

Boletín ETES Ecuador N° 006

EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS
SANITARIAS
2015

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DEL ECUADOR
COORDINACIÓN GENERAL DE DESARROLLO ESTRATÉGICO EN SALUD
DIRECCIÓN DE INTELIGENCIA DE LA SALUD**

TEMA CENTRAL

**AGENTES ORALES PARA EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN
PULMONAR ARTERIAL IDIOPÁTICA SINTOMÁTICA**

1. INTRODUCCION

La hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) es una enfermedad rara que no tiene una cura definitiva. Sin tratamiento apropiado el pronóstico es muy desfavorable. El diagnóstico de la HAPI debe ser oportuno, con el objetivo de instaurar un tratamiento para reducir los síntomas, frenar la progresión de la enfermedad y en lo posible mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La HAPI es una enfermedad responsable de aproximadamente 125 a 150 muertes por año en los Estados Unidos. La tasa de incidencia es de aproximadamente 6.2 casos por un millón de habitantes por año. La incidencia mundial se aproxima a la observada en los Estados Unidos. Se produce en una relación mujer:hombre de 2 - 9:1. Las mujeres jóvenes en edad fértil pueden desarrollar HAPI, y también puede afectar a las personas en su quinta y sexta décadas de la vida o más (1). Según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) en Ecuador se reporta una tasa de prevalencia de 7,86 casos por un millón de habitantes (2).

La HAPI no tratada adecuadamente tiene un pronóstico desfavorable,

EDITORIAL

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) están identificadas alrededor de 7 mil enfermedades raras o huérfanas que afectan aproximadamente al 7% de la población mundial; estas enfermedades son habitualmente graves, crónicas y con desenlaces desfavorables.

La hipertensión arterial pulmonar idiopática es una enfermedad rara y devastadora; pero con un adecuado tratamiento puede mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El Ministerio de Salud Pública está comprometido con el estudio de los tratamientos más efectivos y seguros para aquellos que padecen enfermedades raras o huérfanas a fin de mejorar la calidad de la atención sanitaria y la eficiencia de los recursos sanitarios.

Dra. Margarita Guevara
Ministra de Salud

puede conducir a una insuficiencia cardíaca derecha y a la muerte. No obstante, en las últimas dos décadas, se ha observado una mejoría en la tasa de supervivencia debido a la disponibilidad de nuevos tratamientos. En un estudio del Registro Nacional de los Estados Unidos llevado a cabo en 1980 con un seguimiento por cinco años, se evidenció que la supervivencia media fue de 2.8 años (3); datos del registro REVEAL de 2012, registro para evaluar a corto y largo plazo el manejo de la enfermedad, las tasas estimadas de supervivencia desde el momento del diagnóstico con cateterismo cardíaco derecho, fueron del 91% \pm 2% para un año, 74% \pm 2% para 3 años, 65% \pm 3% para 5 años, y 59% \pm 3% para 7 años (4). Los datos sugieren que en la supervivencia y pronóstico de la enfermedad son influenciados en gran medida por la disponibilidad de nuevos medicamentos.

Varios medicamentos son recomendados por Guías de Práctica Clínica (GPC) para el tratamiento de la enfermedad; pero al momento de seleccionar el agente de elección, existe gran variabilidad en la práctica clínica. Entre los medicamentos recomendados en las GPC se encuentran los bloqueadores de canales de calcio (BCC), los prostanoides, los antagonistas de los receptores de endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (5-9). Los costos relacionados al medicamento también varían en forma importante, Bosentán y

Ambrisentán, agentes antagonistas de los receptores de la endotelina, superan en más de 20 veces, el costo de los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, como Sildenafil y Tadalafil. La variabilidad de uso y costos relacionados a los fármacos, justifican una evaluación de tecnologías sanitarias con el objetivo de determinar, a partir de la evidencia científica disponible, el agente más apropiado para el tratamiento de la HAPI.

2. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de Bosentán y Sildenafil en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar idiopática.

3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia científica a través de las bases de datos electrónicas, The Cochrane Library (CENTRAL), Cochrane Systematic Reviews Database (CDSR), DARE (HTA), MEDLINE y PREMEDLINE a través de PubMed, NHS CRD (DARE, HTA), LILACS y SCIELO. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) con o sin metanálisis (MA) sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con medicamentos orales (Bosentán y Sildenafil) en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar idiopática. Se realizó una selección de artículos de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión preestablecidos y extracción

de datos de forma independiente por dos revisores. La calidad de la evidencia fue evaluada a través de la herramienta AMSTAR y los desacuerdos se resolvieron mediante consenso.

