyó 201 pacientes y comparó ambrisentan 5 mg y 10 mg con placebo. ARIES-2 incluyó 192 pacientes y comparó ambrisentan 2,5 mg y 5 mg con placebo. En ambos ensayos, ambrisentan fue añadido a la medicación de soporte/previa del paciente, que podía incluir una combinación de digoxina, anticoagulantes, diuréticos, oxígeno y vasodilatadores (bloqueantes de los canales de calcio, IECAs). Los pacientes reclutados padecían HAPI o HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. La mayoría de los pacientes tenían síntomas propios de la clase funcional II de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (38,4%) o de la clase III (55,0%). Los pacientes con enfermedad hepática pre-existente (cirrosis o elevación clínicamente significativa de aminotransferasas) y los pacientes que estaban recibiendo otros tratamientos específicos para la HAP (p. ej. prostanoides) fueron excluidos. En estos ensayos no se evaluaron parámetros hemodinámicos. El criterio de valoración principal de eficacia definido para los estudios en Fase 3 fue la mejoría en la capacidad del ejercicio valorada por el cambio, a las 12 semanas, frente a la situación basal, en la distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M). En ambos ensayos, el tratamiento con ambrisentan tuvo como resultado una mejoría significativa en el TM6M, para cada una de las dosis de ambrisentan. La mejoría, corregida por placebo, en la media del TM6M en la semana 12 comparada con la situación basal fue de 30,6 m (IC 95%: 2,9 a 58,3; p=0,008) y 59,4 m (IC 95%: 29,6 a 89,3; p<0,001) para el grupo de 5 mg, en ARIES 1 y 2 respectivamente. La mejoría, corregida por placebo, en la media del TM6M en la semana 12 en el grupo de pacientes de 10 mg en ARIES-1 fue 51,4 m (IC 95%: 26,6 a 76,2; p<0,001). Se realizó un análisis combinado pre-especificado de los ensayos de Fase 3 (ARIES-C). La mejoría media, corregida por placebo, en el TM6M fue de 44,6 m (IC 95%: 24,3 a 64,9; p<0,001) para la dosis de 5 mg, y de 52,5 m (IC 95%: 28,8 a 76,2; p<0,001) para la dosis de 10 mg. En el ensayo ARIES-2, la administración de ambrisentan (grupo de dosis combinada) retrasó significativamente el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico de la HAP en comparación con placebo (p<0,001); el valor de hazard ratio (índice de riesgo) mostró una reducción del 80% (IC 95%: 47% a 92%). La medida incluyó: muerte, transplante pulmonar, hospitalización por HAP, septostomía atrial, adición de otros agentes terapéuticos para el tratamiento de la HAP y criterios de abandono temprano. Se observó un incremento estadísticamente significativo (3,41 ± 6,96) para el grupo de dosis combinadas en la escala de función física de la encuesta de SF-36 Health Survey comparado con placebo (-0,20 ± 8,14; p=0,005). El tratamiento con ambrisentan produjo una mejoría estadísticamente significativa en la Escala de Disnea de Borg (BDI) en la semana 12 (BDI corregido por placebo de -1,1 (IC 95%: -1,8 a -0,4; p=0,019; grupo de dosis combinadas)). Datos a largo plazo: Los pacientes reclutados en los ensayos ARIES 1 y 2 fueron elegibles para entrar en una fase abierta de extensión a largo plazo, el ensayo ARIES-E (n=383). La exposición media combinada fue aproximadamente 145 ± 80 semanas, y la exposición máxima fue aproximadamente 295 semanas. Las principales variables primarias de este ensayo fueron la incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos asociados con la exposición prolongada a ambrisentan, incluyendo pruebas de función hepática (PFH) en suero. Los hallazgos de seguridad observados en este ensayo con exposición a largo plazo a ambrisentan fueron generalmente consistentes con los observados en los ensayos controlados con placebo de 12 semanas. La probabilidad de supervivencia observada para los sujetos que recibieron ambrisentan (grupo de dosis combinada de ambrisentan) a 1,2 y 3 años fue 93%, 85% y 79% respectivamente. En un ensayo abierto (AMB222) se administró ambrisentan a 36 pacientes para evaluar la incidencia de niveles séricos elevados de aminotransferasas en pacientes que habían interrumpido previamente otro tratamiento con un ARE debido a anormalidades en las aminotransferasas. Durante la duración media del tratamiento con ambrisentan, que fue de 53 semanas, ninguno de los pacientes reclutados presentó niveles séricos de ALT >3xLSN que requirieran una interrupción permanente del tratamiento. El cincuenta por ciento de pacientes había aumentado de 5 mg a 10 mg de ambrisentan durante este tiempo. La incidencia acumulada de anormalidades en las aminotransferasas séricas >3xLSN en todos los estudios Fase 2 y 3 (incluyendo sus correspondientes fases abiertas de extensión) fue de 17 en 483 sujetos para una duración media de exposición de 79,5 semanas. Esto equivale a una tasa de acontecimientos