

Artículo original

Efectos a largo plazo (5 años) de bosentán en pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Patricia Avellana*, Javier Segovia, Elena Sufrate, Manuel Gómez-Bueno, María Dolores García-Cosío Carmena, Pablo García-Pavía, Carlos Gutiérrez Landaluze, Elena Pérez Pereira y Luis Alonso-Pulpón

Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante e Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 23 de enero de 2011

Aceptado el 25 de abril de 2011

On-line el 29 de junio de 2011

Palabras clave:

Bosentán

Hipertensión arterial pulmonar

Seguimiento

Keywords:

Bosentan

Pulmonary arterial hypertension

Follow-up

RESUMEN

Introducción y objetivos: Bosentán ha demostrado eficacia en el tratamiento de la hipertensión pulmonar a corto plazo. Sus efectos después de 2-3 años son poco conocidos. Nuestro objetivo es analizar la eficacia y la seguridad a largo plazo (5 años) del bosentán en los pacientes tratados en nuestra unidad.

Métodos: Se analizaron en forma retrospectiva y secuencial diversos parámetros clínicos, funcionales y analíticos en una serie unicéntrica de pacientes tratados con bosentán en monoterapia desde 2002 hasta 2009. El éxito terapéutico se definió como supervivencia sin eventos clínicos o deterioro que requiriese adición de otros vasodilatadores pulmonares.

Resultados: La serie incluye a 20 pacientes (el 70% mujeres; media de edad, 46 ± 14 años; el 65% con cardiopatías congénitas), con una mediana de seguimiento de 64 meses. A corto plazo, se observó una mejoría significativa de parámetros hemodinámicos, clínicos y funcionales, que en los dos últimos se mantuvo a los 5 años. La supervivencia total a 5 años fue del 95% (84-100%). El éxito terapéutico se mantuvo a 1, 2, 3, 4 y 5 años en el 95% (84-100%), el 83% (65-100%), el 78% (58-98%), el 61% (38-84%) y el 41% (16-66%), respectivamente. El grupo con mejor evolución a largo plazo se caracterizó por cifras de NT-proBNP al año < 400 pg/ml ($p = 0,013$).

Conclusiones: En esta serie, el éxito terapéutico obtenido con bosentán en monoterapia se mantuvo en el 78% a 3 años y en el 41% a 5 años. El grupo con éxito a largo plazo mostró valores más bajos de NT-proBNP al año del tratamiento. La supervivencia a 5 años fue del 95%.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Long-Term (5 Years) Effects of Bosentan in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension

ABSTRACT

Introduction and objectives: Bosentan has proven efficacy in pulmonary hypertension in the short term. Little is known about its effects beyond 2 to 3 years. Our objective was to analyze the efficacy and safety of bosentan in the long term (5 years) in patients treated in our center.

Methods: This retrospective study sequentially analyzed clinical, functional, and laboratory parameters in a series of patients treated initially with bosentan as monotherapy from 2002 to 2009 in a single hospital. Treatment success was defined as survival without clinical worsening that required additional pulmonary vasodilators.

Results: We included 20 patients (70% women, mean age 46 ± 14 years, 65% congenital heart disease), with a median follow-up of 64 months. One patient required withdrawal of bosentan due to adverse effects. At 4 months, significant improvements were achieved in hemodynamic, clinical and functional parameters. Clinical and functional benefits persisted at 5-year follow-up. Overall 5-year survival after beginning bosentan therapy was 95% (84%-100%). Treatment success at 1, 2, 3, 4 and 5 years was 95% (84%-100%), 83% (65%-100%), 78% (58%-98%), 61% (38%-84%), and 41% (16%-66%), respectively. The group with better outcomes had NT-proBNP levels at 1 year < 400 pg/mL ($P = .013$).

Conclusions: In our series, treatment success with bosentan in monotherapy was maintained in 78% at 3-year follow-up and 41% at 5-year follow-up. The group with long-term success showed significantly lower NT-proBNP levels at 1-year follow-up. Survival at 5 years in our series was 95%.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia: Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante e Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, Manuel de Falla 2, 28222 Majadahonda, Madrid, España.

Correo electrónico: patriciaavellana@yahoo.com.ar (P. Avellana).

Abreviaturas

CC: cardiopatías congénitas
 HAP: hipertensión arterial pulmonar
 HTPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
 PAP: presión arterial pulmonar
 RVP: resistencias vasculares pulmonares
 T6 M: test de 6 minutos de marcha

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar está presente en múltiples situaciones clínicas y ha sido clasificada en cinco grupos¹. Los pacientes de los grupos 1 —«hipertensión arterial pulmonar» (HAP)— y 3 —«hipertensión pulmonar tromboembólica crónica» (HTPTEC)— sin posibilidad de endarterectomía son subsidiarios de tratamiento con vasodilatadores pulmonares, que han conseguido mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes^{2,3}.

