



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Efectividad y seguridad del ambrisentan en pacientes con hipertensión pulmonar grupo 1

Reporte N° 119

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Jorge Luis Acosta Reyes. Médico, Magíster en Ciencias Clínicas, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia. Contratista, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd (c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Fernán Mendoza Beltrán. Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Cardiología, Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Especialista en Bioética, Especialista en Epidemiología clínica. Clínica Shaio. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Gabriel F Díaz, Sociedad Colombiana de Cardiología, Universidad Nacional.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a los miembros del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS Ángela Pérez-MD MSc en Epidemiología clínica, Lorena Cañón-MD Epidemióloga, Laura Prieto-MD Epidemióloga y Miguel Díaz Bacteriólogo MSc en Epidemiología por su apoyo en el desarrollo de la presente evaluación; así mismo a Guillermo Arturo Rico González del Ministerio de Salud y Protección Social por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Miguel Hernando Díaz Ortega. Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, MSc. en Epidemiología Clínica. Experto Sénior Evaluación de Seguridad y Efectividad, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicita la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Tabla de Contenido

Autores	2
Agradecimientos	2
Revisión por pares	2
Derechos de autor	3
Resumen ejecutivo	8
Introducción	9
1. Condición de salud y tecnologías de interés	10
1.2. Descripción de la tecnología	11
2. Pregunta de evaluación	13
2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación	13
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación	14
3. Metodología	16
4. Resultados	21
4.1. Búsqueda de evidencia	21
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios	21
4.3. Calidad de los estudios	21
4.4. Características de los estudios	22
4.5. Síntesis de la evidencia sobre los efectos de la tecnología	22
5. Discusión	26
6. Conclusiones	27
Referencias bibliográficas	28
Anexos	30
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés (15 de noviembre de 2014)	30
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces	30
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	31
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda de novo)	34
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.	35
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.	35

Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).....	36
Anexo 8. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).....	37
Anexo 9. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.	37
Anexo 10. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.....	38
Anexo 11. Meta-análisis <i>de novo</i> de ambrisentan comparado con placebo para el tratamiento de la hipertensión pulmonar	39

Lista de abreviaturas y siglas

CVRS	Calidad de vida relacionada con salud
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ETES	Evaluación de tecnología en salud
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio.
HTP	Hipertensión pulmonar
IC	Intervalo de Confianza.
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
NYHA/WHO	New York Health Association/World Health Organization
OR	Odds ratio
RSL	Revisión sistemática de la literatura

Resumen ejecutivo

Introducción: la Hipertensión pulmonar (HTP) es una enfermedad progresiva caracterizada por el aumento de la presión arterial pulmonar (por encima de 25 mm HG) debido al aumento de la resistencia vascular pulmonar. La enfermedad lleva a falla cardíaca ventricular derecha y muerte prematura. Actualmente es causante de alta morbilidad y mortalidad entre los pacientes que la sufren, presentando una tasa de supervivencia media una vez diagnosticada la enfermedad de alrededor de 3,6 años. Esta evaluación tecnológica se desarrolló en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Objetivo: evaluar la efectividad y seguridad del uso de ambrisentan para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática y asociada.

Metodología: la evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido *a priori*. Se realizó una búsqueda sistemática hasta noviembre de 2014 en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects y LILACS, sin restricciones de idioma ni fecha de publicación. Se identificaron las RSL y ECA que cumplieran los criterios de elegibilidad. La calidad de los estudios fue valorada con la herramienta AMSTAR. Las características de los estudios fueron extraídas a partir de las publicaciones originales. Se actualizó la búsqueda de la RSL para identificar nuevos ECA. Los resultados se presentan de acuerdo al reporte de la RSL. Se realizó un meta-análisis de novo con los ECA que compararon solo ambrisentan.

Resultados: se identificó una RSL de calidad alta por AMSTAR y moderada por GRADE que incluye dos ECA (393 pacientes). El ambrisentan disminuye el riesgo de muerte (OR=0,24 (IC 95% 0,06-0,99)) comparado contra placebo. No existe evidencia a favor para la mejoría de clase funcional (OR=1,08 (IC 95% 0,72-1,62)). La mejoría en la prueba de la caminata de 6 minutos, fue en promedio de 43,02 metros (IC95% 25,68 a 60,36) en comparación con el placebo. La calidad de vida, mejoró estadísticamente significativa en la función física del SF-36 (3.41, +/-6.96) comparada con placebo (-0.20, +/-7.14). La hospitalización fue menor en el grupo de ambrisentan (OR=0,39 (IC95% 0,16-0,97)) comparado contra placebo.

Conclusiones: de acuerdo con los hallazgos de una RSL de alta calidad el ambrisentan es una tecnología segura, con efectos a favor, ya que disminuye la mortalidad de los pacientes con HTP, mejora la distancia recorrida en la prueba de 6 minutos, mejora la prueba de disnea de Borg, disminuye la hospitalización y mejora la CVRS en el constructo de función física. No se encontró evidencia para el desenlace de atrioseptostomía. En general el ambrisentan es bien tolerado, comparado con el placebo, el perfil de seguridad de la tecnología en cuanto a hepatotoxicidad es a favor del ambrisentan. Los eventos adversos más frecuentes reportados en el grupo de ambrisentan fueron edema periférico, cefalea, sinusitis, flushing y congestión nasal comparados contra el placebo.

Introducción

El tratamiento de la hipertensión pulmonar continúa siendo un reto para el personal de salud encargado de su manejo, porque es un tratamiento difícil y algunas veces con resultados desalentadores. El manejo actual de la enfermedad, si bien ha mejorado en la última década, ha estado limitado al manejo estándar con tasas de supervivencia bajas. El entendimiento en parte de la etiología de la enfermedad ha permitido el desarrollo de nuevos medicamentos que parecen ofrecer mayor efectividad en términos de mejoría del estado funcional y calidad de vida, con variabilidad en la evidencia que soporta su uso.

El manejo estándar de la enfermedad ha sido aceptado como efectivo sin mucha evidencia que soporte su uso, sin embargo para la nuevas intervenciones es necesario que se justifique su utilización con la evaluación a través de revisiones sistemática de la literatura de ensayos clínicos, este tipo de investigación ofrece la mayor evidencia disponible para probar la efectividad de una intervención.

El ambrisentan, un antagonista específico del receptor de endotelina, ha sido desarrollado por la capacidad de identificar a la endotelina-1 como un componente importante de la etiología de la HTP.

Esta evaluación de tecnología tuvo como objetivo evaluar la efectividad y seguridad del uso de ambrisentan para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática y asociada, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud

La hipertensión pulmonar (HTP) es una enfermedad progresiva caracterizada por el aumento de la presión arterial pulmonar (por encima de 25 mmHG) debido al aumento de la resistencia vascular pulmonar. La enfermedad lleva a falla cardíaca ventricular derecha y muerte prematura. Actualmente es causante de alta morbilidad y mortalidad entre los pacientes que la sufren, presentando una tasa de supervivencia media una vez diagnosticada la enfermedad de alrededor de 3,6 años.