de 2,3 acontecimientos por 100 pacientes año de exposición a ambrisentan. En el ensayo abierto a largo plazo ARIES-E, el riesgo a los 2 años de desarrollar un aumento de los niveles séricos de aminotransferasas >3xLSN en pacientes tratados con ambrisentan fue 3,9%. Otra información clínica: En un estudio en Fase 2 (AMB220), se observó una mejoría en los parámetros hemodinámicos en pacientes con HAP, después de 12 semanas (n=29). El tratamiento con ambrisentan tuvo como resultado un incremento en el índice cardiaco medio, una disminución en la presión arterial pulmonar media, y una disminución en la resistencia vascular pulmonar media. Durante el tratamiento con ambrisentan se han notificado disminuciones en las presiones arteriales sistólica y diastólica. En ensayos clínicos controlados con placebo de 12 semanas de duración, la reducción media de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas desde los valores basales hasta el final del tratamiento fueron 3 mm Hg y 4,2 mm Hg respectivamente. Las disminuciones medias de las presiones arteriales sistólica y diastólica continuaron hasta los 4 años de tratamiento con ambrisentan en el ensayo ARIES E abierto a largo plazo. Durante un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos, no se observaron efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de ambrisentan ni de sildenafilo, y la combinación fue bien tolerada. El número de pacientes que recibieron ambrisentan y sildenafilo de forma concomitante durante los ensayos ARIES-E y AMB222 fue 22 pacientes (5.7%) y 17 pacientes (47%), respectivamente. En estos pacientes no se identificaron aspectos de seguridad adicionales. Eficacia clínica en combinación con tadalafilo: Se realizó un estudio (AMB112565/AMBITION) de fase 3 multicéntrico, doble ciego, con comparador activo, dirigido por eventos, para evaluar la eficacia de la combinación inicial de ambrisentan y tadalafilo *vs* la monoterapia sólo de ambrisentan o tadalafilo, en 500 pacientes con HAP sin tratamiento previo, aleatorizados 2:1:1 respectivamente. Ningún paciente recibió sólo placebo. El análisis primario comparó el grupo con combinación *vs* al grupo con la monoterapia agrupada. También se realizaron comparaciones complementarias del grupo con tratamiento combinado vs los grupos de monoterapia individuales. Se excluyeron los pacientes con anemia importante, retención de fluidos o enfermedades raras de la retina, según los criterios de los investigadores. También se excluyeron los pacientes con valores basales de ALT y AST por encima de dos veces el límite superior de la normalidad (>2xLSN). Al inicio del estudio, el 96% de los pacientes no habían sido tratados previamente con ningún tratamiento específico para la HAP, y la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la inclusión en el estudio fue de 22 días. Los pacientes comenzaron con 5 mg de ambrisentan y 20 mg de tadalafilo y se fue aumentando la dosis hasta los 40 mg de tadalafilo en la semana 4 y hasta los 10 mg de ambrisentan en la semana 8, a menos que hubiera problemas de tolerabilidad. La mediana de duración del tratamiento doble ciego para el tratamiento combinado fue superior a 1,5 años. La variable primaria fue el tiempo hasta la primera aparición de un evento de fracaso clínico, definido como: - muerte, o, - hospitalización por empeoramiento de la HAP, - progresión de la enfermedad, - respuesta clínica insatisfactoria a largo plazo. La edad media de todos los pacientes fue de 54 años (SD 15; rango de edad 18-75 años). La clase funcional (OMS) de los pacientes al inicio fue CF II (31%) y CF III (69%). La HAP hereditaria o idiopática fue la etiología más común en la población de estudio (56%), seguida por HAP debido a trastornos del tejido conectivo (37%), la HAP asociada a fármacos y toxinas (3%), la cardiopatía congénita simple corregida (2%) y el VIH (2%). Los pacientes con CF II y III de la OMS recorrieron una distancia basal media en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M) de 353 metros. Variables resultantes: El tratamiento con terapia combinada resultó en una reducción del riesgo del 50% (hazard ratio [HR] 0,502; IC 95%: 0,384 a 0, 724; p=0,0002) de la variable compuesta de evaluación del fracaso clínico hasta la visita de evaluación final, en comparación con el grupo de las monoterapias agrupadas [Figura 1 y Tabla 1]. El efecto del tratamiento combinado fue impulsado por una reducción del 63% en las hospitalizaciones, se estableció temprano y fue mantenido. La eficacia de la terapia de combinación en la variable primaria fue coherente en la comparación con las monoterapias individuales y en los subgrupos de edad, etnia, región geográfica, etiología (HAPI/HAPH e HAP- ETC). El efecto fue significativo tanto para pacientes en CF II como en CF III.