La endotelina 1 es un péptido secretado por el endotelio pulmonar que favorece la vasoconstricción y la mitosis celular y produce el aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP). Sus concentraciones están aumentadas en los pacientes con HAP. El bosentán es un inhibidor no selectivo de los receptores A y B de la endotelina que, en estudios a corto plazo frente a placebo, produjo una mejoría de la capacidad funcional y la distancia recorrida en el test de 6 minutos de marcha (T6 M)^{4,5}. Sus beneficios clínicos se han demostrado en grupos específicos como HAP idiopática⁶, enfermedades del tejido conectivo⁷, HTPTEC⁸ y cardiopatías congénitas (CC)⁹. Entre sus virtudes, que comparte con el sildenafil, se encuentran la comodidad de su administración oral y el perfil favorable de efectos adversos. Por ello se utiliza como fármaco de primera línea en pacientes con HAP moderadamente sintomática, clásicamente clase funcional III, a los que posteriormente se incorporó la clase II¹⁰.

En la mayoría de los estudios con bosentán, la media de seguimiento ha sido inferior a 1 año^{4,5,7-9}. Son escasas las publicaciones dirigidas a conocer si su efecto beneficioso es prolongado, y el seguimiento en ningún caso supera los 3 años¹¹⁻¹⁵. La cuestión tiene gran relevancia, pues habitualmente el tratamiento de estos pacientes debe mantenerse durante largo tiempo, en general de por vida.

Existen antecedentes de desarrollo de tolerancia al beneficio clínico de los vasodilatadores pulmonares. Con beraprost, un análogo de la prostaciclina activo por vía oral, se demostró que el beneficio obtenido a los 6 meses no se mantenía en el seguimiento posterior a 1 año, lo que motivó el abandono de su utilización en nuestro medio¹⁶.

La posible pérdida de efecto del bosentán a largo plazo (> 3 años), ya sea por tolerancia al fármaco o progresión de la enfermedad de base, no se ha investigado.

Nuestro objetivo es analizar la eficacia y la seguridad a largo plazo (5 años) del tratamiento con bosentán en monoterapia en los pacientes remitidos a nuestra unidad, así como identificar factores asociados a buena respuesta persistente.

MÉTODOS

Población

Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de HAP o HTPTEC (grupos 1 y 3 de la clasificación de Dana Point) grave, en clase funcional II-III de la Organización Mundial de la Salud, que

iniciaron tratamiento con bosentán como monoterapia entre 2002 y 2009. El diagnóstico se realizó mediante cateterismo derecho, con objetivación de una presión arterial pulmonar (PAP) media basal > 45 mmHg en reposo. Se excluyó a los pacientes a los que se añadió bosentán ante el fracaso del tratamiento con otros vasodilatadores pulmonares (3 casos) o cuando se iniciaron simultáneamente bosentán y otro vasodilatador pulmonar (4 casos).

Protocolo de seguimiento

Se registraron clase funcional, distancia recorrida en el T6 M y parámetros ecocardiográficos y analíticos, incluida la fracción aminoterminal del propeptido natriurético cerebral (NT-proBNP). Los datos fueron recogidos en situación basal y cada 6 meses durante el tratamiento. Se realizó cateterismo derecho en situación basal y a los 3 meses del tratamiento, con registro de presión en aurícula derecha, PAP sistólica, diastólica y media, presión capilar pulmonar, gasto, índice cardiaco y RVP.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de iniciar el tratamiento con bosentán. La dosis administrada al inicio fue de 62,5 mg cada 12 h, y tras 4 semanas se incrementaba hasta 125 mg cada 12 h. Se realizó una analítica mensual con parámetros de función hepática para monitorizar la aparición de posibles efectos adversos del tratamiento.

Variables de desenlace

Definimos el fracaso del tratamiento con bosentán como el deterioro clínico, habitualmente consistente en empeoramiento de la clase funcional, con necesidad de adición de otro vasodilatador pulmonar por insuficiente control de síntomas en monoterapia, ingresos por causas relacionadas con HAP, trasplante o fallecimiento por cualquier causa.

Análisis estadístico

Las variables numéricas se expresan como media \pm desviación estándar en el caso de variables con distribución normal o mediana (mínimo-máximo) en caso contrario. Con respecto a la variable clase funcional, si bien es una variable ordinal, se analizó también como variable continua, debido a que permite expresar situaciones intermedias entre las diferentes categorías y seguir mejor los cambios en el tiempo.

Para realizar comparaciones entre las medidas repetidas en el tiempo, en el caso de variables con distribución normal utilizamos ANOVA de medidas repetidas y en el resto, ANOVA no paramétrico con la prueba de Friedman. La supervivencia al final del seguimiento y la supervivencia libre de fracaso del tratamiento se representan mediante las curvas de Kaplan-Meier. A efectos de análisis de supervivencia y otros datos clínicos, para evitar el sesgo de selección que supondría incluir sólo a los pacientes con bosentán en monoterapia, se incluyeron los datos de todos los pacientes vivos, independientemente de que hubieran necesitado modificaciones en su tratamiento. De esta manera, el seguimiento de los pacientes finalizaba cuando ocurría la muerte, aunque en los pacientes se hubiera añadido terapia combinada. Por otro lado, en el análisis actuarial del fracaso de tratamiento, los pacientes terminaban el seguimiento al añadir otro fármaco.

