

COMENTARIOS BIBLIOGRAFICOS: NOVEDADES CLINICAS

Utilidad del bosentan en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: Estudio BENEFIT

Bosentan for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): A randomized, placebo-controlled trial: BENEFIT

Jais X, Ghofrani A, Hoeper MM, et al. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:A896 (Abst D82)

Edgardo J. Kaplinsky*

La mortalidad a 5 años de la hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica (HTPTC) puede alcanzar al 90% cuando la presión de la arteria pulmonar (PAP) media es mayor a 50 mm Hg¹. Esta entidad carece de tratamiento efectivo y sólo la tromboendarterectomía (TE) puede ser útil, aunque hasta un 50% de los casos resultan inelegibles².

El estudio BENEFIT³ es el primero, placebo-controlado, en HTPTC inoperable o persistente post TE (n:157) que evaluó en 16 semanas la eficacia y seguridad del bosentan (antagonista de los receptores de endotelina) en 77 pacientes (dosis de 62,5 mg cada 12 horas, aumentando a 125 mg cada 12 horas luego de 4 semanas) vs placebo (n:80).

Los criterios de ingreso fueron:

- Edad: 18 - 80 años.
- Clase funcional (CF) II-IV (Organización Mundial de la Salud).
- Test de la marcha de 6 minutos (M6M) < 450 metros.
- PAP media \geq 25 mm Hg, *Wedge* < 15 mm Hg y resistencia vascular pulmonar (RVP) \geq 300 dyn/sec/cm⁻⁵.

La demografía de ambos grupos fue homogénea (Tabla 1) y las variables principales fueron los cambios de la RVP y en la M6M. Las secundarias incluyeron los cambios de CF, resistencia pulmonar total (RPT), índice cardíaco medio (IC), presión media de aurícula derecha (PAD), saturación de oxígeno venosa mixta (SVO₂) y tiempo hasta empeoramiento clínico (TEC).

Los resultados (placebo vs bosentan) fueron:

- RVP: +30 dyn/sec/cm⁻⁵ vs -146 dyn/sec/cm⁻⁵ / -24,1% (95% IC: -31,5; -16,0; p < 0,0001).
- M6M: +0,8 metros vs +2,2 metros / 2,2% (95% IC: -22,5; 26,8; p = 0,5449).

Bosentan mejoró el IC, la RPT, la PAD y la SVO₂ y redujo significativamente el pro-BNP (Tabla 2). Menos pacientes deterioraron su CF y una mayor proporción optimizaron tanto su índice de Borg (44,7% vs 31,7%) como el TEC (variable combinada: muerte, hospitalización, interrupción del tratamiento o inicio de epoprostenol).

La tasa de eventos adversos (EA) de bosentan vs placebo fue del 67,5% y 52,5%, respectivamente, presentándose principalmente edemas periféricos (13%) y alteraciones hepáticas (7,8%). Un 9,1% de los pacientes que recibió bosentan (12,5% placebo) tuvo EA graves, mientras que el 2,6% debió interrumpirlo (5% placebo). Once pacientes (14,5%) en el grupo con

Tabla 1

Variable	Placebo (n: 80)	Bosentan (n: 77)
Edad (años)	63 ± 10,3	63 ± 12,9
TR previa (%)	27,5	28,6
RVP (dyn.sec.cm ⁻⁵)	787 ± 333	778 ± 323
M6M (metros)	344,5 ± 82,6	340 ± 85,3
CF (%,II-III-IV)	28-70-2	29-67-4
IC (L.min ⁻¹ .m ⁻²)	2,35 ± 0,55	2,24 ± 0,54
PAP (mm Hg)	47,4 ± 12,5	44,2 ± 10,4
PAD (mm Hg)	8,4 ± 6	8,3 ± 6

Tabla 2

Variable	Efecto medio tratamiento	95% IC
IC medio (L.min ⁻¹ .m ⁻²)	0,30	0,14; 0,46
RPT media (dyn.sec.cm ⁻⁵)	-193	-283; -104
PAP media (mmHg)	-2,5	-5,0; 0,0
PAD media (mmHg)	-0,8	-2,6; 1,0
SVO ₂ (%)	1,2	-1,8; 4,3
NT-pro-BNP (ng/L)	-622	-1018; -225

* Médico cardiólogo. Hospital de la Santa Creu I Sant Pau. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Edgardo J. Kaplinsky
Hospital de la Santa Creu I Sant Pau.
Sant Antoni M. Claret 167 (08025)
Barcelona, España
E-mail: ejkaplinsky@yahoo.es

Trabajo recibido: 12/11/2007
Trabajo aprobado: 28/04/2008

bosentan triplicaron sus enzimas hepáticas y 3 en el grupo placebo (3,8%).

Los autores concluyeron que en 16 semanas, bosentan reduce significativamente la RVP en la HTPTC inoperable, mientras que la tolerancia al esfuerzo no resulta modificada (¿mayor seguimiento?).

Comentario

En EEUU, se detectan anualmente entre 500 y 2500 nuevos casos de HTPTC⁴ y depende de la localización proximal de los trombos la elegibilidad de la TE². El uso de bosentan en estos casos se vincula a que también la HTPTC presenta una elevada concentración de endotelina y una mayor expresión de sus receptores⁵. Además, pequeños estudios no controlados ya habían evidenciado sus efectos hemodinámicos favorables en esta entidad⁶⁻⁸. El estudio BENEFIT confirma por vez primera dicha utilidad, permitiendo a los pacientes con HTPTC no operable o recurrente tras TE contar con un incipiente recurso farmacológico en un área que adolecía de novedades terapéuticas. Para valorar los efectos a largo plazo y en particular la tolerancia por el esfuerzo se está llevando a cabo una extensión abierta del estudio con seguimiento a 2 años (comunicación del primer autor)⁹.

Referencias bibliográficas

1. Reidel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Long term follow up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81:151-158.
2. Kim NHS. Assessment of operability in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:584-588.
3. Jais X, Ghofrani A, Hoeper MM, et al. Bosentan for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): A randomized, placebo-controlled trial: BENEFIT. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:A896 (Abst D82).
4. Tapson VF, Humber M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:564-567.
5. Bauer M, Wilkens H, Langer F et al. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002;105:1034-1036.
6. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2363-7.
7. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006;28:138-43.
8. Bonderman D, Nowtny R, Skoro-Sajer N et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128:2599-603.
9. *American Thoracic Society International Conference* (San Francisco, 18-23/05/07).

Palabras clave: Hipertensión pulmonar - Enfermedad tromboembólica crónica - Bosentan