Figura 1

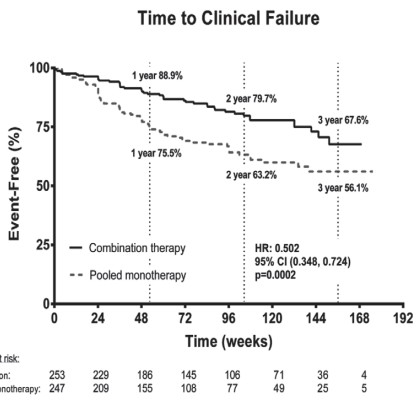

Tabla 1

	Ambrisentan + Tadalafilo (N=253)	Monoterapia Agrupada (N=247)	Monoterapia con ambrisentan (N=126)	Monoterapia con tadalafilo (N=121)
Tiempo hasta el primer evento de fracaso clínico (Adjudicado)				
Fracaso clínico, nº. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34%)	34 (28%)
Hazard ratio (IC 95%)		0, 502 (0, 348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
Valor-P, test de Log-rank		0,0002	0,0004	0.0045
Componente como primer evento de fracaso clínico (Adjudicado)				
Muerte (todas las causas)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Hospitalización por empeoramiento de la HAP	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)
Progresión de la enfermedad	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Respuesta clínica insatisfactoria a largo plazo	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
Tiempo hasta primera hospitalización por empeoramiento de la HAP (Adjudicado)				
Primera hospitalización, nº. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazard ratio (IC 95%)		0,372	0,323	0,442
Valor-P, test de Log-rank		0,0002	<0,0001	0,0124

Variables secundarias: Se analizaron las variables secundarias:
Tabla 2

Variables secundarias (cambio desde el inicio a la semana 24)	Ambrisentan + Tadalafilo	Monoterapia agrupada	Diferencia e intervalo de confianza	Valor p
NT-proBNP (% reducción)	-67,2	-50,4	% diferencia -33,8; IC 95%: -44,8; -20,7	p<0,0001
% de sujetos que consiguieron una respuesta clínica satisfactoria en la semana 24	39	29	Oportunidad relativa 1,56; IC 95%: 1,05; 2,32	p=0,026
TM6M (metros, mediana de cambio)	49,0	23,8	22, 75m; IC 95%: 12,00; 33,50	p<0,0001