4. RESULTADOS

Los desenlaces de interés para la evaluación de tecnologías sanitarias fueron: mortalidad, calidad de vida, el índice de disnea de Borg, el índice cardíaco y la prueba de caminata a los 6 minutos.

Se identificó una RS que evaluó los diferentes medicamentos orales para el tratamiento de HAPI (10), esta revisión sólo incluyó un estudio de eficacia comparada entre Bosentán y Sildenafil; el resto de estudios incluidos realizaron comparaciones frente a placebo. No se identificaron estudios comparativos directos para los desenlaces de calidad de vida y seguridad entre los diferentes medicamentos. Se decidió realizar una búsqueda suplementaria para los desenlaces de calidad de vida y seguridad y se identificó una ETES realizada por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)(11) entre los diferentes tratamientos para la enfermedad.

Mortalidad: Se identificó un sólo estudio de comparación directa entre Bosentán y Sildenafil, SERAPH study (12); el estudio incluyó un total de 26 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (Bosentán n=12; Sildenafil n=14) con un seguimiento

de 16 semanas, la mayoría de los pacientes tenían HAPI y todos se encontraban en clase funcional III. En el estudio reportó sólo un caso de muerte en el grupo de Sildenafil (OR 0.36, 95%IC 0.01 a 9.68), pero no fue estadísticamente significativo.

Calidad de vida: No se identificaron estudios de eficacia comparada directa entre los diferentes medicamentos, los resultados presentados se basan en comparaciones frente a placebo. Galiè en el 2005 (13) reportó el desenlace mediante la encuesta de salud SF-36 y por EQ-5D, Sildenafil mostró mejoría significativa en funcionalidad física ($p < 0.001$), salud general ($p < 0.001$) y el score de vitalidad ($p < 0.05$) en la encuesta SF-36; y una mejoría significativa en el estatus de salud actual ($p < 0.01$) e índice de utilidad ($p < 0.01$) en los parámetros del EQ-5D. Galiè en el 2008 (14), evaluó el desenlace para Bosentán a través de la encuesta de salud SF-36, los resultados no mostraron diferencia significativa en ninguno de los ocho componentes del cuestionario SF-36.

Índice de disnea de Borg: El estudio SERAPH incluyó para el análisis 25 pacientes. El efecto fue medido como cambio en el índice de disnea. La media del índice en el grupo de Bosentán fue de 0.2 (SD 2.65) y para el grupo de Sildenafil de -1.5 (SD 2.76); el análisis comparativo no mostró diferencias significativas (MD 1.7, 95%IC -0.42 a 3.82); a pesar de que los datos parecían favorecer a

Sildenafil.

Índice cardíaco: En el mismo estudio comparó ambos grupos, la media en el índice cardíaco fue de 0.3, el análisis comparativo no mostró diferencia (MD 0.0, 95%IC -0.14 a 0.14) entre Bosentan y Sildenafil.

Prueba de caminata a los 6 minutos:

El efecto fue medido como cambio en metros ganados en la prueba, la media en el grupo de Bosentan fue de 59 (SD 53.02) y para el grupo de Sildenafil 114 (SD 84.62); el análisis comparativo mostró diferencias significativas a favor de Sildenafil (MD -55.00, 95%IC -109.92 a -0.08).

Eventos adversos serios: El estudio de la CDATH no demostró diferencias en el desenlace para Bosentan o Sildenafil comparados con placebo, RR

1, 95%IC 0.61 a 1.64 y RR 1.1, 95%IC 0.54 a 2.24, respectivamente; no fue posible realizar una comparación indirecta entre los medicamentos.

Eventos adversos comunes:

Con respecto a toxicidad hepática, medido como la elevación de aminotransferasas (ALT y AST) más de tres veces el límite de la normalidad; se evidenció un riesgo mayor para Bosentan RR 3.29 (95%IC 1.47 a 7.37); no existió diferencia en el riesgo para el grupo de Sildenafil. Con respecto a edema periférico, no existió diferencias significativas para Bosentan ni Sildenafil cuando fueron comparados con placebo. Con respecto a anemia e hipotensión no existieron diferencias en el grupo de Bosentan, estos desenlaces no fueron reportados para el grupo de Sildenafil.

5. CONCLUSIONES

Bosentan y Sildenafil son eficaces en el tratamiento de HAPI. La disponibilidad de evidencia de comparaciones directas muestra que no existen diferencias significativas entre los medicamentos. La evidencia disponible sugiere que Sildenafil es superior a Bosentan sólo en la prueba de caminata a los 6 minutos. Por otro lado, los resultados, aunque escasos y comparativos con placebo, muestran que Sildenafil tiene desenlaces positivos significativos en relación a un mejoramiento de la calidad de vida; los datos no demuestran que Bosentan tenga un efecto positivo o negativo en este desenlace. Bosentan está asociado con un incremento de hasta tres veces el riesgo de toxicidad hepática, por lo que su uso en poblaciones con mayor riesgo debe ser evitado.