La enfermedad tiene una prevalencia de 15 a 52 pacientes por millón de habitantes, con una incidencia anual de 1 a 2 casos por millón de habitantes (1). En Colombia, no existen datos que permitan estimar estas medidas con precisión, sin embargo se espera que sea bastante similar a lo reportado en otros países del mundo.

El reporte de la base de datos Sistema Integral de Información de la Protección Social-SISPRO (2) presenta los siguientes datos:

Tabla 1. Personas atendidas con diagnóstico de Hipertensión pulmonar 2009 – 2013

Rangos de edad	2009	2010	2011	2012	2013
De 0 a 9 años	530	570	501	551	608
De 10 a 19 años	331	275	381	381	307
De 20 a 29 años	219	198	202	247	238
De 30 a 39 años	234	232	276	369	321
De 40 a 49 años	338	286	394	497	460
De 50 a 59 años	577	464	636	738	712
De 60 a 69 años	742	568	821	938	927
De 70 a 79 años	787	656	969	1.117	969
De 80 años o más	837	722	960	974	840
No Definido	2	1			
No Reportado	4	1	3		1

Generalmente los síntomas aparecen en los pacientes cuando la enfermedad está bastante avanzada, los síntomas principales son la disnea de esfuerzo, el dolor torácico y síncope. La enfermedad es progresiva llevando al paciente a pasar de los síntomas ocasionales, a una pérdida importante de la capacidad respiratoria, de la capacidad de ejercicio y de la calidad de vida (3).

La HTP se ha clasificado de acuerdo a las características clínicas en cinco grupos (1, 3):

- (Grupo 1) Hipertensión arterial pulmonar (HAP), que a su vez se divide en HAP idiopática, HAP hereditaria, HAP inducida por drogas y toxinas, HAP asociada (HAPA) e HAP persistente del recién nacido,
- (Grupo 2) HTP debida a enfermedad cardíaca izquierda,
- (Grupo 3) HTP asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia,
- (Grupo 4) HTP por enfermedad tromboembólica crónica y
- (Grupo 5) HTP con mecanismos multifactoriales no claros.

Adicionalmente, teniendo en cuenta la capacidad funcional, la clasificación de la New York Health Association y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud NYHA/WHO:

- Clase I: Pacientes con HTP que no tienen limitaciones en reposo o con cualquier actividad física. Actividad física ordinaria no produce fatiga, molestias torácicas, disnea ni síncope.
- Clase II: pacientes con HTP que tienen ligeras limitaciones al realizar actividad moderada como: fatiga, disnea, molestias torácicas o síncope, pero no tienen síntomas en reposo;
- Clase III: pacientes con HTP que tienen síntomas significativos por actividad física, pero no presentan síntomas en reposo. Mínimas actividades producen: fatiga, molestias torácicas, disnea o síncope.
- Clase IV: pacientes con HTP que presentan síntomas en las actividades de la vida diaria o en reposo, produciendo: fatiga, disnea, molestias torácicas o síncope. Signos de insuficiencia ventricular derecha pueden estar presentes.

No está bien esclarecida la fisiopatología de la HTP, los datos actuales permiten establecer que existe un desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras (prostaciclina, óxido nítrico) y las vasoconstrictoras (endotelina, serotonina), los inhibidores de factores de crecimiento y los factores trombóticos y antitrombóticos. De esta manera las opciones terapéuticas actuales están dirigidas a mejorar este desequilibrio.

En el tratamiento estándar de la HTP se incluye la terapia anticoagulante, diuréticos, oxígeno, digitálicos y bloqueadores de los canales de calcio. Entre los nuevos tratamientos de los pacientes con HTP se incluyen los antagonistas del receptor de endotelina (bosentan, ambrisentan, sitaxsentan), la prostaciclina y los análogos de la prostaciclina (iloprost, treprostinil, beraprost), como opciones dirigidas a mejorar el estado de salud, el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes (4).

1.2. Descripción de la tecnología

Ambrisentan es un antihipertensivo, antagonista del receptor de endotelina A. Está indicado para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la OMS, para mejorar su capacidad para realizar ejercicio (5, 6).

Grupo farmacológico (clasificación ATC):

Ambrisentan pertenece al sistema cardiovascular, al grupo de otros antihipertensivos. En la figura No. 1, se observa la estructura del grupo farmacológico.

Figura 1. Estructura del grupo de y sus comparadores



Fuente: Centro Colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos, ATC/DDD Index

Mecanismo de acción: pertenece a la clase del ácido propanóico, actúa como antagonista selectivo del receptor de endotelina (ARE) de tipo A (ETA). La endotelina desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la HAP. Bloquea el subtipo ETA 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 ETA en lugar de por el receptor ETB conserve la producción mediada por el receptor ETB de los vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina (5, 6).

Dosificación y forma de administración: la dosis recomendada es de un comprimido de 5 mg por vía oral una vez al día. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se recomienda tragarlos enteros. En pacientes con síntomas en clase III, se ha observado que la dosis de 10 mg aporta una eficacia adicional; sin embargo, también se ha observado un aumento en los casos de edema periférico (1, 2).

Precauciones: retención de líquidos, edema pulmonar es necesario la considerar posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar. No está recomendado en menores de 18 años de edad, debido a la falta de estudios). Es necesario realizar control de la función hepática y hematológica al inicio y cada mes. No iniciar en mujeres en edad fértil, hasta tanto no se realice prueba de embarazo y sea negativa. Se debe utilizar medidas anticonceptivas fiables (5, 6).

Reacciones adversas: las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron edema periférico, retención de líquidos y dolor de cabeza. Dentro de las reacciones adversas frecuentes se consideran (5, 6): edema 23%, disminución de hemoglobina, dolor de cabeza. Dentro de las reacciones adversas serias está la retención de líquidos.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo, a la soja o a alguno de los excipientes; embarazo; mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable; lactancia materna; insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis); valores basales de

aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) >3xULN; fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con o sin hipertensión pulmonar secundaria (5, 6).

Consideraciones de manejo y ámbito de uso: debe ser prescrito por un médico especialista, quien debe conocer de forma amplia los parámetros a tener en cuenta antes de prescribir el medicamento dado el perfil de seguridad. Puede ser empleado en el ámbito hospitalario y ambulatorio, con adecuado seguimiento a los pacientes a través de un programa para pacientes (5, 6).

Información de la agencia sanitaria - INVIMA:

En la base de datos SIVICOS de INVIMA, se encontraron dos registros sanitarios vigentes, para tabletas de 5 y 10 mg, con aprobación para la indicación de interés de la presente evaluación tecnológica (7).

Indicación aprobada: "tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP) clasificada por la organización mundial de la salud como clase II y III para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas http y retrasar el empeoramiento clínico" (7).

El ambrisentan para el tratamiento de la hipertensión pulmonar no estuviera cubierta por el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli (8).

En el Anexo 1 se presenta el detalle de los registros sanitarios vigentes para la tecnología de interés.