Fibrosis pulmonar idiopática: Un estudio que se estaba realizando en 492 pacientes (ambrisentan N=329, placebo N=163) con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), de los cuales un 11% tenían hipertensión pulmonar secundaria (Grupo 3 de la OMS), tuvo que concluir anticipadamente cuando se determinó que la variable de eficacia primaria no podía ser cumplida (estudio ARTEMIS-IPF). En el grupo de ambrisentan se observaron noventa acontecimientos (27%) de progresión de FPI (incluyendo las hospitalizaciones respiratorias) o muerte, comparado con 28 acontecimientos (17%) en el grupo placebo. Por lo tanto, ambrisentan está contraindicado en pacientes con FPI con o sin hipertensión pulmonar secundaria (ver sección 4.3). **5.2 Propiedades farmacocinéticas -** Absorción: Ambrisentan se absorbe rápidamente en humanos. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de ambrisentan se alcanzan normalmente alrededor de 1,5 horas después de la dosis, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos. La C_{max} y el área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (AUC) aumentan proporcionalmente con la dosis en el intervalo de dosis terapéutico. El estado estacionario normalmente se consigue a los 4 días de administración repetida. En un estudio sobre el efecto de la comida, en el que se administró ambrisentan a voluntarios sanos en condiciones de ayuno y tras una comida con alto contenido en grasas, se observó una disminución del 12% en la C_{max} mientras que el AUC permaneció inalterado. Esta disminución en el pico de concentración no es clínicamente significativa, y por tanto ambrisentan puede ser tomado con o sin alimentos. Distribución: Ambrisentan presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de ambrisentan fue, de media, 98,8% e independiente de la concentración en el rango de 0,2 - 20 microgramos/ml. Ambrisentan se fija principalmente a la albúmina (96,5%) y en menor grado a la alfa$_1$-glicoproteína ácida. La distribución de ambrisentan en los glóbulos rojos es baja, con una proporción media sangre:plasma de 0,57 y 0,61 en hombres y mujeres, respectivamente. Biotransformación: Ambrisentan es un ARE de tipo no sulfonamida (perteneciente a la clase del ácido propanóico). Ambrisentan es glucuronizado por varias isoenzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S y UGT1A3S) para formar un glucurónido de ambrisentan (13%). Ambrisentan también sufre metabolismo oxidativo principalmente por el CYP3A4 y en menor grado por el CYP3A5 y el CYP2C19 para formar 4-hidroximetil ambrisentan (21%), que es posteriormente glucuronizado para dar el 4-hidroximetil ambrisentan glucurónido (5%). La afinidad del 4-hidroximetil ambrisentan por el receptor de endotelina humano es 65 veces menor que la de ambrisentan. Por lo tanto, para las concentraciones plasmáticas observadas (aproximadamente el 4% se corresponde con ambrisentan inalterado), no se espera que el 4-hidroximetil ambrisentan contribuya a la actividad farmacológica de ambrisentan. Los datos *in vitro* indican que ambrisentan a concentraciones de 300 µM produjo una inhibición de menos del 50% sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (hasta el 30%), o sobre las enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (hasta el 25%). Ambrisentan, *in vitro*, y a concentraciones clínicamente relevantes, no tiene efecto inhibidor sobre los transportadores humanos, incluyendo Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 y NTCP. Además, ambrisentan, en hepatocitos de ratas, no indujo la expresión de las proteínas MPR2, Pgp o BSEP. Teniendo en cuenta los datos *in vitro*, no es de esperar que ambrisentan a concentraciones clínicamente relevantes (C_{max} en plasma de hasta 3,2 µM), tenga efecto sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, o sobre las enzimas del citrocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19. 