

9. DISCUSIÓN

En base a estos resultados se puede inferir que, en la población de estudio, el tratamiento con cualquier clase de terapia específica se asocia con una mejora en la capacidad de ejercicio y/o clase funcional. El efecto de tratamiento (magnitud del cambio entre medición basal y final de grupo de droga en comparación con el grupo placebo) en la caminata de 6 minutos también fue significativo, esto es consistente con los hallazgos en otras poblaciones. El impacto en la clase funcional puede ser más difícil de mostrar debido a que la mayoría de los pacientes de nuestra muestra (72%) se encontraban en clase II al iniciar el protocolo, grupo en el cual es más difícil lograr una mejora con la intervención.

Es importante recalcar que la variabilidad en la duración y dosis de medicamento (algunos con dos brazos, otros con tres) entre estudios, el tamaño de la muestra y la predominancia de sujetos en clase II son situaciones que dificultan mostrar un cambio significativo en las variables.

Al separar a los sujetos de acuerdo al tratamiento al que se sometieron encontramos que en los sujetos tratados con prostanoides (treprostínil y selexipag) se observa una mejora en la capacidad de ejercicio al final de la fase cerrada, pero nuestra población de estudio no mostró mejora en la clase funcional en el análisis pareado, así como tampoco se encontró una diferencia en ninguna de las dos variables de eficacia al comparar el efecto de tratamiento del grupo de droga vs el grupo placebo. La mayoría de los pacientes analizados (70%) se encontraban en tratamiento con treprostínil, ya sea oral o subcutáneo. Esto puede explicar que se haya encontrado una diferencia en la caminata de 6 minutos, reportada en estudios previos con esta droga, pero no en la clase funcional, que no fue una meta ni primaria ni secundaria en el estudio multicéntrico de treprostínil SC¹⁶, por lo que no está reportada su mejora con este tratamiento. Por otro lado, en el estudio FREEDOM, que evalúa al treprostínil oral, tampoco se demostró mejora significativa en la clase funcional de la OMS^{24, 25}. El resto de los pacientes se encontraban en tratamiento con selexipag, los resultados de este estudio aun se encuentran pendientes¹⁸. Por lo tanto, los hallazgos son consistentes con los estudios realizados en otras poblaciones.

Los sujetos en tratamiento con antagonistas de endotelina-1 mostraron mejora en la clase funcional ($p=0.013$) y en el análisis de deltas de caminata en pacientes tratados con droga en comparación con los aleatorizados al grupo placebo. En este grupo de pacientes puede ser un factor de confusión el hecho de que incluye a los estudios SERAPHIN y STRIDE, en ambos los pacientes fueron aleatorizados a uno de 3 brazos: placebo, 3mg y 10mg de macitentan en el caso de SERAPHIN y placebo, 50mg y 100mg de sitaxentan, en el caso de STRIDE. En estos, se mostró aumento de la capacidad de ejercicio y mejora de la clase funcional, siendo estas más notorias en los sujetos con dosis más alta del fármaco, sin embargo, en este trabajo tomamos en cuenta a los tratados con dosis bajas como parte del grupo de droga^{26, 27}. A pesar de no encontrar diferencia en el análisis pareado de la caminata, sí la hubo en el efecto de tratamiento al comparar el grupo de droga con el placebo ($p=0.037$). No se encontró diferencia en

las variables de eficacia en los grupos placebo y tampoco en el efecto de tratamiento en la clase funcional. De los 73 pacientes que se analizaron y que estuvieron en tratamiento con algún ERA, 20(27.3%) se encontraban en el protocolo SERAPHIN (macitentan, controlado por eventos adversos), 36 (49.3%) en STRIDE (sitaxentan), 3 (4.1%) en ambrisentan, 16 (21.9%) en bosentan. Es decir, 76.6% de los pacientes se encontraban en protocolos en los que podrían ser aleatorizados a placebo o a droga en diferentes dosis y, por lo tanto, tener una mejora variable.

En el grupo 3 la limitante principal es el tamaño de la muestra, debido a que una parte importante de este grupo la constituyen los pacientes en tratamiento con sildenafil, medicamento con el cual, posterior a su fase doble ciego controlada con placebo, se llevó a cabo otra doble ciego en la que los pacientes recibieron todos droga en diferentes dosis, esta segunda etapa del estudio tuvo una duración de 5 años. La información sobre qué sujetos fueron aleatorizados a qué brazo no se encuentra disponible actualmente en la mayoría de los casos, por lo que estos sujetos fueron excluidos del análisis. En total se analizaron 16 pacientes, de los cuales 9 (56.2%) fueron tratados con sildenafil (protocolo SUPER) y 7 (43.7%) fueron tratados con riociguat (protocolo PATENT). Aun así, se encontró diferencia significativa entre la caminata inicial y final de los pacientes en el grupo de droga, pero no hubo diferencia en la clase funcional. En ambos estudios se mostró un aumento en los metros caminados y el estudio PATENT además mostró mejora en la clase funcional. Es posible que el predominio de pacientes en tratamiento con sildenafil, aunado al tamaño de la muestra, sea responsable de la ausencia de mejora significativa de la clase funcional en este grupo de medicamento.

Al realizar el análisis de grupos con ANOVA no se encontró diferencia entre las diferentes terapias en ninguna de las dos variables de eficacia ni en el grupo aleatorizado a droga ni en el de placebo. Es decir, no hay una diferencia significativa en el efecto de tratamiento entre los diferentes grupos de fármacos.