



Fundació
La Marató de TV3

21º SIMPOSIUM
Enfermedades del corazón



TRATAMIENTO AGONISTA β_3 ADRENÉRGICO EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR CRÓNICA SECUNDARIA A INSUFICIENCIA CARDÍACA: ENSAYO CLÍNICO FASE 2 ALEATORIZADO Y CONTROLADO CON PLACEBO

Ana García Álvarez

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Valentí Fuster Carulla

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III - Madrid

Eulàlia Roig Minguell

Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

1. Resumen

La hipertensión pulmonar, que conlleva una elevación de la presión sanguínea en el circuito arterial pulmonar, es una complicación frecuente en los pacientes con cardiopatías, resultando en una mayor severidad de los síntomas y empeoramiento del pronóstico. Esta hipertensión pulmonar es especialmente grave cuando se asocia a un componente de vasoconstricción y remodelado arterial, característico de la llamada hipertensión pulmonar combinada pre y poscapilar, ya que provoca un mayor fallo del ventrículo derecho (que debe bombear la sangre hacia un circuito con elevadas presiones), lo que se traduce en insuficiencia hepática, renal y progresivos edemas. En la actualidad no disponemos de ningún tratamiento farmacológico para tratar la hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía. El sistema nervioso simpático es fundamental en la regulación neurohumoral de la función cardiovascular y está involucrado en diferentes enfermedades cardiopulmonares, incluida la hipertensión pulmonar. En los últimos años diferentes publicaciones han demostrado el efecto cardioprotector de la estimulación de los receptores β_3 adrenérgicos en diferentes modelos experimentales de daño por isquemia-reperfusión y de insuficiencia cardíaca. Concretamente en la hipertensión pulmonar, la investigación preclínica realizada por investigadores del presente proyecto demostró que el tratamiento con agonistas de los receptores β_3 adrenérgicos producía un efecto beneficioso en la hemodinámica pulmonar, la función del ventrículo derecho y el remodelado arterial pulmonar. En la actualidad disponemos de un agonista de los receptores β_3 adrenérgicos llamado mirabegrón que ha demostrado un buen perfil de seguridad en sujetos sanos y pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva (se emplea para relajar la musculatura lisa vesical).

Así, la hipótesis del presente proyecto era que el tratamiento con mirabegrón en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía resulta, en comparación con placebo, en una mejoría de la hemodinámica pulmonar, de la función del ventrículo derecho, de los síntomas y de la tolerancia al esfuerzo, todo ello sin provocar un aumento significativo de los eventos adversos.

El proyecto se diseñó con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de este nuevo enfoque terapéutico (tratamiento con agonistas de los receptores β_3 adrenérgicos) en pacientes con hipertensión pulmonar combinada pre y poscapilar secundaria a

cardiopatía, mediante la realización de un ensayo clínico fase 2 multicéntrico, ciego, aleatorizado y controlado con placebo.

El objetivo de eficacia principal definido fue el cambio en la resistencia vascular pulmonar a las 16 semanas de tratamiento con respecto a la medición basal, evaluado mediante cateterismo cardíaco derecho. Además se definieron objetivos secundarios con referencia a parámetros clínicos, de calidad de vida, seguridad, hemodinámicos y de funcionalidad del ventrículo derecho.

Para una correcta evaluación, los pacientes candidatos a participar en el estudio son evaluados mediante un cuestionario de calidad de vida, análisis de sangre, electrocardiograma, ecocardiograma, test de marcha de 6 minutos y resonancia magnética cardíaca al inicio del estudio y tras 16 semanas de tratamiento, momento en el que se repite el cateterismo cardíaco derecho. Durante las primeras 8 semanas se equilibra paulatinamente la dosis de la medicación de estudio. El estudio es ciego, con lo que ni el paciente ni el médico saben si el tratamiento es mirabegrón o placebo. Para reducir la variabilidad de las medidas se decidió que todas las pruebas de imagen (ecocardiografía, resonancia magnética y tomografía computarizada, esta última en caso de que la resonancia estuviera contraindicada) se analizarían de forma ciega en un laboratorio de imagen centralizado en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC).

Se definió que el número de pacientes necesarios para disponer de una potencia estadística suficiente era de 62 (31 pacientes por grupo). Estimamos un 20% de pérdida de seguimiento, con lo que el número previsto de reclutamientos necesarios era de 80 pacientes.

2. Resultados obtenidos

El ensayo clínico se registró en las bases de datos EUDRA (2016-002949-32) y Clinicaltrials.gov (NCT02775539) bajo el nombre SPHERE-HF (*β 3-adrenergic agonist treatment in chronic Pulmonary Hypertension secondary to Heart Failure*).

Se realizaron todas las gestiones necesarias para garantizar la correcta ejecución del ensayo clínico, incluyendo su aprobación por los comités éticos de los cuatro hospitales

participantes en el reclutamiento (Hospital Clínic, centro de referencia; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Hospital 12 de Octubre, y Hospital Puerta de Hierro), aprobación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), autorización por parte de Farmacia del Hospital Clínic para el enmascaramiento de la medicación de estudio y envío del mismo a los diferentes centros reclutadores, además de la puesta en marcha de los sistemas de farmacovigilancia, la elaboración de todos los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) y las visitas de inicio a los cuatro hospitales para la formación de los equipos de trabajo.