2. Pregunta de evaluación

2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación

Para la formulación preliminar de la pregunta se abordaron los siguientes pasos:

- a) Se verificó que a la fecha, el ambrisentan para el tratamiento de la hipertensión pulmonar no estuviera cubierta por el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli (8).
- b) Se verificó que a la fecha, el ambrisentan para el tratamiento de la hipertensión pulmonar contara con registros sanitarios vigentes en la página web del INVIMA (7).

c) Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones en guías de práctica clínica. Para esto se consultaron las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (GIN)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

La consulta se complementó con un análisis de revisiones de tema, capítulos de libros de medicina especializada, revisiones panorámicas (*Overviews of reviews*), revisiones sistemáticas y estudios primarios.

A continuación se presenta la pregunta final de evaluación desagregada en cada uno de sus componentes, empleando la estructura PICOT (12):

Cuadro 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

P	Pacientes con hipertensión pulmonar grupo 1 (HAP idiopática-HAPI y asociada-HAPA) de clase funcional II, III y IV de la NYHA/WHO
	I Ambrisentan
	C Placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte • Cambio del estado funcional • Prueba de caminata de 6 minutos • Calidad de vida relacionada con salud • Prueba de disnea de Borg • Trasplante pulmonar • Hospitalización por HPP • Atrioseptostomía • Eventos adversos
T	No aplica

2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

La pregunta de evaluación preliminar se discutió y refinó mediante una consulta con actores clave incluyendo dos cardiólogos y un metodólogo. La pregunta final se presentó en el protocolo de la evaluación, publicado en la página web del IETS. En esta consulta no se recibieron comentarios. Los desenlaces se calificaron a través de la metodología GRADE (9).

En el tratamiento de la HTP se identifican diferentes rutas de tratamiento de acuerdo al mecanismo de acción de los medicamentos disponibles, el ambrisentan es un antagonista de la endotelina. No es adecuado comparar entre medicamentos de diferentes clases porque dependen de la clasificación de la HTP. Una de las posibles opciones sería comparar con medicamentos de la misma clase, sin embargo, de acuerdo con Farber (10), los costos, el tiempo y el número necesario de pacientes para incluir en el ECA, hacen que no sea posible realizarlo por ahora. Finalmente en una búsqueda inicial de RSL y ECA del ambrisentan, todas las investigaciones utilizan la comparación con placebo, aclarando que los pacientes reciben el tratamiento estándar de base de su enfermedad.

La pregunta PICO preliminar y el protocolo de la evaluación fueron publicados en la página web del IETS para recibir comentarios por parte de los diferentes actores.

Finalmente la pregunta de investigación a resolver quedó así: ¿En pacientes con hipertensión pulmonar grupo 1 (HAP idiopática-HAPI y asociada-HAPA) de clase funcional II, III y IV de la NYHA/WHO, ¿cuál es la efectividad y seguridad de ambrisentan comparado con placebo en los desenlaces de muerte, cambio del estado funcional, prueba de caminata de 6 minutos, calidad de vida relacionada con salud, prueba de disnea de borg, trasplante pulmonar, hospitalización por HTP, atrioseptostomía y eventos adversos?

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

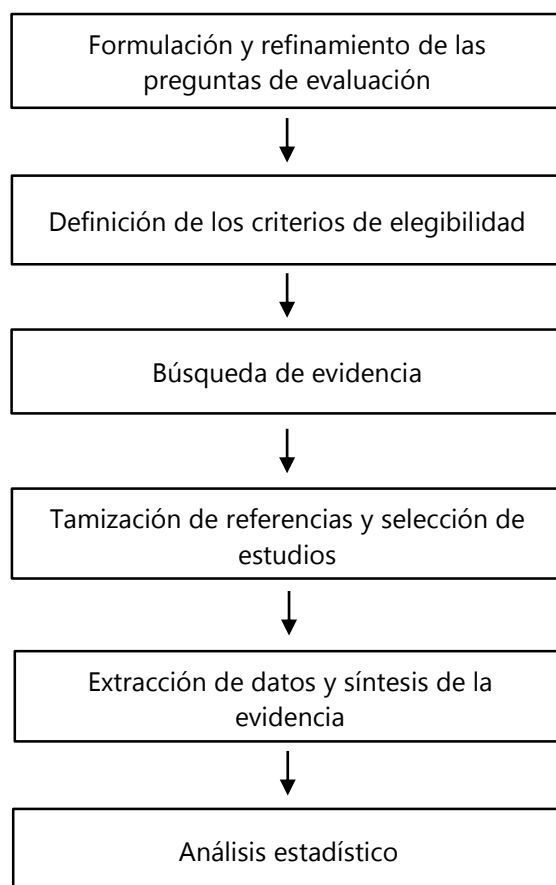
Para la clasificación de la importancia de los desenlaces se utilizó la metodología GRADE (9), los expertos temáticos valoraron de manera independiente la importancia de cada desenlace con una escala tipo Likert según propone GRADE. Los desenlaces con valoración de 1, 2 o 3 se consideran no importantes, aquellos con valoración 4, 5 y 6 se consideran importantes pero no críticos para la toma de decisiones y aquellos con valoración de 7, 8 o 9 se consideran críticos para la toma de decisiones. Los desenlaces de esta tecnología quedaron valorados de la siguiente manera:

- Desenlaces críticos: muerte, cambio del estado funcional, prueba de caminata de 6 minutos, calidad de vida relacionada con salud, trasplante pulmonar y eventos adversos.
- Desenlaces importantes pero no críticos: hospitalización por HTP, prueba de disnea de Borg y atrioseptostomía.
- Desenlaces no importantes: ninguno

3. Metodología

Esta evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador, el cual se encuentra publicado en la página web del IETS. La metodología empleada para la preparación de este reporte se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (11).

Figura 2. Pasos de la evaluación



3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los siguientes criterios de elegibilidad de la evidencia:

3.1.1. Criterios de inclusión:

Población

Pacientes con hipertensión pulmonar grupo 1 (HAP idiopática-HAPI y asociada-HAPA) de clase funcional II, III y IV de la NYHA/WHO

Subgrupos

Ninguno

Tecnología de interés

Ambrisentan

Comparadores

Placebo

Desenlaces

- Muerte
- Cambio del estado funcional
- Prueba de caminata de 6 minutos
- Calidad de vida relacionada con salud
- Prueba de disnea de Borg
- Trasplante pulmonar
- Hospitalización por HPP
- Atrioseptostomía
- Eventos adversos

Tiempo

No aplica.

Estudios

Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados.

Idioma de publicación: sin restricción.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación: últimos cinco años. Se seleccionó este rango de fecha de publicación considerando que la sobrevida media de una revisión sistemática libre de signos para requerir una actualización es 5.5 años (12).

Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

Diseño: se priorizó la selección de revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (13) para determinar que el estudio se tratara de una revisión sistemática.

3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno.

3.2. Búsqueda de evidencia:

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (14). El último día de la búsqueda fue el 15 de noviembre de 2014.

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas:

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Pubmed)
- EMBASE (plataforma Elsevier)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICOT. Con base en los términos clave "ambrisentan" e "hipertensión pulmonar", se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

A través de la página web del IETS se publicó información solicitando evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

A partir de los estudios seleccionados se realizó una búsqueda en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas y una búsqueda de artículos similares empleando la herramienta "Related citations in PubMed".