Con el fin de identificar variables asociadas a buena respuesta a largo plazo en monoterapia con bosentán, se compararon las características basales y evolutivas de los pacientes con éxito terapéutico a lo largo del seguimiento con los que sufrieron muerte o deterioro clínico a pesar del tratamiento. También se compararon

las características de los pacientes con CC con las de los que tenían HTPTEC.

En todos los casos, la significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características basales de los pacientes

Las características basales de los pacientes ($n = 20$) incluidos en el estudio se muestran en la [tabla 1](#).

La enfermedad congénita con *shunt* sistemicopulmonar estaba presente en 13 casos (8 pacientes con comunicación interauricular, 3 con comunicación interauricular y 2 con persistencia de *ductus* arterioso permeable). Los pacientes con HAP comenzaron monoterapia con bosentán a una edad más joven que los del grupo de HTPTEC ($41,7 \pm 9$ frente a $62,8 \pm 13,3$; $p = 0,001$).

Los datos funcionales (314 ± 66 m en el T6 M) y los parámetros hemodinámicos basales (RVP 15 ± 5 UW) reflejan, en general, una población con HAP avanzada y mal pronóstico.

Tabla 1
Características basales de los pacientes ($n = 20$)

Edad al inicio de bosentán (años)	46,2 ± 14
Mujeres	14 (70)
Etiología	
Shunt sistemicopulmonar	13 (65)
Tromboembolia pulmonar crónica	5 (25)
Esclerosis sistémica	1 (5)
Virus de la inmunodeficiencia humana	1 (5)
Tratamiento concomitante	
Oxígeno domiciliario	12 (60)
Anticoagulación oral	17 (85)
Diuréticos	13 (65)
Antagonistas del calcio	3 (15)
Espironolactona	6 (30)
Digital	6 (30)
IECA/ARA-II	6 (30)
Sangrías	2 (10)
Clase funcional	
I	0
II	3 (15)
III	17 (85)
IV	0
Distancia recorrida en 6 min (m)	314 ± 66
NT-proBNP (pg/ml)	677,5 (26-4.734)
Parámetros ecocardiográficos	
Presión sistólica arteria pulmonar (mmHg)	92 ± 34
Parámetros hemodinámicos	
Presión media aurícula derecha (mmHg)	9 ± 4
Presión sistólica arteria pulmonar (mmHg)	102 ± 19
Presión media arteria pulmonar (mmHg)	70,5 ± 17
Presión capilar pulmonar (mmHg)	12 ± 4
Gradiente transpulmonar (mmHg)	56 ± 14
Gasto cardiaco (l/min)	4,1 ± 1
Índice cardiaco (l/min/m ²)	2,5 ± 1
Resistencia vascular pulmonar (UW)	15 ± 5

ARA-II: antagonistas selectivos del receptor AT1 de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana (mínimo-máximo).

En el ecocardiograma basal todos los pacientes mostraban algún grado de insuficiencia tricuspídea (el 80% en grados I y II).

Parámetros de eficacia del tratamiento

De los 20 pacientes incluidos, en 1 se interrumpió el tratamiento al mes del inicio por síncope recidivantes. La mediana del seguimiento fue de 64 (13-96) meses.

Efecto a corto plazo (3-6 meses): parámetros clínicos y hemodinámicos

La evolución de los parámetros clínicos se muestra en la [tabla 2](#). En la evaluación inicial, el 90% de los pacientes se encontraban en clase funcional III. Este parámetro experimentó un cambio significativo tras iniciar el tratamiento con bosentán, ya que registramos la mejoría de un grado de clase funcional en el 74% de los pacientes (14 de ellos pasaron de clase funcional III a II en la evaluación de los 6 meses; 3 permanecían en clase funcional III y los 2 que estaban en clase funcional II la mantuvieron).

Con respecto a los parámetros hemodinámicos ([tabla 3](#)), objetivamos una reducción significativa del gradiente transpulmonar y de las RVP y un aumento del gasto cardiaco.