La literatura disponible acerca de la eficacia y seguridad de los diferentes medicamentos para el tratamiento de HAPI tiene importantes limitaciones metodológicas. La evidencia proviene de estudios con escaso número de participantes, comparaciones con placebo, y corto período de seguimiento. Es necesario que se realicen investigaciones futuras que comparen cabeza a cabeza los diferentes medicamentos y que se realicen análisis de subgrupos, para

determinar si existen beneficios particulares para cada una de los medicamentos en algún tipo de pacientes.

NOTICIAS

En Septiembre de 2015 el equipo de ETES del MSP publicó el artículo "Evaluación de tecnologías Sanitarias en Ecuador" en el boletín de News Across Latin America. Health Policy Series, parte del International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)

El Instituto Sudamericano de Gobierno en Salud (ISAGS), instancia de la UNASUR en el marco de su Plan Operativo Anual 2015 realizó una reunión sobre los "Procesos decisorios institucionales en materia de cobertura de tecnologías sanitarias en países de América del Sur" los días 08 y 09 de diciembre del 2015 en su sede en Río de Janeiro, Brasil. Ecuador presentó su experiencia y avance en relación al Proceso de Evaluación de Tecnología Sanitaria. Los documentos elaborados por el equipo técnico del Ministerio la Salud Pública del Ecuador son insumos basados en la mejor evidencia científico-técnica, que sirven a la Autoridad Sanitaria para la toma de decisiones.

ENLACES DE INTERÉS

1. AUnETS: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Dinamarca www.dihta.dk
2. Agencia de Tecnologías Sanitarias de Suecia (SBU): Contiene documentos de evaluación metodología de libre acceso. www.sbu.se
3. European Information Network on New and Changing Health Technologies (EuroScan): Grupo europeo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nuevas y emergentes. www.euroscan.bham.ac.uk
4. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA): Contiene documentos de evaluación temprana de libre acceso tras petición e identificación. www.osanet.euskadi.net/osteba
5. Observatorio MAIF. El proyecto "Generación de Información para el Mejoramiento de la Eficiencia en la Gestión de Medicamentos de Alto Impacto Financiero" hace parte de la iniciativa para la promoción de bienes públicos regionales del Banco Interamericano de Desarrollo BID y tiene como objetivo crear capacidades en la gestión eficiente de medicamentos de alto impacto financiero. (MAIF)<http://www.omaif.org/>

CRÉDITOS

Dra. Margarita Guevara
Ministra de Salud del Ecuador

Ec. Tatiana Villacrés
Coordinadora General de Desarrollo Estratégico en Salud

Dr. Santiago Escalante
Director de Inteligencia de la Salud

Ec. Ana Cristina Mena
Directora de Economía de la Salud

REDACCIÓN

MD. Xavier Sánchez, MD. Ruth Jimbo, MD. Carlos Flores, MD. Olga Peña, MD. Luciana Armijos.

CITA SUGERIDA

Boletín de Evaluación de tecnologías sanitarias N. 6. Ministerio de Salud Pública; 2015.

Este boletín puede ser descargado de internet a través de la página www.salud.gob.ec/biblioteca

En caso de requerir información acerca de ETES o de requerir los informes completos de ETES comunicarse a la dirección de correo electrónico cgds@msp.gob.ec

REFERENCIAS

1. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004 Jul;126(1 Suppl):7S – 10S.10 Datos sobre el asma. World Health Organization; 2011;
2. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, Egresos Hospitalarios 2013 <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/>
3. 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 Oct 1;115(5):343–9
4. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest.* 2012 Aug;142(2):448–56
 5. Sociedad Española de Medicina Interna. *Protocolos. Hipertensión Pulmonar.* Elsevier España SL, editor. Barcelona; 2011
 6. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the Internat. *Eur Heart J.* 2009 Oct;30(20):2493–537
 7. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal.* 2009. p. 2493–537
 8. México. Secretaría de Salud. *Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria en el adulto.* 2010;
 9. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barberá JA, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Revista Española de Cardiología.* 2009. p. 1464.e1–1464.e58
 10. Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane database Syst Rev.* 2013;2(2):CD004434
 11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness.* CADTH Therapeutic Review Report. CADTH. 2015;(March)
 12. Wilkins MR, Paul G a., Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya W a., et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1292–7
 13. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005 Nov 17;353(20):2148–57
 14. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Jun 21;371(9630):2093–100