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos

3.2.3. Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en formato electrónico.

El listado de referencias bibliográficas identificado fue descargado en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de esta fase de la revisión fueron resumidos mediante el diagrama de flujo PRISMA (15).

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de las referencias se realizó por dos revisores, se utilizó el programa Endnote X6®, para excluir duplicados de las búsquedas en bases de datos. Se realizó una tamización por título y resumen inicialmente. Luego se evaluaron los textos completos de los artículos seleccionados. Se incluyeron los estudios que cumplieran los criterios de elegibilidad.

Los resultados de esta fase de la revisión fueron resumidos mediante el diagrama de flujo PRISMA (15).

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad metodológica de los estudios seleccionados (RSL) fue valorada por un revisor (JA). Se utilizó la herramienta AMSTAR (16) para esta evaluación. Para los ECA se utilizó la evaluación de calidad reportada en las RSL.

Se utilizó la metodología GRADE para la evaluación de la calidad de la RSL.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Los datos se extrajeron de acuerdo a lo reportado por la RSL y en casos necesarios se utilizaban los resultados de los ECA primarios.

Las características clave de los estudios de mejor calidad con AMSTAR fueron descritas por un revisor (JA) a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estándar de extracción de datos en Excel® 2010.

Un revisor (JA) realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de los estudios de mejor calidad con AMSTAR. Se construyeron perfiles de evidencia con los estimadores puntuales (individuales o combinados), sus respectivas medidas de incertidumbre e inconsistencia, valores de probabilidad (significancia estadística) y tamaños de muestra.

Según la clasificación NYHA/WHO para los pacientes con HTP, se mostraron los resultados por la población de interés específica de acuerdo a lo descrito en la RSL.

Un revisor externo realizó un control de calidad confrontando el 100% de los datos incluidos en las tablas resumen de evidencia con los resultados presentados en las publicaciones originales.

3.6. Análisis estadístico

Se realizó una modificación del meta-análisis reportado por la RSL de Liu y cols. (17) incluyendo únicamente los ECA que compararon ambrisentan, la RSL incluyó la combinación de 2 medicamentos diferentes en un mismo subgrupo del meta-análisis (ambrisentan y sitaxsentan), por lo cual no cumplía con la intervención de esta ETES (ambrisentan). Los datos primarios se tomaron de la RSL de Liu y cols. (17). Se estimaron medidas combinadas del efecto a través de un meta-análisis con el método de Mantel-Haenszel (ponderando por el tamaño muestral). La significancia estadística del efecto se evaluó mediante la prueba Z.

Se verificó que los estudios a combinar fueran similares en términos de diseño, población, intervención, comparadores y desenlaces. El análisis de la heterogeneidad estadística se consideró por el valor de la prueba de inconsistencia (I^2), el valor p de la prueba de ji-cuadrado y una inspección visual de la consistencia del efecto a través de los estudios con

base en un gráfico de bosque. Dado que se identificó baja heterogeneidad (<5%) se empleó un modelo de efectos fijos.

Se utilizó el programa Revman 5.3 (20) para el análisis estadístico de los datos.

3.7. Diferencias entre el protocolo y la revisión

Únicamente se consideró evidencia proveniente de una RSL y de ECA individuales identificados en dicha RSL. Ante la no disponibilidad de evidencia para alguna comparación/desenlace de interés, no se consideró realizar una nueva búsqueda de ensayos clínicos, en atención a que la revisión sistemática seleccionada como fuente de evidencia para esta evaluación tecnológica, se encuentra actualizada a la fecha y se considera poco probable que existan ensayos clínicos adicionales.

Todos los desenlaces se consideraron hasta las 12 semanas de seguimiento ya que los ECA individuales tenían este tiempo de seguimiento.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

En la búsqueda de RSL se identificaron en total 105 referencias en las bases de datos utilizadas. Se removieron duplicados y quedaron 98 (ver anexo 4).

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Se tamizaron 98 referencias, de las cuales se evaluaron dos en texto completo, para la selección final de un estudio. Los resultados de esta etapa de la revisión se presentan en el Anexo 4. El listado del estudio incluido y del excluido (junto con las razones de exclusión) se muestra en los Anexos 5 y 6, respectivamente.

4.3. Calidad de los estudios

La calidad de la RSL fue alta por AMSTAR (11/11), los detalles sobre la calidad se presentan en el Anexo 7. La RSL (8) incluye 2 ECA concurrentes (ARIES-1 y ARIES-2) publicados en un mismo artículo (18) que comparan el ambrisentan con placebo.

Los ECA incluidos en la RSL, fueron evaluados con un bajo riesgo en todos los dominios de sesgo excepto para el enmascaramiento donde no es clara la posibilidad de sesgo por falta de información, ver anexo 8.

La evaluación por GRADE fue moderada dado la poca información sobre el enmascaramiento reportado en los ECA individuales, ver cuadro 3.

4.4. Características de los estudios

La RSL de Liu y cols. (17) fue publicada en el año 2013, tiene una calidad alta por AMSTAR (11/11). El objetivo fue evaluar la eficacia de los antagonistas del receptor de endotelina en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar. Los resultados son reportados en conjunto para los antagonistas de los receptores de endotelina, analizando por los subgrupos específicos y no específicos. En el grupo de antagonistas de los receptores de endotelina específicos se incluyen los dos ECA de ambrisentan mencionados (18) más tres ECA de sitaxsentan. Para esta ETES se tomaron los resultados de los ECA que compararon ambrisentan con placebo. La RSL encontró dos ECA realizados de manera concurrente para esta comparación que son reportados en una misma publicación (18). Ver anexo 9.

El primer ECA tiene el acrónimo de ARIES 1 (18), fue un estudio multicéntrico, con una duración de 12 semanas, utilizó el análisis por intención de tratar. La población total fue de 134 pacientes asignados a ambrisentan (64 en ambrisentan 2,5 mg y 63 in ambrisentan 5 mg) y 67 asignados a placebo. Se incluyeron más mujeres que hombres en los grupos (88% en el grupo de placebo, 84% el grupo de ambrisentan 2,5 mg, 79% en el grupo de ambrisentan 5 mg). El 62,7% de la población tenía HTP idiopática, y el resto HTP asociada (30,8% con enfermedades del tejido conectivo, 3,4% con infección por el VIH, 2,5% uso de anorexígenos). Ingresaron en clase funcional I (2 en el grupo de placebo, 1 en el grupo de ambrisentan 5 mg, 2 en el grupo de ambrisentan 10 mg), clase funcional II (23 en el grupo de placebo, 20 en el grupo de ambrisentan 5 mg, 22 en el grupo de ambrisentan 10 mg), clase funcional III (41 en el grupo de placebo, 40 en el grupo de ambrisentan 5 mg, 36 en el grupo de ambrisentan 10 mg) y clase funcional IV (1 en el grupo de placebo, 6 en el grupo de ambrisentan 5 mg, 7 en el grupo de ambrisentan 10 mg).