Efecto a largo plazo: parámetros clínicos, analíticos y ecocardiográficos ([tabla 2](#))

Parámetros clínicos y funcionales:

- La mejoría alcanzada a corto plazo se mantuvo de forma significativa a lo largo del seguimiento ([fig. 1](#)). Si expresamos la clase funcional numéricamente, la basal era $2,8 \pm 0,3$, $1,9 \pm 0,4$ al año; $2 \pm 0,5$ a los 3 años y $2,3 \pm 0,5$ a los 5 años ($p < 0,001$ respecto del valor basal en todos los casos).
- T6 M: registramos una mejoría significativa en la distancia recorrida en el T6 M a lo largo del seguimiento. El aumento en los metros recorridos se evidenció a partir del año y permaneció significativamente mayor ($p = 0,003$) respecto del valor basal en los pacientes que continuaban el seguimiento a 2, 3, 4 y 5 años. El aumento medio de los metros recorridos respecto a la situación basal a 1, 2, 3, 4 y 5 años fue de 49, 48, 47, 38 y 38 m respectivamente. La capacidad de esfuerzo medida en el T6 M fue significativamente mejor en el grupo de HAP que en el de HTPTEC a los 3 (378 ± 66 frente a 278 ± 31 ; $p = 0,02$) y 5 años (417 ± 66 frente a 220 ± 111 ; $p = 0,01$).
- NT-proBNP: en nuestra serie, las cifras de NT-proBNP mostraron una gran dispersión. Respecto a los valores de la evaluación inicial, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el seguimiento.

Parámetros ecocardiográficos: en todos los pacientes se registró en el estudio basal algún grado de insuficiencia tricuspídea, que permitía estimar la PAP sistólica. El valor medio de la estimación ecocardiográfica de la PAP sistólica en situación basal fue 92 ± 34 mmHg, similar al obtenido mediante cateterismo. No se registraron diferencias significativas en esta variable durante el seguimiento a pesar de la mejoría en la clínica de los pacientes. Tampoco varió de forma significativa el grado de insuficiencia tricuspídea durante la evolución.

Supervivencia total y supervivencia libre de fracaso terapéutico de bosentán

Con un seguimiento mediano de 64 meses, hubo 3 muertes a los 29, 64 y 75 meses respectivamente, 2 de ellas por progresión de la

Tabla 2
Evolución de los distintos parámetros

	Basal	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	p
Clase funcional	2,8 ± 0,3	2,1 ± 0,3	1,9 ± 0,4	2 ± 0,5	2 ± 0,5	2,2 ± 0,4	2,3 ± 0,5	< 0,001
T6M (m)	314 ± 66	332 ± 76 ^a	363 ± 76	361 ± 73	360,7 ± 72	351,2 ± 94	351,6 ± 124	0,003
NT-proBNP (pg/ml)	667 (26-4.734)	1.050 (43-4.300)	280 (25-4.590)	957 (69-7.978)	858 (98-9.433)	267 (88-3.551)	1.644 (87-5.612)	0,37
PAPS (mmHg)	92 ± 34	98 ± 40	98 ± 38	89 ± 36	90 ± 43	87,7 ± 37	90 ± 21	0,21

PAPS: presión arterial pulmonar sistólica estimada por ecografía; T6M: test de 6 minutos de marcha.

Los datos expresan media ± desviación estándar o mediana (mínimo-máximo).

^a Sin significación estadística respecto del valor basal.

Tabla 3
Parámetros hemodinámicos en situación basal y tras 3 meses de tratamiento

Parámetros hemodinámicos (n = 19)	Basal	3 meses	p
Presión aurícula derecha (mmHg)	9 ± 4	9 ± 8	0,9
Presión sistólica de la arteria pulmonar (mmHg)	102 ± 19	100 ± 25	0,7
Presión arteria pulmonar (mmHg)	70,5 ± 17	64 ± 17	0,9
Presión capilar pulmonar (mmHg)	12 ± 4	14 ± 7	0,2
Gradiente transpulmonar (mmHg)	56 ± 14	50 ± 17	0,01
Gasto cardiaco (l/min)	4,1 ± 1	4,7 ± 1	0,04
Índice cardiaco (l/min/m ²)	2,5 ± 1	2,8 ± 1	0,08
Resistencia vascular pulmonar (UW)	15 ± 5	11 ± 5	0,001

Los datos expresan media ± desviación estándar.

enfermedad y 1 por *shock* séptico, aunque el paciente se encontraba también en una situación terminal de su enfermedad (fig. 2). Estos pacientes habían presentado previamente un deterioro clínico que llevó a la adición de otro fármaco vasodilatador —a los 23, 41 y 53 meses respectivamente— para alcanzar nueva estabilidad. Destaca que la supervivencia actuarial de los pacientes fue del 95% (84-100%) a 5 años y del 70% (30-100%) a 7 años.

Con respecto a la supervivencia libre de eventos o deterioro que requiriera cambios en el tratamiento (fracaso de bosentán), la fig. 3 muestra la evolución. El éxito terapéutico del bosentán en monoterapia a 1, 2, 3, 4 y 5 años fue del 95% (84-100%), el 83% (65-100%), el 78% (58-98%), el 61% (38-84%) y el 41% (16-66%) respectivamente.

Como promedio, el fracaso del tratamiento apareció en un 12% de los pacientes por cada año de seguimiento. El vasodilatador pulmonar elegido para combinar con bosentán fue en la mayoría de

los casos sildenafil, habitualmente con nueva mejoría clínica, como se desprende del beneficio mantenido en los parámetros clínicos y funcionales de la serie.