De esta forma, en junio de 2017 se abrió el reclutamiento en el Hospital Clínic y en octubre de ese mismo año estaba abierto en los cuatro centros. Desde entonces se han reclutado un total de 65 pacientes del total de 80 pacientes que constituyen el tamaño muestral estimado. No obstante, de estos 65 pacientes, solo 7 han sido pérdidas de seguimiento (10% muy inferior al 20% estimado), con lo que en realidad disponemos de un 90% de la muestra necesaria. Además, no hemos registrado eventos adversos considerados muy graves y, de hecho, los pacientes que han abandonado el estudio, en su mayoría se debe a motivos ajenos a la tolerancia o seguridad del tratamiento. Un comité externo de eventos clínicos previamente designado ha ido evaluando de forma ciega los acontecimientos adversos en los dos grupos sin evidenciar diferencias, lo que pone de manifiesto la seguridad del mirabegrón en esta patología.

Al tratarse de un ensayo clínico aleatorizado y ciego que aún no se ha cerrado, no disponemos de datos de eficacia. Alcanzar el 90% del reclutamiento de un ensayo multicéntrico con criterios de elegibilidad muy estrictos y liderado por investigadores (sin intervención de la industria) puede considerarse un éxito. Se prevé que en los próximos cuatro meses se complete el reclutamiento.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

La hipertensión pulmonar empeora significativamente la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Se trata de una patología muy prevalente y en la que ninguna terapia farmacológica ha demostrado hasta la fecha efecto beneficioso consistente. El presente proyecto se centra en el desarrollo de un nuevo enfoque terapéutico para pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a

cardiopatías, dirigido a mejorar la calidad de vida, la capacidad funcional y, eventualmente, también la supervivencia.

A la espera de los resultados definitivos de eficacia y seguridad del ensayo, si estos son positivos, el SPHERE-HF podrá modificar los estándares de tratamiento de estos pacientes, ya que se convertiría en la primera terapia que ha demostrado beneficio en esta entidad. De ser así, nuestro proyecto aportará, por tanto, una importante contribución a la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con hipertensión pulmonar y cardiopatía en Cataluña y a nivel global, además de contribuir a la reducción de costes a los sistemas sanitarios europeos.

Además, nuestro proyecto pretende desarrollar nuevos protocolos de imagen para el seguimiento no invasivo de los pacientes con hipertensión pulmonar mediante ecocardiografía y/o resonancia magnética cardíaca. La utilización de nuevos algoritmos no invasivos que permiten evitar la cateterización cardíaca repetida también tendría un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y en los costes del sistema sanitario. Así pues, confiamos que nuestro proyecto va a generar nueva propiedad intelectual, que estimulará el crecimiento y la competitividad en Cataluña y Europa. Una parte de la propiedad intelectual tendrá forma de patentes de productos que cubran el nuevo enfoque terapéutico, pero también brindará oportunidades de propiedad intelectual relacionadas con las innovaciones de los protocolos de imagen desarrollados. La transferencia de la innovación del proyecto al mercado será el siguiente paso clave para maximizar el impacto del proyecto y poner de relieve el papel de la Fundació La Marató de TV3 en la innovación.

4. Bibliografía científica generada

Publicaciones

Inés García-Lunar, Isabel Blanco, Leticia Fernández-Friera, Susanna Prat, Paloma Jordà, Javier Sánchez, Daniel Pereda, Eduard Solé, Eulalia Roig, Juan Delgado, Javier Segovia, Pablo García-Pavía, Valentín Fuster, Joan Albert Barberá, Borja Ibanez, Ana García-Álvarez. *Design of the β 3-adrenergic agonist treatment in chronic Pulmonary Hypertension secondary to Heart Failure trial* (en prensa).

JACC: basic to translational science. Doi:org/10.1016/j.jacbts.2020.01.009.

Comunicaciones

Ana García Álvarez.

Ensayos prueba de concepto 'made in Spain' en curso: válvula aórtica bicúspide, hipertensión pulmonar de origen izquierdo, parada cardiaca extrahospitalaria, daño por isquemia/reperfusión. "Impacto de ensayos clínicos españoles en guías internacionales de práctica clínica: pasado, presente y futuro" (mesa redonda). Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Barcelona, 2019.

Inés García-Lunar, Isabel Blanco, Paloma Jordà, Susanna Prat, Leticia Fernández-Friera, Daniel Pereda, Eduard Solé, Eulalia Roig, Juan Delgado, Javier Segovia, Pablo García-Pavía, Javier Sánchez-González, Valentín Fuster, Joan Albert Barberá, Borja Ibañez, Ana García-Álvarez.

β 3 adrenergic agonist Treatment in Chronic Pulmonary Hypertension Secondary to Heart Failure: Design of the SPHERE-Heart Failure Randomized Clinical Trial.

3ª Reunión de investigación en Hipertensión Pulmonar. Barcelona, 1 marzo 2019.

Paloma Jordà, Ana García Álvarez.

Tractament amb agonistes β 3 en hipertensió pulmonar crònica secundària a insuficiència cardíaca: Disseny i estat actual de l'assaig clínic controlat aleatoritzat "SPHERE-HF".

Jornada de Recerca i Innovació de l'ICCV. Hospital Clínic, 16 maig 2019.

Inés García-Lunar, Ana García-Álvarez.

β 3-adrenergic receptor agonists for the treatment of chronic pulmonary hypertension.

XVIII Encuentro de Cooperación Farma-Biotech. Madrid, 29 octubre 2019.

Ana García-Álvarez.

Beta-3 adrenergic receptor agonists as a potential therapy in post-capillary pulmonary hypertension: from bench to clinical trial design.

International Workshop on Translational Research for Precision Respiratory Medicine, Barcelona 11-12th Nov 2019.