El segundo ECA (ARIES 2) (18), fue un estudio multicéntrico, con una duración de 12 semanas, utilizó el análisis por intención de tratar. La población total fue de 127 pacientes asignados a ambrisentan (64 en ambrisentan 2,5 mg y 63 in ambrisentan 5 mg) y 65 asignados a placebo. Se incluyeron más mujeres que hombres en los grupos (68% en el grupo de placebo, 75% el grupo de ambrisentan 2,5 mg, 81% en el grupo de ambrisentan 5 mg). El 65,1% de la población tenía HTP idiopática, y el resto HTP asociada (32,3% con enfermedades del tejido conectivo, 2% con infección por el VIH, 0,5% uso de anorexígenos). Ingresaron en clase funcional I (2 en el grupo de placebo, 0 en el grupo de ambrisentan 5 mg, 1 en el grupo de ambrisentan 10 mg), clase funcional II (24 en el grupo de placebo, 34 en el grupo de ambrisentan 5 mg, 28 en el grupo de ambrisentan 10 mg), clase funcional III (37 en el grupo de placebo, 29 en el grupo de ambrisentan 5 mg, 33 en el grupo de ambrisentan 10 mg) y clase funcional IV (2 en el grupo de placebo, 1 en el grupo de ambrisentan 5 mg, 1 en el grupo de ambrisentan 10 mg). Ver anexo 10.

4.5. Síntesis de la evidencia sobre los efectos de la tecnología

Efectividad

Para el desenlace de mortalidad se incluyeron 393 paciente, el meta-análisis de los dos ECA muestra que hubo tres muertes en el grupo de ambrisentan y seis muertes en el grupo de placebo; el ambrisentan disminuye el riesgo de muerte con un OR de 0,24 (IC 95% 0,06-0,99) siendo estadísticamente significativo comparado con el placebo. Anexo 10. Para el desenlace mejoría de clase funcional, incluyendo los dos ECA se encuentra que en total 58/261 pacientes tratados con ambrisentan mejoraron comparados con placebo 27/132, para un OR de 1,08 (IC 95% 0,72-1,62), sin ser estadísticamente significativos. Anexo 10.

El desenlace de mejoría en la prueba de la caminata de 6 minutos (cuya medida de efecto se reportó como la diferencia de medias o promedios), el grupo de ambrisentan mejora con una diferencia de medias de 43,02 metros (IC95% 25,68 a 60,36) siendo estadísticamente significativos en comparación con el placebo. Anexo 10.

El cambio en la prueba de disnea de Borg en relación a la medición basal se encuentra una diferencia de -0,81 (IC95 -1,29 a -0,33) a favor de los pacientes tratados con ambrisentan comparados contra placebo, siendo el resultado estadísticamente significativo. Anexo 10.

Para el desenlace de calidad de vida, no se identificaron reportes en la RSL, sin embargo en uno de los ECA (AIRES-2) (18) reportan que los pacientes (192) que recibieron ambrisentan mejoraron en la función física del SF-36 (3.41,+/-6.96) comparada con placebo (-0.20, +/-7.14). Adicionalmente hubo mejoría en los otros constructos pero sin ser estadísticamente significativos en ambos ECA.

Para el desenlace hospitalización, se tomaron los datos de los dos ECA (18), que incluían los 393 pacientes, ya que no estaban incluidos en la RSL de Liu y cols. (17) y se identificó que 9 pacientes requirieron hospitalización en el grupo de intervención comparado contra 11 en el grupo placebo, obteniendo un OR de 0,39 (IC95% 0,16-0,97) a favor del ambrisentan comparado con el placebo siendo estadísticamente significativo.

No se identificaron mediciones para el desenlace atrioseptostomía ni para trasplante pulmonar.

Seguridad

En general el ambrisentan es bien tolerado, comparado con el placebo, el perfil de seguridad de la tecnología en cuanto a hepatotoxicidad es a favor del ambrisentan, ninguno de los pacientes del grupo de ambrisentan presentaron un aumento de las aminotransferasas por encima del 3 veces el valor normal comparado contra un 2,3% del grupo de placebo. Los eventos adversos fueron leves y moderados, y los reportados más frecuentes en el grupo de ambrisentan fueron edema periférico, cefalea, sinusitis, flushing y congestión nasal comparados contra el placebo (18).

En total, solo un 9,6% de los pacientes en el grupo de ambrisentan presentaron un evento adverso serio comparado contra el 16,7% de los pacientes del placebo.

Vigilancia pos comercialización

A continuación se presentan los reportes de la vigilancia pos comercialización para el ambrisentan:

Cuadro 2. Reportes de la vigilancia pos comercialización para ambrisentan.

Agencia sanitaria	Fecha	Observación
FDA	04-marzo-2011	Eliminación de la advertencia de daño hepático, por bajo riesgo de lesión hepática. No es necesario realizar las pruebas de enzimas hepáticas mensuales.
INVIMA	08-marzo-2011	Acta 17 Numeral 3, 6, 3. Replican información de la FDA del 4 de marzo de 2011.
	22-noviembre-2012	Contraindicación del uso de ambrisentan en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, aunque ya estaba incluido en la etiqueta del producto
AEMPS	05-julio-2012	Contraindicación en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática
EMA		No se evidenció información relacionada
MHRA		No se evidenció información relacionada

Cuadro 3. Perfil de evidencia GRADE*

Comparación: [Ambrisentan] versus [Placebo]												
No. de estudios/n	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos				Calidad de la evidencia	Importancia del desenlace
							No. de eventos / No. de pacientes (%)		Efecto			
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	[Ambrisentan]	[Placebo]	Relativo (%) [IC 95%]	Absoluto [IC 95%]		
Desenlace: [Muerte] (12 semanas de seguimiento)												
Liu y cols. 2013 (17) (2/393)	ECA	Serio ¹	No	No	No	No detectado	3 (1,15%)	6 (4,5%)	OR (0,24) [0,06-0,99]		⊕⊕⊕	Crítico
Desenlace: [Cambio del estado funcional] (mejoría de por lo menos 1 estado de la clase funcional de la NYHA / 12 semanas de seguimiento)												
Liu y cols. 2013 (17) (2/393)	ECA	Serio ¹	No	No	No	No detectado	58 (22,2%)	13 (20,4%)	OR (1,08) [0,72-1,62]		⊕⊕⊕	Crítico
Desenlace: [Cambio en la prueba de caminata de 6 minutos] (12 semanas de seguimiento)												
Liu y cols. 2013 (17) (2/393)	ECA	Serio ¹	No	No	No	No detectado				43,02 [25,68-60,36]	⊕⊕⊕	Crítico
Desenlace: [Cambio en la prueba de disnea de Borg] (12 semanas de seguimiento)												
Liu y cols. 2013 (17) (2/393)	ECA	Serio ¹	No	No	No	No detectado				-0,81 [-1,29 a -0,33]	⊕⊕⊕	Crítico
Calidad global	Moderada											

*Adaptado de la evaluación de Liu y cols. (17). 1-Los ECA solo mencionan que el enmascaramiento es doble ciego pero no dan mayor información del método. ⊕⊕⊕⊕ Calidad alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto. ⊕⊕⊕ Calidad moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo. ⊕⊕ Calidad baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo. ⊕ Calidad muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado del efecto. Tomado de The GRADE working group. GRADE working group 2005-2013. Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

5. Discusión

Se presenta una evaluación tecnológica desarrollada con una metodología sistemática, sobre la efectividad y seguridad comparativa del ambrisentan en pacientes con HTP, con base en la mejor evidencia disponible a la fecha. La alta calidad de la RSL (17) y de los ECA (18) incluidos en el meta-análisis, permiten tener alta confianza en los resultados obtenidos de esta ETES.

