

Optimización de la adherencia: integración del comprimido de dosis fijas combinadas de macitentan y tadalafilo a la estrategia terapéutica del presente.

Optimization of adherence: integration of the combined fixed dose tablet of macitentan and tadalafil into the present therapeutic strategy.

Dra. María L. Coronel¹, Dra. Lilia L. Lobo Márquez², Dr. Eduardo R. Perna¹.

1 División de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Instituto de Cardiología J F Cabral, Corrientes. 2 Instituto de Cardiología, Tucumán.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 1 de Noviembre de 2024

Aceptado después de revisión

el 10 de Noviembre de 2024

www.revistafac.org.ar

Palabras clave:

Hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar, tratamiento, adherencia.

Keywords:

Pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension, treatment, adherence.

El presente Suplemento ha sido financiado a través de una beca sin restricciones de Laboratorio Janssen.

El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) incluye una gran cantidad de fármacos que actúan en diversas vías fisiopatológicas relacionadas con la interacción de mecanismos que provocan vasoconstricción y vasodilatación. Más allá de la droga a utilizar, la terapia combinada de inicio es hoy la opción más recomendada y utilizada en la práctica clínica. Esta estrategia demanda, en particular en países con recursos limitados, superar barreras para optimizar la adherencia y mejorar de esta forma el pronóstico de estos pacientes.

BARRERAS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Las barreras para la implementación de un tratamiento adecuado en patologías crónicas incluyen, entre otros factores, la falta de conocimiento y comprensión sobre la enfermedad de base, el deterioro cognitivo del paciente, condiciones comórbidas, efectos adversos de los medicamentos, la complejidad del régimen de medicación, el acceso y la disponibilidad de los medicamentos en las farmacias, el costo del tratamiento, y más preocupante aún, la comunicación inadecuada entre el paciente y el médico. En particular, los pacientes con HAP enfrentan obstáculos adicionales ya que sus medicamentos se obtienen frecuentemente a través de farmacias especializadas, suelen ser de elevado costo y pueden estar sujetos a requisitos adicionales antes de su dispensación¹.

En regiones de ingresos medios a bajos, los desafíos y aspectos especiales relacionados con el manejo y pronóstico

de la HAP son variables: presentación tardía, comorbilidades, falta de recursos y experiencia, el costo y la opción de acceder a un trasplante de pulmón². Muchas veces estas situaciones generan modificaciones del régimen terapéutico o su interrupción completa, ya que los pacientes podrían no tener la solvencia económica para acceder a las indicaciones prescriptas, o bien hay demoras en obtener la reposición de los medicamentos³. A diferencia de lo anteriormente descrito, muchos pacientes con seguro médico e ingresos iguales o superiores a la media de los EE. UU., en donde la falta de recursos podría no ser un problema, pueden presentar enfermedades complejas o múltiples que requieren numerosos medicamentos, en estos casos la polifarmacia se presenta como otra dificultad para alcanzar la optimización terapéutica⁴. No se debe olvidar además, que cuando los pacientes consideran que su tratamiento es difícil o complicado es poco probable que cumplan con las recomendaciones indicadas.

La mayoría de las enfermedades cardiovasculares requieren que los pacientes tomen uno o más medicamentos crónicos, que a menudo se administran varias veces al día. En este escenario clínico, hay evidencia que los enfermos son más adherentes a medicaciones prescriptas una vez cada 24 horas en comparación con regímenes que se administran dos o más veces al día. La frecuencia de dosificación es un factor que los médicos deben tener en cuenta al seleccionar un agente para recetar⁵. Sin dudas que decisiones mal tomadas en referencia al régimen terapéutico adecuado para un paciente en particular, con una enfermedad crónica como

por ejemplo HAP, podría ser un obstáculo que intervenga en el cumplimiento de las indicaciones médicas.

Otro aspecto a considerar por los médicos que prescriben fármacos es asegurar que los pacientes no experimenten efectos adversos relacionados con el uso de medicamentos o tratamientos complejos. Es por ello importante estar atentos a fin de detectar si ellos desarrollan alguna sensación desagradable asociada con la medicación, miedo a las inyecciones o dificultad para tragar pastillas⁶.

Otro punto para considerar como barrera para un manejo adecuado de la HAP es el retraso en el diagnóstico y tratamiento. Esta patología es una enfermedad rara y compleja, y la supervivencia media actual de un paciente recién diagnosticado con HAP es de 7 años, lo que se reduce significativamente por los retrasos en su diagnóstico y el inicio del tratamiento. Un factor interesante de destacar es la escasez de médicos especializados en hipertensión pulmonar, carencia que sin duda dificulta la situación. No sorprende conocer que el intervalo de tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de más de un año, y en la práctica clínica es común encontrar pacientes a quienes se les ha diagnosticado erróneamente asma o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada antes de la HAP⁷. Fomentar la formación de especialistas en la materia y difundir la patología ayudarían a subsanar en parte esta problemática.