Características asociadas a buena respuesta mantenida al bosentán

La tabla 4 compara las características basales y las derivadas de la respuesta a bosentán entre el grupo de pacientes con éxito terapéutico y los que sufrieron muerte o deterioro clínico. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las características basales. Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en los parámetros hemodinámicos del cateterismo realizado a los 3 meses ni en las modificaciones de los diferentes parámetros (aumento del gasto e índice cardiaco, disminución de las RVP y de la PAP media) entre el cateterismo basal y el realizado a los 3 meses.

La mediana de NT-proBNP al año del inicio de tratamiento con bosentán fue significativamente inferior en el grupo con éxito terapéutico: 210 (25-338) frente a 1.431 (79-4.590) pg/ml ($p = 0,04$). Todos los pacientes con éxito terapéutico presentaban cifras de NT-proBNP < 400 pg/ml al primer año, en contraste con sólo un 33% en el grupo con peor evolución ($p = 0,013$).

De este modo, la presencia de un valor de NT-proBNP < 400 pg/ml al año del inicio del tratamiento con bosentán identificaba a los respondedores a largo plazo con sensibilidad del 100% y especificidad del 66%, valor predictivo negativo del 100% y valor predictivo positivo del 64%.

Seguridad y efectos adversos (n = 20)

Un paciente (5%) presentó intolerancia a bosentán por síncope recidivantes, que requirió su interrupción al mes de iniciado. En 3 pacientes observamos un aumento transitorio de transaminasas en los primeros 4 meses del tratamiento, que no requirió suspensión del fármaco. Ningún paciente presentó anemia u otras alteraciones analíticas que requiriesen tratamiento. No se registraron otros eventos adversos significativos.

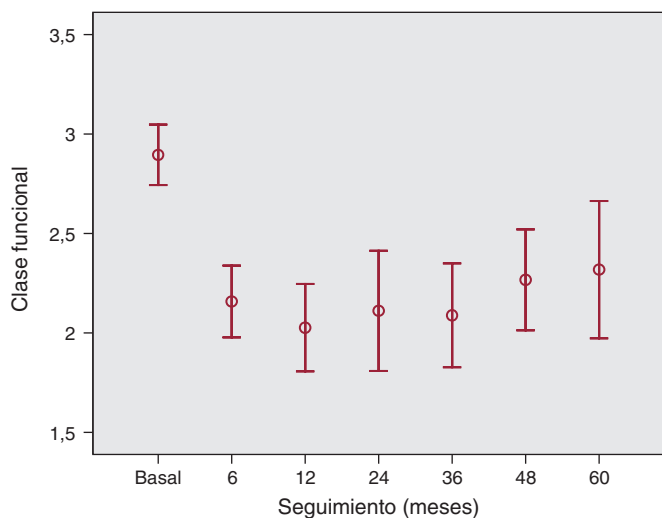


Figura 1. Evolución de la clase funcional. Se observa que la clase funcional basal de los pacientes (2,8 ± 0,3) mejora en forma significativa a los 6 meses y se mantiene en el seguimiento a 1, 2, 3, 4 y 5 años.

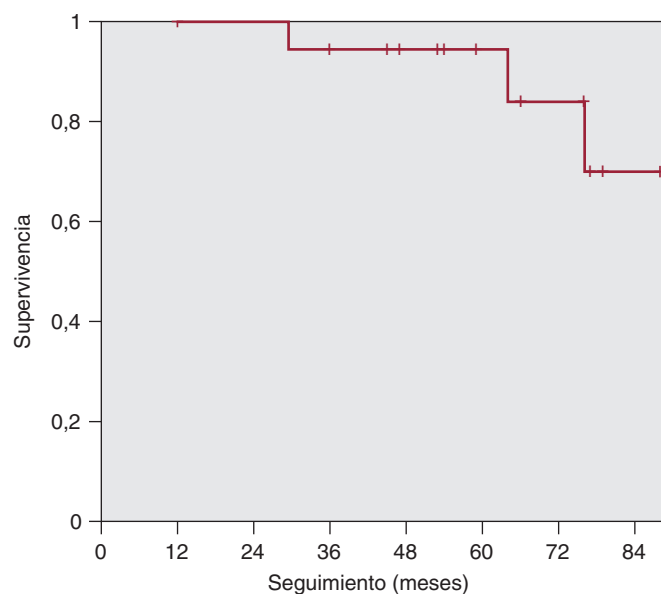


Figura 2. La supervivencia actuarial de los pacientes es del 95% (84-100%) a 5 años y del 70% (30-100%) a 7 años.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra una mejoría significativa de los parámetros clínicos, funcionales y hemodinámicos a corto plazo tras el tratamiento con bosentán en una serie de pacientes con HAP de diversas etiologías. Tras un seguimiento mediano de 5 años, la mejoría clínica se mantuvo, así como la distancia recorrida en el T6 M. Sin embargo, tras un primer año con buena respuesta al tratamiento, aproximadamente un 12% de los pacientes por cada año de seguimiento mostró deterioro clínico, que en la mayoría de los casos requirió la adición de otro vasodilatador pulmonar.