2D6, 2E1, 3A4, o sobre transportadores de la vía BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, o NTCP. Los efectos de ambrisentan en estado estacionario (10 mg una vez al día) sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de una dosis única de warfarina (25 mg), medidos como TP e INR, se investigaron en 20 voluntarios sanos. Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de warfarina. De igual modo, la administración conjunta con warfarina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan (ver sección 4.5). Los efectos de administrar sildenafilo durante 7 días (20 mg tres veces al día) sobre las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de ambrisentan, y los efectos de administrar ambrisentan durante 7 días (10 mg una vez al día) en las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de sildenafilo, fueron investigados en 19 voluntarios sanos. Con la excepción de un aumento del 13% en la C_{max} de sildenafilo, tras la administración conjunta de ambrisentan, no hubo ningún otro cambio en los parámetros farmacocinéticos de sildenafilo, N-desmetil sildenafilo y ambrisentan. Este leve incremento en la C_{max} de sildenafilo no se considera clínicamente relevante (ver sección 4.5). Los efectos de los niveles de ambrisentan en estado estacionario (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de tadalafilo, así como los efectos de los niveles de tadalafilo en estado estacionario (40 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de ambrisentan fueron estudiados en 23 voluntarios sanos. Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de tadalafilo. Asimismo, la coadministración con tadalafilo no afectó a la farmacocinética de ambrisentan (ver sección 4.5). Los efectos de la administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día) en las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de 10 mg de ambrisentan fueron investigados en 16 voluntarios sanos. Las exposiciones de ambrisentan medidas como $AUC_{(0\text{-}inf)}$ y C_{max} se incrementaron en un 35% y un 20%, respectivamente. Es improbable que este cambio en la exposición tenga alguna relevancia clínica y por lo tanto ambrisentan puede ser administrado junto con ketoconazol. Los efectos de la administración repetida de ciclosporina A (100 - 150 mg dos veces al día) sobre la farmacocinética de ambrisentan en estado estacionario (5 mg una vez al día), y los efectos de la administración repetida de ambrisentan (5 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de ciclosporina A en estado estacionario (100 - 150 mg dos veces al día), fueron estudiados en voluntarios sanos. La C_{max} y el $AUC(0\text{-}_\tau)$ de ambrisentan se incrementaron en un 48% y 121%, respectivamente en presencia de dosis múltiples de ciclosporina A. Basado en estos cambios, la dosis de ambrisentan debe ser limitada a 5 mg una vez al día cuando se co-administra con ciclosporina A (ver sección 4.2). Sin embargo, dosis múltiples de ambrisentan no tuvieron efecto clínicamente significativo en la exposición a ciclosporina A, por lo que no está justificado el ajuste de dosis de ciclosporina A. Los efectos de administrar dosis únicas y repetidas de rifampicina (600 mg una vez al día) sobre las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan en estado estacionario (10 mg una vez al día) fueron estudiados en voluntarios sanos. Tras las dosis iniciales de rifampicina, se observó un aumento transitorio de ambrisentan $AUC(0\text{-}_\tau)$ (121% y 116% después de la primera y segunda dosis de rifampicina, respectivamente), presumiblemente debido a una inhibición de la OATP mediada por rifampicina. Sin embargo, en el día 8 no hubo un efecto clínicamente relevante en la exposición a ambrisentan, tras la administración de dosis múltiples de rifampicina. Los pacientes tratados con ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (ver secciones 4.4 y 4.5). Los efectos de la administración repetida de ambrisentan (10 mg) sobre las propiedades