Por otro lado, se debe considerar en este punto el costo para iniciar el diagnóstico de esta patología. La evaluación básica de una presunta HAP incluye un electrocardiograma (ECG), un ecocardiograma transtorácico, pruebas de función pulmonar, caminata de 6 minutos, radiografía de tórax, gammagrafía de ventilación-perfusión, numerosas pruebas de laboratorio, cateterismo cardíaco, y al menos una visita con un cardiólogo o neumólogo. Además, la falta de equipos y tecnología adecuados en algunos centros de salud dificulta la realización de pruebas diagnósticas y procedimientos terapéuticos⁸.

Una vez detectada la patología, existen otras barreras que atentan contra un tratamiento adecuado. La presencia de comorbilidades puede influir significativamente en el manejo de éstos paciente. Un ejemplo de ellos son los efectos psicológicos de tener un diagnóstico de enfermedad progresiva y terminal, lo que crea una barrera adicional para la atención médica efectiva⁸. Se estima que un 30% de los pacientes con HAP tienen diagnósticos psiquiátricos comórbidos, como ansiedad y depresión⁹. La lista de comorbilidades es amplia y varía de un paciente a otro (Tabla 1). Sin dudas que estas situaciones no sólo empeoran el pronóstico, sino también pueden complicar la administración de ciertos medicamentos y aumentar el riesgo de eventos adversos, interacciones medicamentosas, limitación de las opciones terapéuticas y procedimientos. Cabe destacar que estas condiciones coexistentes pueden interactuar negativamente con la patología de base, modificando el curso de la enfermedad, agravando los síntomas y aumentando la mortalidad.

TABLA 1.

Comorbilidades frecuentes en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Enfermedades cardiovasculares	Hipertensión arterial esencial Insuficiencia cardíaca Arritmias cardíacas Enfermedad coronaria Valvulopatías
Enfermedades pulmonares	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Fibrosis pulmonar Asma Apnea del sueño
Enfermedades reumatológicas	Esclerodermia Artritis reumatoidea Lupus eritematoso sistémico.
Enfermedades metabólicas	Diabetes mellitus Trastornos tiroideos Obesidad
Enfermedad renal	Enfermedad renal crónica

El Registro REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management*), una base de datos multicéntrica, observacional, de diagnóstico, evolución y manejo a largo plazo, evaluó el efecto de distintas condiciones comórbidas en pacientes con HAP. Se incluyeron las entidades más frecuentes: hipertensión arterial, depresión clínica, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), apnea del sueño y enfermedad de la glándula tiroidea. Se analizaron datos de 2959 pacientes, 78,9% mujeres, con edad promedio de 52,7 años, 45,9% HAP idiopática y 51,1% clase funcional (CF) de *New York Heart Association* (NYHA) I/II. Hubo una proporción ligeramente más elevada de pacientes con diabetes y EPOC en el grupo con CF IV (13,9% y 13,8%) versus otras comorbilidades. Caminaron menos distancia en el test de marcha de seis minutos (TM6M) aquellos con EPOC y diabetes (304,5 y 304,6 metros, respectivamente), e hipertensión y obesidad ($p < 0,001$ versus pacientes sin comorbilidad). La obesidad y EPOC se asociaron a una probabilidad significativamente superior de CF III/IV versus I/II ($p < 0,001$). El riesgo de mortalidad fue más elevado en presencia de diabetes y EPOC respecto de los participantes sin comorbilidad. En contraste, la mortalidad disminuyó en aquellos con obesidad. Al analizar esta discrepancia entre diabetes y obesidad, dos condiciones usualmente asociadas, se observó que el grupo con obesidad sin diabetes incluía individuos más jóvenes, mayor porcentaje de mujeres y menos pacientes con hipertensión portopulmonar, en comparación con los otros grupos (diabetes con o sin obesidad, obesidad más diabetes, ninguna comorbilidad, etc.) La conclusión de los autores fue que en HAP, la presencia de determinadas entidades comórbidas empeora el pronóstico¹⁰. Es fundamental entonces, realizar una evaluación completa de todas las comorbilidades, no sólo por el impacto pronóstico que ellas

tienen, sino también para adaptar el tratamiento de manera individualizada. Es por esto que se deben realizar manejos y tratamientos personalizados bajo una visión multidisciplinaria (cardiólogos, neumólogos, reumatólogos, etc.), sin olvidar la educación del paciente en sus patologías, convirtiéndolo en “paciente experto” a fin de que comprenda la importancia de controlar todas sus enfermedades y la necesidad de adherir al tratamiento.

Los centros de referencia en hipertensión pulmonar juegan un rol fundamental en este aspecto, ya que están preparados para la implementación de estrategias de manejos efectivos y personalizados. Estos servicios han logrado reducciones en las hospitalizaciones y la mortalidad. Si bien la cantidad de centros ha crecido drásticamente y esto entusiasma, su distribución aún sigue siendo limitada¹¹.