Los resultados de esta ETES muestran el beneficio del ambrisentan en el manejo de los pacientes con HTP, a través del meta-análisis realizado, con índices de inconsistencia de 0% o cercanos a este, lo que quiere decir que los dos estudios incluidos son semejantes en sus resultados, el ambrisentan demostró mayor efectividad que el placebo para disminuir la mortalidad, la hospitalización, y para mejorar la distancia en la prueba de la caminata de 6 minutos, estos resultados se puede considerar clínicamente significativos porque son desenlaces críticos y duros. Es importante tener en cuenta que para el desenlace de mortalidad, el número de eventos fue bajo en ambos grupos de comparación (3 contra 6) y el límite superior del IC95% estuvo cercano al 1, por lo tanto impreciso y se debe interpretar con cuidado al momento de recomendar la intervención.

No se encontraron diferencias entre el ambrisentan y el placebo para mejorar la clase funcional.

Es llamativo que el resultado del meta-análisis de los ECA ARIES 1 y 2 (18), muestren mejores resultados en la mayoría de desenlaces que cuando se combinan con otros antagonistas de los receptores de endotelina (tanto específicos como no específicos). Lo cual puede corresponder a una dilución del efecto por la heterogeneidad en el mecanismo de acción de los medicamentos. Otra posible explicación sería un sesgo de publicación, sin embargo es poco probable que exista porque las búsquedas realizadas en el meta análisis fueron sistemáticas y bien realizadas, según la evaluación hecha a la RSL.

Una de las fortalezas de los resultados es el uso de desenlaces críticos para los pacientes, que incluyen muerte como un desenlace duro, la prueba de caminata de 6 minutos como predictor de mortalidad y la hospitalización. Esto se traduce en una alta significancia clínica de los resultados, llevando a mayor fortaleza de la evidencia para la toma de decisiones. También favorece la validez externa de los resultados, el hecho que los dos ECA analizados (18) tienen un tamaño de muestra importante, son multicéntricos incluyendo población de Suramérica y aplican el análisis por intención de tratar.

Adicionalmente la calidad de la RSL de Liu y cols. y de los dos ECA que compararon ambrisentan contra placebo, generan confianza en los resultados reportados por esta ETES. La debilidad encontrada en los ECA fue la falta de información clara sobre el

enmascaramiento de la intervención, sin embargo no se identifica un error propiamente dicho más allá de poca claridad.

Estos resultados permiten mejorar en conocimiento de la efectividad y seguridad del ambrisentan para la mejor toma de decisiones con información válida y aplicable al contexto.

6. Conclusiones

Efectividad

De acuerdo con lo reportado por el meta-análisis realizado con los ECA ARIES 1 y 2, el ambrisentan (en dosis de 2,5 mg o 5 mg) disminuye la mortalidad de los pacientes con HTP, mejora la distancia recorrida en la prueba de 6 minutos, mejora la prueba de disnea de Borg, disminuye la hospitalización y mejora la CVRS en el constructo de función física en comparación con el placebo. No se encontró evidencia para el desenlace de atrioseptostomía ni para el trasplante pulmonar.

La calidad de la evidencia por GRADE de la RSL utilizada para los resultados es moderada. RSL es alta y los ECA se consideraron de bajo riesgo para todos los dominios excepto en la claridad de la información del enmascaramiento.

Seguridad

El ambrisentan es bien tolerado, con un perfil de seguridad en cuanto a hepatotoxicidad a favor de la tecnología comparada contra placebo. Los eventos adversos reportados fueron leves y moderados, siendo más frecuentes reportados en el grupo de ambrisentan fueron edema periférico, cefalea, sinusitis, flushing y congestión nasal, comparados con el grupo que recibió placebo. Los eventos adversos serios fueron más frecuentes en el grupo de placebo que en el de ambrisentan.

Referencias bibliográficas

1. Waxman AB, Zamanian RT. Pulmonary arterial hypertension: New insights into the optimal role of current and emerging prostacyclin therapies. *American Journal of Cardiology*. 2013;111(5 SUPPL.):1A-16A.
2. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO Bogotá D.C.2014. Available from: <http://www.sispro.gov.co/>.
3. Bevacqua R, Bortman G, Perrone S. Antagonistas de los receptores de la endotelina para la hipertensión arterial pulmonar Insuficiencia cardiaca. 2013;8(2):17.
4. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131(6):1917-28.
5. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
6. FDA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Volibris 2014 [cited 2014 8/12/14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000839/WC500053065.pdf.
7. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
8. Ministerio de Salud y Protección Social. POS Pópuli Bogotá D.C.2013 [Diciembre de 2014]. Available from: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/multimedia.aspx>.
9. GRADE Working Group. Publications [acceso 5 de junio de 2014] Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/>
10. Farber HW. The status of pulmonary arterial hypertension in 2008. *Circulation*. United States2008:2966-8.
11. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
12. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Garritty C, Rader T, et al. Updating Systematic Reviews. Technical Review No. 16. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0017.) AHRQ Publication No. 07-0087. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
13. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 [updated March 2011]; 2011.
14. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. *Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE*. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.

15. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34
16. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20
17. Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (2). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004434.pub5/abstract>.
18. Galie 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;117(23):3010-9.
19. Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD, Kosinski AS, Mingo AM, Vann LM, et al. Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2014;145(5):1055-63.
20. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Versión 5.3. ed. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés (15 de noviembre de 2014).

#	Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
1	INVIMA 2009M- 0009640	VOLIBRIS 5 MG	Forma farmacéutica: Sin clasificar Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja, blister pvc/pvdc y foil de aluminio con capa de seguridad overgrap por 30 tableta	Tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP) clasificada por la organización mundial de la salud como clase II y III para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas HTP y retrasar el empeoramiento clínico	GLAXOSMITHK LINE COLOMBIA S.A.
2	INVIMA 2009M- 0009639	V OLIBRIS® 10 MG TABLETAS RECUBIERTA S	Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Concentración: 10mg Vía de administración: oral Presentación: Caja con 30 tabletas en blister pvc/pvdc/aluminio por 10 tabletas cada blister.	Tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP) clasificada por la organización mundial de la salud como clase ii y iii para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas http y retrasar el empeoramiento clínico.	GLAXOSMITHK LINE COLOMBIA S.A.