farmacocinéticas de una dosis única de digoxina fueron estudiados en 15 voluntarios sanos. La administración de dosis múltiples de ambrisentan produjo leves aumentos en el $AUC_{0\text{-last}}$, en las concentraciones mínimas, y un aumento del 29% en la C_{max} de digoxina. El aumento en la exposición a digoxina observada tras la administración de ambrisentan en dosis múltiples no se consideró clínicamente relevante, y por lo tanto no es necesario realizar un ajuste de dosis de digoxina (ver sección 4.5). Los efectos de la administración de ambrisentan durante 12 días (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía etinilestradiol (35 µg) y noretindrona (1 mg) fueron estudiados en un grupo de mujeres voluntarias sanas. La C_{max} y el $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ disminuyeron ligeramente para el etinilestradiol (8% y 4% respectivamente) y aumentaron ligeramente para la noretindrona (13% y 14% respectivamente). Estos cambios en la exposición a etinilestradiol o noretindrona fueron pequeños y es poco probable que sean clínicamente relevantes (ver sección 4.5). Eliminación: Ambrisentan y sus metabolitos son eliminados principalmente por vía biliar tras sufrir metabolismo hepático y/o extra-hepático. Tras la administración oral, aproximadamente un 22% de la dosis administrada es eliminada en la orina, siendo un 3,3% ambrisentan inalterado. La semivida de eliminación plasmática en humanos esta entre 13,6 y 16,5 horas. Poblaciones especiales: De acuerdo con los resultados de un análisis farmacocinético poblacional realizado en voluntarios sanos y en pacientes con HAP, las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan no se ven influenciadas significativamente ni en función del género ni de la edad (ver sección 4.2). *Insuficiencia renal:* Ambrisentan no experimenta un metabolismo renal o aclaramiento renal (excreción) significativo. En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de creatinina resultó ser una covariable estadísticamente significativa que afecta al aclaramiento oral de ambrisentan. Sin embargo, la magnitud de la disminución en el aclaramiento oral es moderada (20-40%) en pacientes con insuficiencia renal moderada y por lo tanto es improbable que sea clínicamente relevante. En cualquier caso, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2). *Insuficiencia hepática:* Las principales rutas de metabolización de ambrisentan son la glucuronidación y la oxidación con la subsiguiente eliminación en la bilis, por lo tanto se podría esperar que la insuficiencia hepática aumente la exposición (C_{max} y AUC) a ambrisentan. En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento oral disminuyó como consecuencia de los crecientes niveles de bilirrubina. Sin embargo, la magnitud del efecto de la bilirrubina es moderada (comparado con un paciente típico, con una bilirrubina de 0, 6 mg/dl, un paciente con una bilirrubina elevada de 4,5 mg/ dl tendría aproximadamente un 30% menos de aclaramiento oral de ambrisentan). No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática (con o sin cirrosis). Por lo tanto, el tratamiento con ambrisentan no debe ser iniciado en pacientes con insuficiencia hepática grave o que presenten una elevación de las aminotransferasas clínicamente relevante (>3xLSN) (ver secciones 4.3 y 4.4). **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad -** Debido al efecto farmacológico principal de clase de medicamentos, una dosis única elevada de ambrisentan (es decir una sobredosis) podría provocar un descenso en la presión arterial y por tanto tener el potencial para causar un cuadro de hipotensión y síntomas relacionados con la vasodilatación. No se ha observado que ambrisentan inhiba el transportador de ácidos biliares, ni que provoque hepatotoxicidad sintomática. Después de la administración crónica en roedores se ha apreciado inflamación y cambios en el epitelio de la cavidad nasal a exposiciones por debajo de los niveles terapéuticos en humanos. En perros, se observaron respuestas inflamatorias leves tras la administración prolongada de altas dosis de ambrisentan a exposiciones 20 veces superiores a las observadas en pacientes. Se ha observado hiperplasia del hueso nasal de los cornetes etmoidales de la cavidad nasal en ratas tratadas con ambrisentan, a niveles de exposición 3 veces