En el corto plazo, nuestra experiencia reproduce la de las publicaciones previas en cuanto al beneficio clínico, funcional y

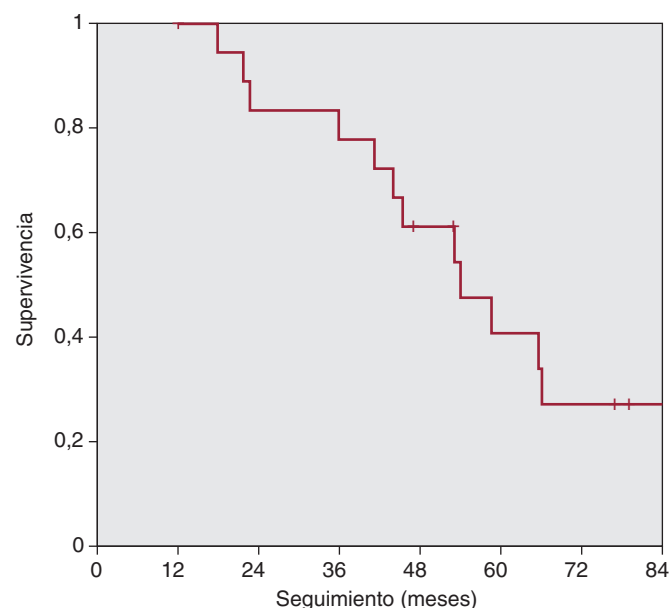


Figura 3. Supervivencia libre de fracaso de tratamiento. El éxito terapéutico del bosentán en monoterapia a 1, 2, 3, 4 y 5 años fue del 95% (84-100%), el 83% (65-100%), el 78% (58-98%), el 61% (38-84%) y el 41% (16-66%) respectivamente.

hemodinámico. Como es habitual en otros estudios^{4,5}, la mejoría clínica de los pacientes fue más acusada que la de los parámetros hemodinámicos a los 3 meses de tratamiento. Observamos mejorías significativas, aunque moderadas (variación del 10-15%), en cuanto a gradiente transpulmonar y gasto cardiaco, mientras que la cifra de RVP, que muestra el beneficio acumulado de ambos cambios, mostró una reducción del 27%.

En comparación con los pacientes de otros estudios, nuestra serie tenía parámetros basales de mayor gravedad de la HAP. Los pacientes incluidos en diferentes trabajos^{4,5,7-9} recorrían como promedio distancias > 350 m en situación basal, mientras que en nuestro grupo la distancia media era de 314 m. Por otro lado, las

Tabla 4
Comparación de diferentes características entre los grupos con éxito y con fracaso terapéutico

Parámetro	Éxito (n = 7)	Fracaso (n = 12)	p
GC basal (l/min)	4,4 (3,5-7,7)	4,3 (3-7,3)	0,7
Índice cardiaco basal (l/min/m ²)	2,4 (2,3-4,6)	2,5 (1,9-4,2)	0,4
RVP basales (UW)	11,4 (4-19)	9 (6-21)	0,6
Aumento del índice cardiaco (l/min/m ²)	0,76 (-0,3-1,9)	0,1 (-0,9-0,5)	0,3
Aumento del GC (l/min)	0,59 (-0,4-3,3)	0,6 (-1,5-1,8)	0,7
Reducción de RVP basales (UW)	5,6 (1,1-12,2)	2,3 (-0,7-8,2)	0,1
Reducción de PAPm (mmHg)	13 (-27-29)	5,5 (-20-20)	0,1
Disminución de 1 CF basal a los 6 meses	5 (71)	9 (75)	0,8
Cambio en la CF basal a los 12 meses	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,3	0,3
Aumento T6M basal a los 12 meses (m)	60,2 ± 16	37,5 ± 10,5	0,4
T6M a los 12 meses (m)	372 ± 55,3	352 ± 87	0,6
T6M > 350 m a los 12 meses	4 (57)	6 (50)	0,7
Aumento de 50 m T6M basal a los 12 meses	5 (71)	5 (42)	0,2
NT-proBNP a los 6 meses (pg/ml)	552 (122-1.370)	1.530 (43-4.300)	0,3
NT-proBNP a los 12 meses (pg/ml)	210 (25-338)	1.431 (79-4.590)	0,04
NT-proBNP < 400 pg/ml a los 12 meses	7 (100)	4 (33)	0,013
Reducción de 200 pg/ml de NT-proBNP basal-12 meses	5 (71)	3 (25)	0,06
FA en la evolución	1 (14)	3 (25)	0,5

CF: clase funcional; FA: fibrilación auricular; GC: gasto cardiaco; PAPm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencias vasculares pulmonares; T6 M: test de 6 minutos de marcha.