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Muerte	9
Cambio del estado funcional	7,5
Prueba de caminata de 6 minutos	7,5
Calidad de vida relacionada con salud	7
Prueba de disnea de Borg	6,5
Trasplante pulmonar	7,5
Hospitalización por HPP	6,5
Atrioseptostomía	6
Eventos adversos	8

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. # 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	15/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>1 Receptors, Endothelin/antagonists & inhibitors* / 1752</p> <p>2 ambrisentan / 235</p> <p>3 1 OR 2 / 1975</p> <p>4 pulmonary hypertension /46063</p> <p>5 Hypertension, Pulmonary [Mesh] /25991</p> <p>6 3 OR 4 /46063</p> <p>7 ((((((((((meta analysis)) OR (metaanalys*)) OR (meta analys*)) OR (systematic[Title/Abstract])) OR (review[Title/Abstract])) OR (((((((Cancerlit[Title/Abstract])) OR (Cochrane[Title/Abstract])) OR (Embase[Title/Abstract])) OR (psychlit OR psyclit)) OR (psychinfo OR psycinfo[Title/Abstract])) OR (cinahl OR cinhal[Title/Abstract])) OR ("science citation index"[Title/Abstract])) OR (((((((reference[Title/Abstract])) OR (bibliograph*[Title/Abstract])) OR (hand[Title/Abstract])) OR (manual[Title/Abstract])) OR (relevant[Title/Abstract])) OR (((((((("data extraction"[Title/Abstract])) OR ("selection criteria"[Title/Abstract])) NOT (Editorial[ptyp])) NOT (Lectures[ptyp])) NOT (Animals[Mesh:noexp])))) / 1976512</p> <p>8 3 AND 6 AND 7 / 64</p>
Referencias identificadas	#64
Referencias sin duplicados	#64

Reporte de búsqueda electrónica No. # 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	15/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda (resultados)	1-pulmonary AND ('hypertension'/exp OR hypertension) /76032 2-hypertension, AND pulmonary /75615 3-1 AND 2 /75615 ambrisentan /1228 4-#3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) /36
Referencias identificadas	#36
Referencias sin duplicados	#36

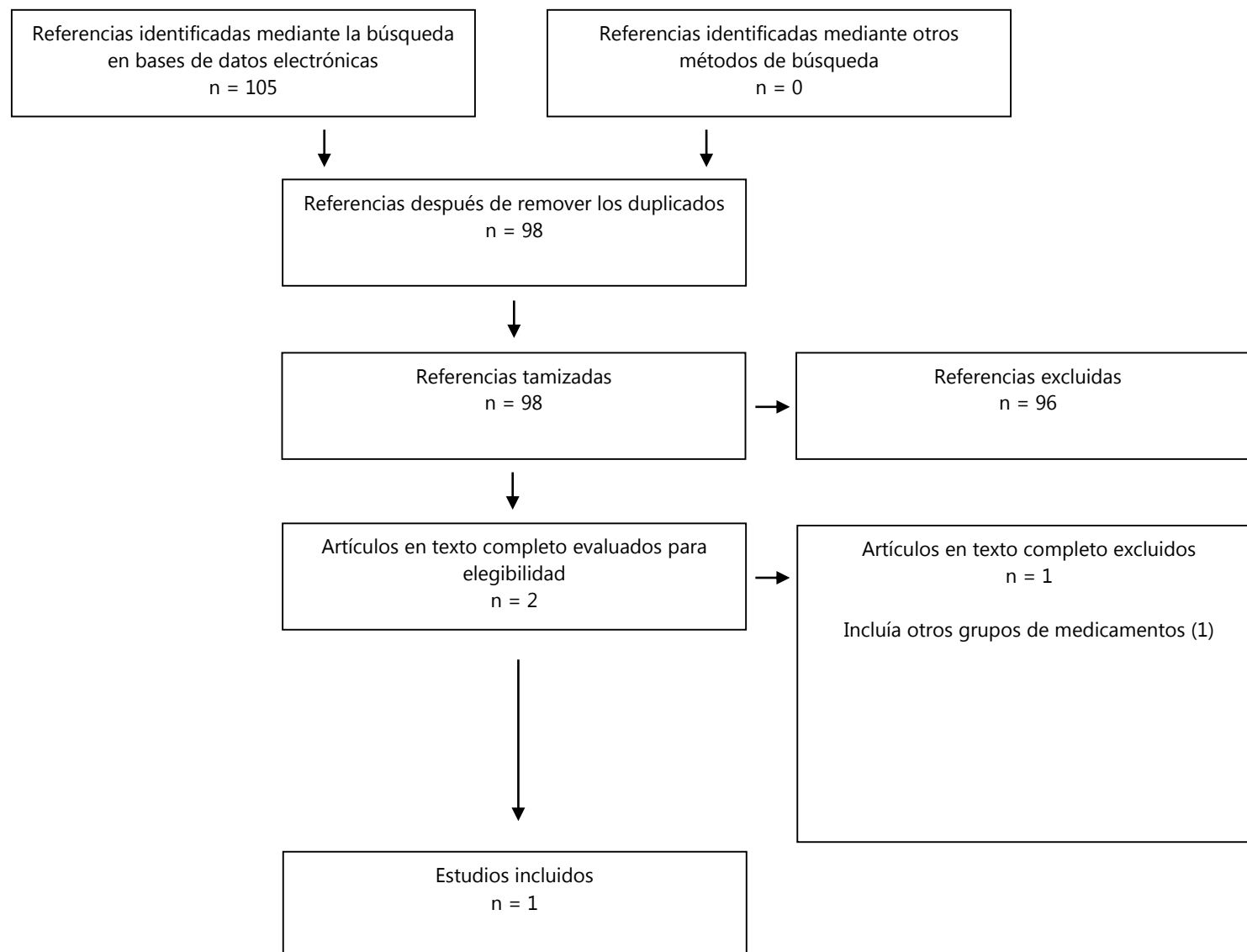
Reporte de búsqueda electrónica No. # 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	15/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	01/01/2009 to 15/11/2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1-MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all tree /8 2-Endothelin receptor antagonists /3 3-Ambrisentan /0 4-#1 AND #2 / 2
Referencias identificadas	#2
Referencias sin duplicados	#2

Reporte de búsqueda electrónica No. # 4

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	15/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	01/01/2009 to 15/11/2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda (resultados)	1-pulmonary hypertension /75 2-ambrisentan) /7 3-Endothelin receptor antagonists /14 4- #1 AND #2 AND #3 /1
Referencias identificadas	#1
Referencias sin duplicados	#1

Reporte de búsqueda electrónica No. # 5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	iAH
Fecha de búsqueda	15/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(ambrisentan)) OR (tw:(Endothelin receptor antagonists)) AND (tw:(pulmonary hypertension)) AND (type_of_study:(systematic_reviews))
Referencias identificadas	#2
Referencias sin duplicados	#2

Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda de novo).



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD, et al. Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension. Chest 2014;145:1055-63.

Razón: no permitía la evaluación de los estudios individuales, analizaba todos los prostanoideos en un solo grupo, por lo tanto no cumplía los criterios de inclusión de la ETES.

Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Liu y cols. 2013 (17)
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> La pregunta de investigación. Los criterios de inclusión. 	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: <ul style="list-style-type: none"> Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. 	Si
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	Si
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: <ul style="list-style-type: none"> Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: <ul style="list-style-type: none"> Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	Si
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: <ul style="list-style-type: none"> Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	Si
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	Si
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	Si
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	Si
Calidad global †	11/11 Alta

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Tomado de Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 8. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).