En conclusión, las barreras que impactan en el tratamiento de la hipertensión pulmonar son múltiples y complejas, es necesario adoptar un enfoque multidisciplinario que aborde tanto los aspectos clínicos como los sociales y económicos. Algunas estrategias para abordar estas barreras podrían incluir: educación para pacientes y profesionales de la salud, desarrollo de programas de apoyo para el paciente, facilitar acceso a medicamento, establecer redes de atención coordinadas que involucren a diferentes profesionales de la salud para garantizar una atención integral. Se requieren esfuerzos coordinados entre profesionales de la salud, pacientes, organizaciones sociales y gobiernos para garantizar el acceso a tratamientos efectivos, mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la mortalidad asociada a esta enfermedad. Al abordar estas barreras de manera integral, se podría mejorar significativamente la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con hipertensión pulmonar (HP).

ADHERENCIA EN EL MANEJO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia al tratamiento a largo plazo como “el grado en que el comportamiento de un paciente -tomar medicación, seguir una dieta y/o realizar cambios en el estilo de vida- se corresponde con las recomendaciones otorgadas por el médico tratante”¹².

A menudo, los términos adherencia y cumplimiento se utilizan de manera indistinta; sin embargo, sus connotaciones son diferentes, ya que cuando hablamos de adherencia presupone que el paciente está de acuerdo con las recomendaciones, mientras que el cumplimiento implica pasividad por parte del paciente. De esta manera, el reconocimiento de esta complejidad ayudará a no culpar exclusivamente al paciente, y ayudará a encontrar soluciones más eficaces a esta problemática. El plan de tratamiento global, no sólo la prescripción de fármacos, se basa en una alianza implícita o un contrato establecido entre el paciente y el médico.

Los índices de adherencia son más elevados entre los pacientes con enfermedades agudas, en comparación con los que padecen enfermedades crónicas, entre ellas la HP. La

HP abarca una amplia gama de trastornos fisiopatológicos como la HAP e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), ambas enfermedades raras y potencialmente mortales si no reciben tratamiento adecuado, lo que conduce a insuficiencia ventricular derecha y muerte precoz¹³. Actualmente el tratamiento de ambas condiciones implica un enfoque multifacético, incorporar terapias específicas y no específicas, así como el cumplimiento de pautas dietéticas y de estilo de vida. En las dos últimas décadas, los avances farmacéuticos y las diferentes estrategias de tratamiento han mejorado notablemente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con ambas condiciones. De esta manera, una mayor comprensión de los factores fisiopatológicos asociados a la HAP e HPTEC ha allanado el camino para el desarrollo de terapias dirigidas, centradas en vías específicas, como la prostaciclina, endotelina, óxido nítrico y guanilato ciclasa, así como bloqueantes de los canales de calcio. Las guías actuales recomiendan utilizar una combinación de estos tratamientos para HAP en función de la estratificación de riesgo en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento¹³. En HPTEC, estos fármacos deben integrarse en un plan de tratamiento multimodal personalizado para cada paciente, junto con terapias intervencionistas como la cirugía de endarterectomía pulmonar y la angioplastia pulmonar con balón. Junto a ellos, las medidas generales y los medicamentos no específicos desempeñan un papel crucial en el concepto de un tratamiento óptimo, y por lo tanto, en obtener mejores resultados clínicos en términos de morbimortalidad.

En este sentido, las guías de práctica clínica subrayan el papel fundamental de la adherencia a la medicación. Ella suele estar asociada con mejores resultados de salud, dicho de otro modo, una adherencia pobre o deficiente a los regímenes de medicación se asocia a empeoramiento sustancial de la enfermedad, muerte y aumento de costos de la atención médica^{14,15}. De acuerdo con la OMS, la adherencia para individuos con enfermedades crónicas ronda el 50%^{16,17,18}. De esta manera, sin dudas, la adherencia resulta una cuestión crítica para el manejo de enfermedades crónicas y graves como la HP.

En pacientes con condiciones médicas crónicas, varios factores pueden afectar la adherencia a la medicación. Estas razones son complejas, habitualmente multifactoriales y difíciles de medir (*Tabla 2*)^{12,19}. En general, las diferentes barreras que enfrentan los pacientes al tomar sus medicamentos son inherentes al mismo paciente, y también se identifican obstáculos relacionados a las prescripciones médicas, por lo que identificar y prestar especial atención a ellas es un paso importante para mejorar la adherencia. En las respuestas a un cuestionario, las razones más comunes citadas por los pacientes por no tomar sus medicamentos incluyen olvido (30%), otras prioridades (16%), decisión de omitir dosis (11%), falta de información (9%) y factores emocionales (7%); aunque el 27% no proporciona una razón para la mala adherencia²⁰.

TABLA 2.
Causas de falta de adherencia al tratamiento en patologías crónicas (Organización Mundial de la Salud).