superiores al AUC terapéutico. No se ha observado hiperplasia del hueso nasal con ambrisentan en ratones ni perros. En ratas, la hiperplasia del cornete nasal es una respuesta conocida a la inflamación nasal, según la experiencia obtenida con otros compuestos. Ambrisentan fue clastogénico cuando fue probado a altas concentraciones en células de mamíferos *in vitro*. No se han observado efectos mutagénicos ni genotóxicos para ambrisentan en bacterias ni en dos estudios *in vivo* realizados en roedores. No hubo evidencia de potencial carcinogénico en estudios orales a 2 años en ratas y ratones. Hubo un pequeño aumento en fibroadenomas mamarios, un tumor benigno, en ratas macho, únicamente a la dosis más alta. La exposición sistémica a ambrisentan en ratas macho a esta dosis (basado en el AUC en estado estacionario) fue 6 veces mayor que la alcanzada con la dosis clínica de 10 mg/día. La atrofia tubular testicular, que fue asociada ocasionalmente con aspermia, fue observada en los estudios de toxicidad con dosis orales repetidas y en estudios de fertilidad en ratas macho y en ratones sin margen de seguridad. Los cambios testiculares no fueron completamente reversibles durante los períodos de descanso evaluados. Sin embargo, no se observó ningún cambio testicular en estudios con perros de hasta 39 semanas de duración a una exposición 35 veces el AUC visto en humanos. En ratas macho, ambrisentan no tuvo efecto sobre la motilidad de los espermatozoides en todas las dosis ensayadas (hasta 300 mg/kg/día). Se observó una leve disminución (<10%) en el porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales a 300 mg/kg/día, pero no a 100 mg/kg/día (>9 veces la exposición clínica en10 mg/día). Se desconoce el efecto de ambrisentan sobre la fertilidad humana masculina. Ambrisentan ha mostrado ser teratogénico en ratas y conejos. Se han observado anormalidades en la mandíbula inferior, lengua y/o paladar para todas las dosis ensayadas. Además, el estudio en ratas mostró un aumento en la incidencia de defectos en el septo interventricular, defectos en el tronco vascular, anormalidades en el tiroides y timo, osificación del basiesfenoides, y la aparición de la arteria umbilical localizada en la parte izquierda de la vejiga urinaria en lugar de en el lado derecho. Se sospecha que la teratogenicidad es un efecto de clase de los AREs. La administración de ambrisentan en ratas hembra desde la última fase del embarazo hasta la lactancia causó acontecimientos adversos sobre la conducta de la madre, supervivencia reducida de las crías y deterioro de la capacidad reproductora de la descendencia (con observación de pequeños testículos en la necroscopia), a una exposición de 3 veces el AUC para la dosis máxima recomendada en humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes -** Ver sección 2. **6.2 Incompatibilidades -** No procede. **6.3 Periodo de validez -** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación -** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase -** Blíster PVC/PVDC/aluminio. Tamaños de envases con blísteres unidosis de 10x1 ó 30x1 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación -** Ninguna especial para su eliminación. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 21 de abril de 2008. Fecha de la última renovación: 24 de abril de 2013. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 20 de noviembre de 2015. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Uso Hospitalario.

PRESENTACIONES Y PRECIOS:

	Código Nacional	PVL	PVP	PVP (IVA)
Envase 5 mg x 30 comprimidos (EU/1/08/451/002)	660917. 0	2.067,00€	2.122,91€	2.207,83€
	Código Nacional	**PVL**	**PVP**	**PVP (IVA)**
Envase 10 mg x 30 comprimidos (EU/1/08/451/004)	662423.4	2.067,00€	2.122,91€	2.207,83€

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

Archivos Clínicos

en

Hipertensión Arterial Pulmonar

RARE DISEASE MEDICAL INFORMATION

YOU CARE WE CARE

Servicio de Información Médica

número gratuito 00800 11 22 33 77

de lunes a viernes de 08:00 a 17:00 horas

o llame al 91 769 58 96

si su operador de móvil no permite llamadas gratuitas

rdmi-info@gsk.com

www.gsk.com

gsk

ESP/ABT/0047/15 12/2015

Pueden notificarse las sospechas de reacciones adversas a la Unidad de Farmacovigilancia de GSK, tel: 91 807 03 01, fax: 91 807 59 40, e-mail: unidad.farmacovigilancia@gsk.com