Los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana (mínimo-máximo).

RVP en nuestro grupo eran de 15 UW, frente a 11 en el trabajo de Channick et al⁴.

Nuestro estudio se diferencia de las publicaciones previas sobre el efecto de bosentán en la HAP por su seguimiento prolongado, que es más del doble del comunicado por otros autores.

Los diversos estudios publicados con seguimiento a «medio plazo» (1-2,7 años), evidenciaron mejorías en la clase funcional, parámetros hemodinámicos y distancia recorrida en el T6 M en los primeros meses de tratamiento, lo que confirma los estudios a corto plazo referidos anteriormente. En el seguimiento, a partir del año, los resultados han sido variables: entre los estudios «favorables» destaca el de Díaz-Caraballo et al¹⁵, que incluyó a 10 adultos con HAP asociada a CC, en los que tanto la clase funcional como el T6 M seguían mostrando mejoría significativa a los 25 meses de seguimiento.

Otros tres trabajos mostraron resultados menos favorables: en el estudio de Provencher et al¹¹, que incluyó a 103 pacientes con HAP idiopática con seguimiento a 2 años, un 39% de los pacientes experimentaron fracaso terapéutico al año y un 56% a los 2 años. En la mayoría de los pacientes se añadió epoprostenol intravenoso para rescate clínico. La peor evolución puede explicarse por la etiología de su HAP (es bien conocido que la HAP asociada a CC evoluciona mejor que la HAP idiopática) y el hecho de que los pacientes partieran de una clase funcional basal III-IV.

En el estudio de Van Loon et al¹⁴, que siguió a 20 adultos y 10 menores con CC durante una mediana de 2,7 años, bosentán mejoró significativamente la clase funcional y el T6 M a los 4 meses, con persistencia de la mejoría hasta el año. El beneficio declinó posteriormente en la serie total, que mostró un 27% de fracaso terapéutico en el seguimiento, a expensas principalmente de la población pediátrica, que tenía una HAP más grave al inicio (persistencia del beneficio a 1 y 2 años del 78 y el 57% de los adultos y el 50 y el 20% de la población pediátrica respectivamente). El peor pronóstico de la HAP en población pediátrica parece confirmarse en el estudio de Apostolopoulou et al¹³, que incluyó a 19 pacientes con mayoría de HAP asociada a CC y media de edad de 22 años. Aunque no se definió el fracaso terapéutico de modo similar a otros trabajos, sus resultados muestran pérdida del beneficio clínico y funcional iniciales tras 24 meses de seguimiento.

La evolución más favorable de los pacientes de nuestra serie (el 100 y el 83% libres de fracaso terapéutico a 1 y 2 años) puede estar justificada por tratarse de una población adulta con mayoría de HAP asociada a CC, que parece tener evolución más favorable que la de los diferentes estudios y similar a la de la serie inglesa de HAP en CC recientemente publicada¹⁷. De este modo, la aparente discordancia con la experiencia de otros autores puede no ser tal. Es importante señalar que con seguimientos más prolongados nuestro grupo mostró cifras apreciables de fracaso terapéutico (el 22% a 3 años y el 59% a 5 años), que parecen indicar que la progresión de la HAP acabará por causar un lento deterioro clínico de los pacientes a pesar del tratamiento.

Debe tenerse en cuenta que el llamado fracaso terapéutico de estos estudios no conlleva un pronóstico tan desfavorable como su nombre podría indicar. En la mayoría de los casos, la adición de otro fármaco específico (sildenafil o análogos de prostaciclina) «rescata» de su situación clínica a los pacientes, en los que se puede recuperar el beneficio del tratamiento al menos durante un tiempo, como muestran el estudio de Hoepfer¹⁸ y nuestra propia experiencia.

En cuanto a la mortalidad, tampoco parece que haya diferencias importantes con los escasos trabajos que ofrecen cifras concretas: en la serie de McLaughlin¹², la mortalidad de 139 pacientes con HAP idiopática en clase funcional III tratados con bosentán fue del 3% al año y el 9% a los 2 años, mientras que en el aludido estudio de Van Loon et al¹⁴, la mortalidad a los 2,7 años fue del 10%.

Frente a ello, la mortalidad del 5% a 5 años y el 30% a 7 años de nuestra serie, más favorable en términos absolutos, puede explicarse por las diferencias en la etiología y la edad de las poblaciones estudiadas. En cualquier caso, se trata de cifras muy alejadas de la mortalidad de series de pacientes anteriores a la utilización de vasodilatadores pulmonares específicos³.