Paciente	Percepción de falta de efecto Analfabetismo Impedimento físico (visión; deterioro cognitivo) Salud mental (depresión; ansiedad) Aislamiento social Impedimento cognitivo (demencia)
Condición médica	Complejidad del régimen terapéutico Impacto de comorbilidades Polifarmacia
Terapia	Frecuencia de dosis Polifarmacia Efectos adversos
Socioeconómicas	Alto costo de medicamentos Dificultad en el acceso a la farmacia Falta de soporte social Indigencia
Sistema de salud	Comunicación deficiente Silos de cuidado Programas de asistencia complejos Reabastecimientos no automáticos

Los médicos contribuyen a la mala adherencia prescribiendo regímenes complejos, fracasando en explicar de manera clara los beneficios y efectos secundarios de un medicamento, sin tener muchas veces en cuenta la situación del paciente, estilo de vida, viabilidad del acceso o el costo. Desde una perspectiva más amplia, los sistemas de salud crean barreras a la adherencia al limitar el acceso a la atención médica, al solicitar usar un formulario restringido, cambiar a un formulario diferente en cada indicación, no garantizar la continuidad de un régimen crónico de tratamiento, y tener costos prohibitivamente altos para medicamentos, como ocurre especialmente en HP.

Los individuos con enfermedades crónicas tienen habitualmente terapias con múltiples medicamentos. Además, la población con hipertensión pulmonar tiene una prevalencia creciente de comorbilidades que requieren su propia farmacología, lo que suma más fármacos con el potencial incremento de efectos adversos. En este contexto, las intervenciones para mejorar la adherencia deben ser multidisciplinarias, multifactoriales, y personalizadas a las demandas particulares del paciente (Figura 1)¹⁹.

El impacto de las enfermedades crónicas en el presupuesto del sistema de salud nacional es alto, más aún en patologías graves como la HP y en países de bajos recursos como la Argentina, por lo que garantizar una adecuada adherencia es crucial para la utilización adecuada y responsable de los recursos disponibles, y de esta manera mejorar la calidad y cantidad de vida de nuestros pacientes.

La naturaleza multifactorial de la adherencia a los regímenes terapéuticos implica que sólo un esfuerzo sostenido y coordinado garantizará una adecuada adherencia, obteniendo los beneficios de las terapias actuales en enfermedades crónicas.

Los pacientes con HAP, debido a la multimorbilidad y el aumento de la edad, están expuestos a polifarmacia, estimándose que la mediana de drogas por paciente es 9, y más del 80% reciben ≥ 5 medicamentos, incluyendo antihipertensivos (44,5%), bloqueantes de los canales de calcio (23%), anticoagulantes (38,3%), diuréticos (58%) y digoxina (7,7%)^{21,22}. Adicionalmente, datos del mundo real demuestran que 1 de 3 pacientes con HAP discontinúan la terapia específica por diversas razones, no siempre asociadas a situaciones como eventos adversos, empeoramiento de la HP o muerte^{23,24,25}.

Existen pocos estudios que han evaluado el impacto de la adherencia sobre la evolución de la HP. En la mayoría de ellos, la adherencia varía entre 48 a 57%, con 32 a 80% alcanzando ≥ 80 -90% de adherencia a la terapia, la cual fue mayor a antagonistas del receptor de endotelina (ARE) que a inhibidores de fosfodiesterasa (IFDE5) (75,6 vs 61,5%)^{16,26,27,28,29,30}.

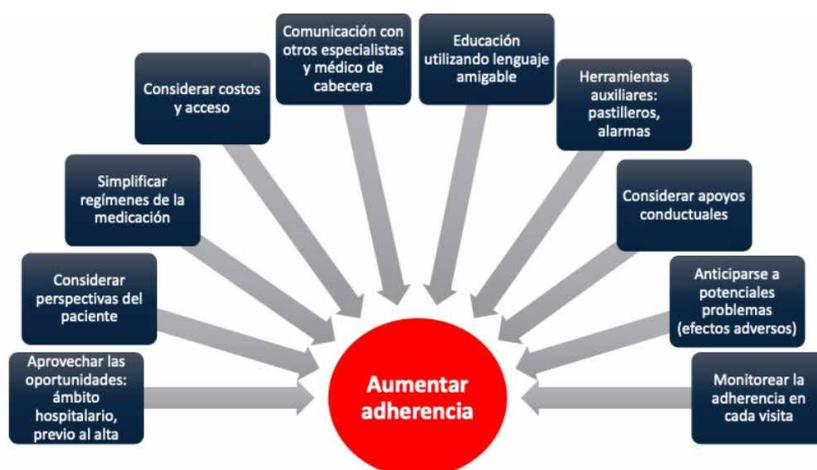


FIGURA 1.
Consideraciones para mejorar la adherencia

La alta adherencia en un reporte se asoció con menos hospitalizaciones, menos días de permanencia y menos visitas ambulatorias³⁰.

INTEGRACIÓN DEL COMPRIMIDO DE DOSIS FIJAS COMBINADAS DE MACITENTAN Y TADALAFILO A LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

La terapia inicial recomendada para pacientes en riesgo bajo e intermedio, especialmente en ausencia de comorbilidades, incluye un ARE más un IFDE5¹³. Entre las combinaciones más empleadas se encuentra el macitentan con sildenafil o tadalafilo, fundamentalmente por su forma de administración en una sola toma para cada uno de ellos, y por su perfil de seguridad y tolerancia (Tabla 3)^{31,32,33}. Un análisis reciente de datos combinados de los estudios TRITON (*The Efficacy and Safety of Initial Triple Versus Initial Dual Oral Combination Therapy in Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension*) y REPAIR (*Right vEntricular remodeling in Pulmonary Arterial hypertension*), reportó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de inicio con macitentan y tadalafilo en pacientes con HAP sin comorbilidades, comparado con 1-2 de ellas³⁴. En pacientes sin comorbilidades y con ellas se observó una reducción de la RVP de -55% y -50%, respectivamente, con mejoría de otros parámetros hemodinámicos y funcionales (aunque estos de menor magnitud en sujetos con comorbilidades), y con mejoría en la estratificación de riesgo. Estos resultados muestran que la terapia combinada de macitentan y tadalafilo mantienen su eficacia, con similar perfil de tolerabilidad en presencia de 1-2 comorbilidades.