Dominio	ARIES 1 2006 (18)	ARIES 2 2006 (18)
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo	Bajo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo	Bajo
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	No claro	No claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo	Bajo
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo	Bajo
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo	Bajo
Otras fuentes de sesgo	Bajo	Bajo
Resumen del riesgo de sesgo ††	Bajo	Bajo

††Los ensayos clínicos se consideraron de bajo riesgo para la mayoría de dominios de sesgo.

Tomado de Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 [updated March 2011] 2011.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 9. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

Liu y cols. 2013 (17)	
Tipo de revisión	Revisión Sistemática
Población	Pacientes con HTP
Subgrupos	Antagonistas selectivos y no selectivos de endotelina
Comparaciones	Placebo, sildenafil
Desenlaces	Capacidad de ejercicio, clase funcional, prueba de disnea de Borg, y mortalidad
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	12 ECA, 1471 pacientes
Bases de datos consultadas	the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE (from 1966 to January 2012), and EMBASE (from 1980 to January 2012)

Fuentes de literatura gris	No mencionada
Fecha de búsqueda	12 enero 2012
Rango de fecha de búsqueda	MEDLINE: 1996 a enero 2012 EMBASE: 1980 a enero 2012
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites empleados	Ninguno
Calidad de los estudios primarios	Alta
Fuentes de financiación	OMS
Conclusiones	Los antagonistas de los receptores de endotelina mejoran la capacidad del ejercicio, la clase funcional, previenen el deterioro de la clase funcional, reduce la disnea y mejora las variables hemodinámicas en pacientes con HTP clase II y III de NYHA. Solo tienen una tendencia en la disminución de la mortalidad.

Anexo 10. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.

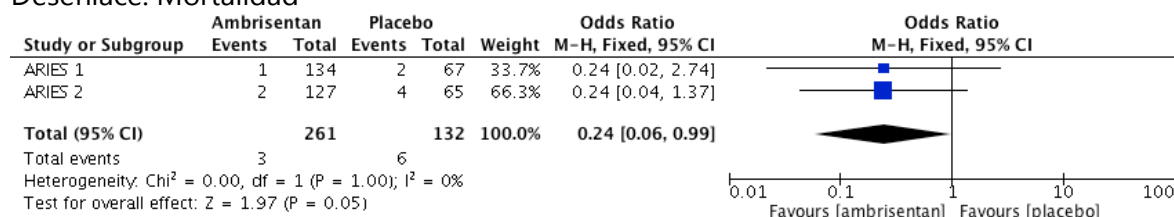
	ARIES 1 2006 (18)	ARIES 2 2006 (18)
Estado de publicación	Publicado	Publicado
Diseño	Paralelo	Paralelo
Población	HTP idiopática 62,7% / HTP adquirida 37,3% NYHA: Clase I: 2,5%, Clase II: 32,3%, Clase III: 58,2%, Clase IV: 6,9%	HTP idiopática 65,1% / HTP adquirida 34,9% NYHA: Clase I: 1,5%, Clase II: 44,8%, Clase III: 51,5%, Clase IV: 2%
Lugar	46 centros en Estados Unidos, México, Suramérica, Australia, Europa	41 centros en Europa, Israel y Suramérica
Comparaciones	Placebo	Placebo
Desenlaces	Cambio en la distancia caminada en la prueba de 6 minutos	Cambio en la distancia caminada en la prueba de 6 minutos
Hipótesis de investigación y tipo de análisis (por protocolo o intención de tratar)	Análisis por intención de tratar	Análisis por intención de tratar
Tamaño de muestra (# de sujetos aleatorizados)	201	192
Tiempo de seguimiento	12 semanas	12 semanas
Pérdidas (%)	6,9%	8,3%
Fuentes de financiación	Myogen Inc	Myogen Inc
Conclusiones	Demostró la eficacia y seguridad del ambrisentan en pacientes con HTP	Demostró la eficacia y seguridad del ambrisentan en pacientes con HTP

Anexo 11. Meta-análisis *de novo* de ambrisentan comparado con placebo para el tratamiento de la hipertensión pulmonar

Revisión: Ambrisentan para Hipertensión pulmonar

Comparación: placebo

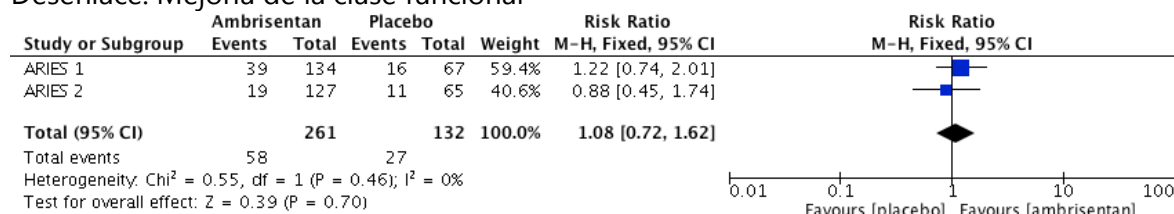
Desenlace: Mortalidad



Revisión: Ambrisentan para Hipertensión pulmonar

Comparación: placebo

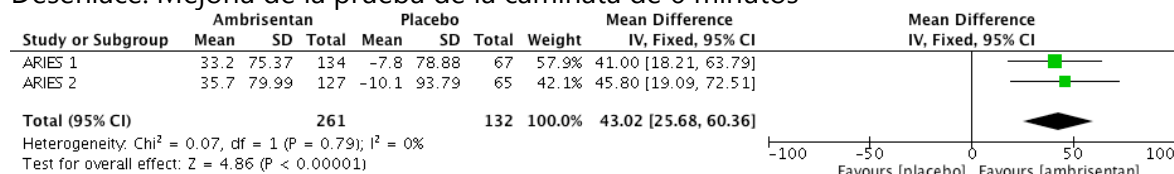
Desenlace: Mejoría de la clase funcional



Revisión: Ambrisentan para Hipertensión pulmonar

Comparación: placebo

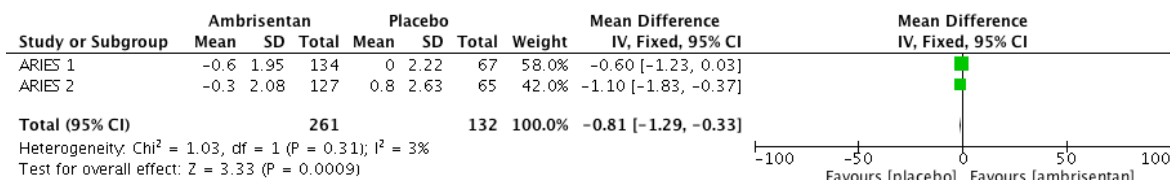
Desenlace: Mejoría de la prueba de la caminata de 6 minutos



Revisión: Ambrisentan para Hipertensión pulmonar

Comparación: placebo

Desenlace: Cambio en la prueba de disnea de Borg



Revisión: Ambrisentan para Hipertensión pulmonar

Comparación: placebo

Desenlace: Hospitalización