La identificación de un parámetro asociado a respuesta favorable prolongada al tratamiento con bosentán es un aspecto atractivo de nuestro trabajo. La variable NT-proBNP mostró una gran dispersión de valores, por lo que no hubo diferencias significativas en el seguimiento del grupo total, a pesar de la mejoría clínica evidenciada. Sin embargo, al comparar esta variable entre los grupos con éxito y con fracaso terapéutico a 5 años, hemos encontrado que los valores de NT-proBNP a los 12 meses del inicio de bosentán eran significativamente inferiores en el grupo con éxito terapéutico. Asimismo, a los 12 meses del inicio de bosentán, todos estos pacientes tenían un NT-proBNP < 400 pg/ml, lo que nos permite confirmar que cifras bajas de NT-proBNP se asocian a buena respuesta a largo plazo, con sensibilidad y valor predictivo negativo del 100%, lo que permitiría dar un mensaje sencillo y de alguna utilidad para el manejo de estos pacientes. Ya había consenso generalizado en que las cifras elevadas de péptidos natriuréticos y, en particular, su aumento durante el seguimiento son predictores independientes de mortalidad en pacientes con HAP¹⁹. Este dato debe ser tomado con prudencia debido al pequeño tamaño de nuestra serie. De confirmarse en series de mayor tamaño, podría identificar a una población con mayor riesgo de muerte o deterioro clínico que, por lo tanto, se debería someter a vigilancia más estrecha, con bajo umbral para la adopción de otras medidas terapéuticas.

La tolerancia al bosentán fue buena, y sólo en 1 paciente (5%) fue necesario retirarlo, cifra que concuerda con la experiencia de Van Loon et al¹⁴. Tres pacientes presentaron elevación asintomática y transitoria de transaminasas entre 3-5 veces el límite superior de la normalidad, que se manejó con la disminución temporal de la dosis de bosentán, y no reapareció al volver a la dosis habitual.

Las limitaciones de nuestro estudio están principalmente vinculadas al pequeño tamaño de la muestra. No obstante, las series publicadas a mediano plazo en general tienen un tamaño similar (10-30 pacientes), justificable por tratarse de una enfermedad poco prevalente. Por otro lado, la etiología predominante de CC puede explicar la elevada supervivencia a pesar de parámetros basales desfavorables, similar a la de la serie inglesa recientemente publicada¹⁷. También señalamos como limitación el protocolo de estudio ecocardiográfico de estos pacientes, que ha cambiado de forma importante durante el periodo de estudio²⁰. Debido a la falta de coherencia en la determinación de diversos parámetros ecocardiográficos relacionados con la función del ventrículo derecho en nuestros estudios iniciales, no hemos podido ofrecer la variedad de datos ecocardiográficos que reflejan otras series modernas de pacientes con HAP.

CONCLUSIONES

Nuestra experiencia indica que bosentán en monoterapia es una opción útil para obtener mejoría clínica a corto plazo en los pacientes con HAP. Cabe esperar una duración de la mejoría de al menos 1 año en la gran mayoría de los casos, con una tasa de deterioro posterior en torno al 12% de los pacientes cada año, de modo que algo menos de la mitad se mantiene sin deterioro a los 5 años en monoterapia. En los demás pacientes, caracterizados por cifras de NT-proBNP elevadas al año de tratamiento, la adición de otros vasodilatadores pulmonares suele ser necesaria para obtener una nueva mejoría. La supervivencia a 5 años de esta serie de pacientes fue del 95%.

FINANCIACIÓN

La Dra. Patricia Avellana ha obtenido financiación de una beca de Investigación de la Fundación Carolina-BBVA. Los Dres. Javier Segovia, Manuel Gómez-Bueno, Pablo García-Pavía y Luis Alonso-Pulpón pertenecen a la Red Temática de Investigación en Insuficiencia Cardíaca REDINSCOR, del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio Español de Ciencia e Innovación.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S43-54.
- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30:2493-537.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-9.
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;358:1119-23.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903.
- McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005;25:244-9.
- Denton CP, Pope JE, Peter HH, Gabrielli A, Boonstra A, Van den Hoogen FH, et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1222-8.
- Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:2127-34.
- Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al; Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006;114:48-54.
- Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:2093-100.
- Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G. Long term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2006;27:589-95.
- McLaughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest.* 2006;36 Suppl 3:10-5.
- Apostolopoulou S, Manginas A, Cokkinos D, Rammos S. Long term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart.* 2007;93:350-4.
- Van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, Vonk-Noordegraaf A, Mulder BJ, Hillege HL, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am Heart J.* 2007;154:776-82.
- Díaz-Caraballo E, González-García AE, Reñones M, Sánchez-Recalde A, García-Río F, Oliver-Ruiz JM. Tratamiento a largo plazo con bosentan de cardiopatías congénitas complejas en situación de Eisenmenger. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1046-9.
- Barst RJ, McGoan M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2119-25.
- Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, Giannakoulas G, Swan L, Wort S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010;121:20-5.
- Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2004;24:1007-10.
- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Brain Natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;102:865-70.
- Escribano Subias P, Barberà Mir JA, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:583-96.