A partir de este concepto de terapia combinada de inicio, resulta tentadora la opción de la administración de ambas drogas en una sola píldora, con el objetivo de facilitar la adherencia al régimen terapéutico.

El primer paso en el desarrollo del comprimido de dosis fijas combinadas (DFC) de macitentan 10 mg/tadalafilo 40 fue demostrar bioequivalencia con tabletas de componentes individuales. Dos formulaciones de DFC, ambas conteniendo similar dosis de macitentan y tadalafilo, pero con diferentes excipientes fueron evaluadas, confirmando que DFC-2 tenía similar concentración media en plasma de ambos componentes, con parámetros de farmacocinética dentro de los límites de bioequivalencia, sin diferencias entre ayuno o no^{35,36}. Además, el perfil de seguridad de la DFC y la combinación de comprimidos diferentes fue comparable, lo que sugiere que la DFC puede reemplazarlos sin ninguna alteración de la dosis. El evento adverso más frecuente fue la cefalea (84,8%) con ambos regímenes, además de dolor de espalda, dolor en extremidades, congestión nasal, náuseas, mareos y constipación.

Recientemente, el estudio A DUE (*Clinical Study to Compare the Efficacy and Safety of Macitentan and Tadalafil Monotherapies With the Corresponding Fixed-dose Combination Therapy in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension*), evaluó la eficacia y seguridad de la DFC de macitentan 10 mg / tadalafilo 40 mg comparado con monoterapia con macitentan y tadalafilo en 187 pacientes con HAP, en un estudio de fase III, prospectivo, multicéntrico, doble ciego, randomizado, con control activo, triple dummy, grupos secuenciales y adaptativo³⁷. Los principales criterios de inclusión y de exclusión, así como

TABLA 3.
Estudios recientes que muestran la eficacia de combinar macitentan con IFDE5.

Estudios	Características	Hemodinamia	RNM cardíaca	TM6M	CF	Supervivencia	NT-proBNP
OPTIMA ³²	Terapia de inicio combinada de macitentan y tadalafilo	↓ RVP 47% a la semana 16	NA	↑ 35,8 metros a la semana 16	Mejóro en 63% a la semana 16	94% a dos años	↓ 68% a la semana 16
TRITON ³³	Terapia de inicio combinada de macitentan y tadalafilo	↓ RVP 52% a la semana 26	NA	↑ 56,4 metros a la semana 26	No empeoró en 98% a la semana 26	91% a dos años	↓ 75% a la semana 26
REPAIR ³⁴	Terapia con macitentan, con la mayoría recibiendo combinación secuencial o de inicio con IFDE5	↓ RVP 38% a la semana 26	↑ VSVD 12 ml con ↑ 10,6% FEVD a la semana 26	↑ 35,6 metros a la semana 26	Mejóro en 53% a la semana 26	NA	↓ 55% a la semana 26

RNM: resonancia nuclear magnética; TM6M: test de marcha de 6 minutos; CF: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; NT-proBNP: porción aminoterminal del péptido natriurético tipo B; RVP: resistencia vascular pulmonar; NA: no aplicable; VSVD: volumen sistólico del ventrículo derecho; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; IFDE5: inhibidor de fosfodiesterasa 5

TABLA 4.
Criterios de inclusión, exclusión y puntos finales del estudio A DUE.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Puntos finales
≥18 años.	Tratamiento con estimulantes de la guanilato ciclasa, cualquier forma de prostanoides, terapia combinada de ARE e IFDE5 en los 3 meses previos.	Primario: cambio en la RVP expresado como relación con la basal
HAP idiopática, hereditaria, inducida por drogas o toxinas, asociada a enfermedad del tejido conectivo, VIH, hipertensión portal, cardiopatía congénita con comunicación sistémica pulmonar simple con HAP persistente ≥ 1 año después de la cirugía.	Tratamiento con inductores potentes o inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)	Secundarios (orden jerárquico): cambio en el TM6M, cambio en el score PAH-SYMPACT, ausencia de empeoramiento en la CF OMS
CF OMS II o III	IMC >40 kg/m ² , 3 o más de los siguientes: IMC >30 kg/m ² , diabetes mellitus, hipertensión esencial, enfermedad coronaria.	El efecto de tratamiento fue calculado para DFC de macitentan/tadalafilo vs monoterapia con macitentan y vs monoterapia con tadalafilo
HAP diagnosticada por CCD dentro de las 5 semanas previas a la randomización con PAPm, ≥25 mmHg, PAOP ≤15 mmHg, y RVP ≥3 unidades Wood, con test de vasoreactividad negativo.	Enfermedad pulmonar moderada a severa	
Tratamiento previo con ARE o IFDE5 en monoterapia o sin historia de tratamiento con prostanoides, agonista del receptor de prostaciclina	Cardiopatía significativa, fibrilación auricular permanente	
	Hemoglobina <100 g/L, enfermedad hepática severa, enfermedad renal severa.	
	Embarazo	

los puntos finales se presentan en la *Tabla 4*, mientras que la asignación según el tratamiento previo se presenta en la *Figura 2*. Al estudio ingresaron pacientes sin tratamiento específico o ya tratados con ARE o IFDE5. Aquellos sin tratamiento fueron randomizados en una proporción 1:2:1 a macitentan, DFC, y tadalafilo, respectivamente. Los pacientes que recibían ARE se randomizaron a macitentan o DFC (proporción 1:2), mientras que los tratados con IFDE5 se asignaron a tadalafilo o DFC (1:2). De esta manera, el

diseño permitió evaluar la DFC ya sea como tratamiento inicial o secuencial como terapia de adición³⁸. Basalmente hubo un predominio del sexo femenino (76%), con 53% de pacientes sin tratamiento. La HAP idiopática fue la forma más frecuente, mientras la CF II se observó en 52,3%. Los grupos fueron balanceados en términos de TM6M, RVP, NT-proBNP y tratamiento de la HAP. La RVP se redujo en todos los grupos, en similar proporción para macitentan y tadalafilo monoterapia, pero signi-

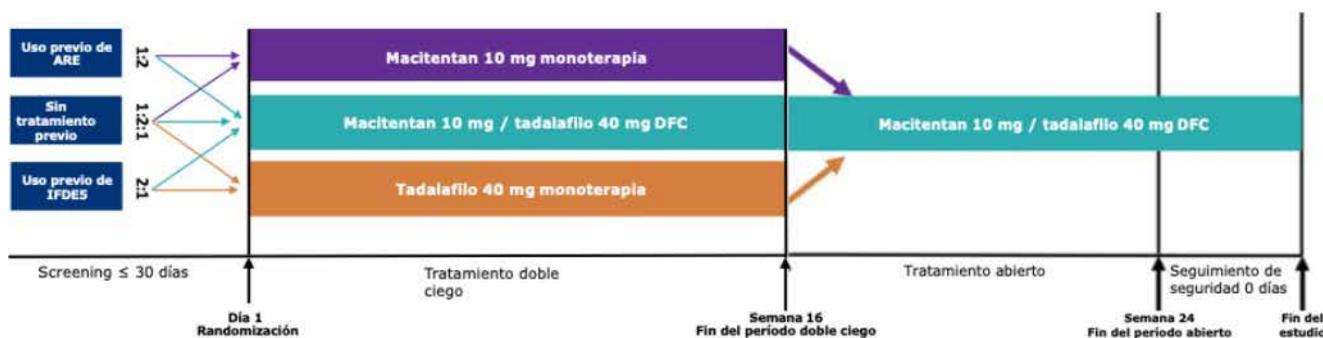


FIGURA 2.
Esquema de randomización, asignación y períodos del estudio A DUE.

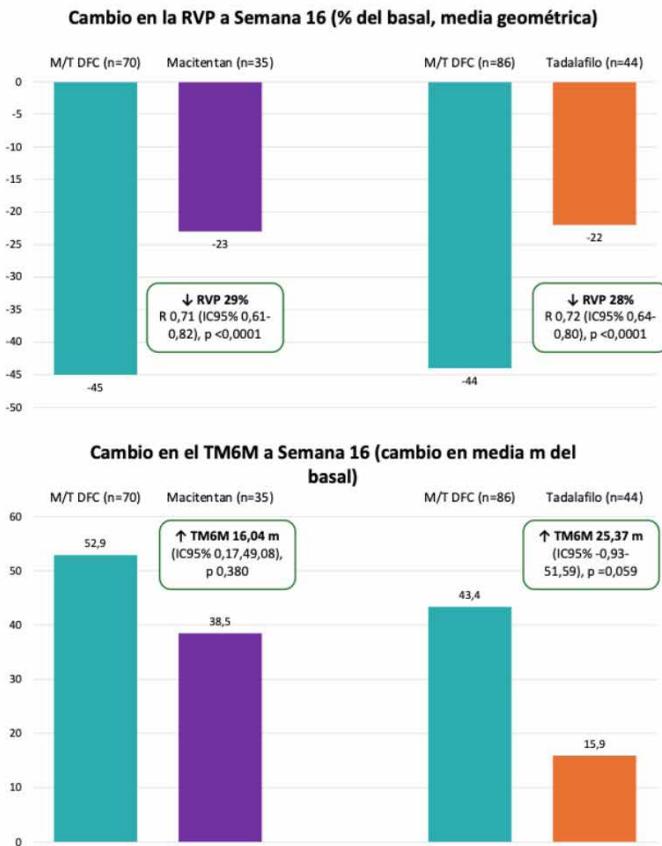


FIGURA 3.

Cambios en la RVP y en el TM6M a la semana 16.

RVP: resistencia vascular pulmonar; TM6M: test de marcha de 6 minutos; IC95%: intervalo de confianza del 95%. M/T DFC: dosis fija combinada de macitentan y tadalafilo.

ficativamente mayor en los que recibieron la DFC de macitentan/tadalafilo (Figura 3). El efecto del tratamiento fue una reducción de 29% con DFC vs macitentan y 28% comparado con placebo, con un efecto consistente a través de los estratos de randomización: sin tratamiento basal o con monoterapia previa. El TM6M mejoró en todos los grupos, pero sin diferencias en el efecto del tratamiento con DFC comparada con monoterapias. En el mismo sentido, los síntomas cardiopulmonares y cardiovasculares evaluados con el cuestionario PAH-SYMPACT (*PAH-Symptoms and Impact*) mejoraron en todos los grupos. La clase funcional no empeoró en 100% de monoterapia con macitentan, 95,5% con sildenafil, y 93,8 y 89,7% de los grupos de DFC, sin diferencias estadísticamente significativas.

Por otro lado, los niveles de NT-proBNP descendieron en todos los grupo, con la mayor reducción en el grupo de DFC, con un efecto del tratamiento de 0,57 (IC95% 0,41-0,80; P=0.0015) comparado con monoterapia con macitentan, y 0,57 (IC95% 0,42-0,77; P=0.0003) comparado con tadalafilo monoterapia. El perfil en las variables hemodinámicas cambió más favorablemente con el tratamiento con DFC.

En el análisis de eventos adversos se observó que la cefalea y edemas periféricos fueron los más comunes en el grupo

de DFC: 16,8% y 13,1%, respectivamente. Los eventos considerados de especial interés como edema, retención hídrica, anemia e hipotensión fueron más comunes en el grupo de DFC, mientras que las alteraciones hepáticas fueron más frecuentes en el grupo tadalafilo. A pesar de estos hallazgos, la DFC de macitentan/tadalafilo fue bien tolerada, los eventos adversos estuvieron acordes a lo esperable para el tratamiento con estas drogas y fueron controlables.

Los resultados del estudio A DUE demuestran que la DFC de macitentan/tadalafilo logró una reducción significativa de la RVP en comparación con cada una de las drogas en monoterapia. Sólo se observó una tendencia en mejorar el TM6M con DFC, con buena tolerancia y perfil de seguridad adecuado. Las dosis fijas combinadas de macitentan y tadalafilo son una opción útil como terapia dual de inicio y rápida titulación, lo cual se alinea con las recomendaciones de las guías para el tratamiento de la HAP.

CONCLUSIONES

El manejo de las enfermedades crónicas debe enfrentar, identificar y subsanar barreras que involucran diversas facetas y claramente obstaculizan el adecuado tratamiento óptimo. En este contexto, mantener una adherencia adecuada a largo plazo, particularmente en pacientes de alta complejidad y con multimorbilidades por atender y tratar, es un desafío cotidiano en la práctica clínica.

La disponibilidad de dosis fijas combinadas en un solo comprimido ha resultado en beneficios para superar barreras y mejorar la adherencia en diversas enfermedades crónicas, y constituye hoy una herramienta de uso cada vez más generalizado. La DFC de tadalafilo/macitentan representa un avance sustancial en el tratamiento de la HAP, con bioequivalencia probada con cada componente individual en un escenario de perfil de seguridad aceptable y, fundamentalmente, con evidencias de superioridad a las intervenciones en monoterapia, pero sin incrementar el número de pastillas, lo que reduce la carga terapéutica de los pacientes con HAP.

BIBLIOGRAFIA

- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–497.
- Hasan B, Hansmann G, Budts W, et al. Challenges and special aspects of pulmonary hypertension in middle- to low-income regions. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2463–2477.
- Khera R, Valero-Elizondo J, Das SR, et al. Cost-related medication non-adherence in adults with atherosclerotic cardiovascular disease in the United States, 2013 to 2017. *Circulation* 2019; 140: 2067–2075.
- Kennedy J, Wood EG. Medication costs and adherence of treatment before and after the Affordable Care Act: 1999–2015. *Am J Public Health* 2016; 106: 1804–1807.
- Weeda ER, Coleman CI, McHorney CA, et al. Impact of once- or twice-daily dosing frequency on adherence to chronic cardiovascular disease medications: A meta-regression analysis. *Int J Cardiol* 2016; 216: 104–109.
- Warnock A. Overcoming patient barriers to chronic disease management. Disponible en: <https://www.managedhealthcareexecutive.com/view/overcoming-patient-barriers-to-chronic-disease-management> Acceso 11 de Noviembre de 2024.

7. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev* **2012**; 21: 8 – 18.
8. Cantres-Fonseca O, Kenned J. Where's the easy button? The many barriers to care for patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Heart Assoc* **2022**; 11: e027967.
9. Harzheim D, Klose H, Pinado FP, et al. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Res* **2013**; 14: 104.
10. Poms AD, Turner M, Farber HW, et al. Comorbid conditions and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. A REVEAL Registry Analysis. *Chest* **2013**; 144: 169 – 176.
11. Pi H, Kosanovich CM, Handen A, et al. Outcomes of pulmonary arterial hypertension are improved in a specialty care center. *Chest* **2020**; 158: 330 – 340.
12. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action **2023**. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/42682> Acceso 11 de Noviembre de 2024.
13. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* **2022**; 43: 3618 – 3731.
14. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* **2002**; 36: 1331 – 1336.
15. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* **2005**; 353: 487 – 497.
16. Kjellström B, Sandqvist A, Hjalmarsson C, et al. Adherence to disease-specific drug treatment among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* **2020**; 6: 00299 – 2020.
17. Grady D, Weiss M, Hernandez-Sanchez J, et al. Medication and patient factors associated with adherence to pulmonary hypertension targeted therapies. *Pulm Circ* **2018**; 8: 2045893217743616.
18. Albanell-Fernández M, Mestre MM, López B, et al. Treatment patterns and factors associated with adherence in pulmonary arterial hypertension. *Farm Hosp* **2024**; S1130-6343(24)00055-2.
19. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* **2021**; 77: 772 – 810.
20. Cramer J. Identifying and improving compliance patterns. In: Cramer JA, Spilker B, eds. *Patient compliance in medical practice and clinical trials*. New York: Raven Press, **1991**: 387 - 392
21. Suarez JA, Manzanique A, Garcia NC, et al. DI-058 Risk of drug–drug interactions in a pulmonary arterial hypertension population. *Eur J Hosp Pharm* **2017**; 24(Suppl 1): A138.
22. Vaid HM, Camacho X, Granton JT, et al. The Characteristics of Treated Pulmonary Arterial Hypertension Patients in Ontario. *Can Respir J* **2016**; 2016: 6279250..
23. McLaughlin VV, Channick R, Kim NH, et al. Safety of macitentan for the treatment of pulmonary hypertension: Real-world experience from the OPsumit® USers Registry (OPUS) and OPsumit® Historical USers cohort (OrPHeUS). *Pulm Circ* **2022**; 12: e12150.
24. Gaine S, Escribano-Subias P, Muller A, et al. Selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease (PAH-CTD): Real-world experience from EXPOSURE. *Pulm Circ* **2024**; 14: e12403.
25. Kim NH, Hemnes AR, Chakinala MM, et al. Patient and disease characteristics of the first 500 patients with pulmonary arterial hypertension treated with selexipag in real-world settings from SPHERE. *J Heart Lung Transplant* **2021**; 40: 279 – 289.
26. Grady D, Weiss M, Hernandez-Sanchez J, et al. Medication and patient factors associated with adherence to pulmonary hypertension targeted therapies. *Pulm Circ* **2017**; 8: 2045893217743616.
27. Ivarsson B, Hesselstrand R, Rådegran G, et al. Adherence and medication belief in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A nationwide population-based cohort survey. *Clin Resp J* **2018**; 2: 2029 – 2035.
28. Waxman A, Chen SY, Boulanger L, et al. Factors associated with adherence to phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Med Econ* **2013**; 16: 298 - 306.
29. Studer S, Hull M, Pruetz J, et al. Treatment patterns, healthcare resource utilization, and healthcare costs among patients with pulmonary arterial hypertension in a real-world US database. *Pulm Circ* **2019**; 9: 2045894018816294.
30. Frantz RP, Hill JW, Lickert CA, et al. Medication adherence, hospitalization, and healthcare resource utilization and costs in patients with pulmonary arterial hypertension treated with endothelin receptor antagonists or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Pulm Circ* **2020**; 10: 2045894019880086.
31. Sitbon O, Cottin V, Canuet M, et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2020**; 56: 2000673.
32. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* **2021**; 78: 1393 - 1403.
33. Vonk Noordegraaf A, Channick R, Cottrel E, et al. The REPAIR Study: Effects of macitentan on RV structure and function in pulmonary arterial hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* **2022**; 15: 240 - 253
34. McLaughlin VV, Sitbon O, Chin KM, et al. Initial combination therapy with macitentan and tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension, with and without cardiac comorbidities. *Eur J Heart Fail* **2024**; Doi:10.1002/ehf.3319.
35. 3Grill S, Bruderer S, Sidharta PN, et al. Bioequivalence of macitentan and tadalafil given as fixed-dose combination or single-component tablets in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* **2020**; 86: 2424 – 2434.
36. Csonka D, Fishman V, Natarajan J, et al. Bioequivalence and food effect of a fixed-dose combination of macitentan and tadalafil: Adaptive design in the COVID-19 pandemic. *Pharmacol Res Perspect* **2021**; 9: e00846.
37. Grünig E, Jansa P, Fan F, et al. Randomized trial of macitentan/tadalafil single-tablet combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* **2024**; 83: 473 – 484.
38. Wessels JN, Bogaard HJ. Double down on single-tablet combination therapy in pulmonary arterial hypertension possible benefits for selected patients. *J Am Coll Cardiol* **2024**; 83: 485 - 487.