

Antagonistas de los receptores de la endotelina para la hipertensión arterial pulmonar

Raúl J. Bevacqua¹, Guillermo Bortman², Sergio V. Perrone³

Resumen

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es consecuencia de una alteración aguda o crónica de la vasculatura pulmonar, que se caracteriza por el aumento de la presión arterial pulmonar como consecuencia del aumento de la resistencia vascular pulmonar. La fisiopatología de la HAP se caracteriza por la vasoconstricción pulmonar vascular, la proliferación de células musculares lisas, y la trombosis. Estos cambios son el resultado de un desequilibrio entre agentes vasodilatadores (prostaciclina, óxido nítrico, péptido intestinal vaso activo) y vasoconstrictores (tromboxano A₂, endotelina, serotonina), los inhibidores de factores de crecimiento y mitógenos, y factores antitrombóticos y protrombóticos. Los recientes avances en el tratamiento están dirigidos a restablecer el equilibrio entre estos sistemas. Los antagonistas de los receptores de endotelina (bosentán, ambrisentán), inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil, tadalafilo), y prostaciclina (epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost) representan las diferentes clases de medicamentos que se utilizan actualmente en monoterapia y en combinación para el tratamiento de la HAP. El propósito de esta revisión es proporcionar al lector una actualización del tratamiento de la HAP con antagonistas de los receptores de la endotelina.

Insuf Card 2013;(Vol 8) 2:77-94

Palabras clave: Hipertensión pulmonar arterial - Vías fisiopatológicas - Antagonista del receptor de endotelina - Bosentán - Ambrisentán - Terapia combinada

Summary

Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a consequence of acute or chronic disorder of the pulmonary vasculature, which is characterized by increased pulmonary artery pressure as a result of increased pulmonary vascular resistance. The pathophysiology of PAH is characterized by pulmonary vascular vasoconstriction, smooth muscle cell proliferation, and thrombosis. These changes are a result of an imbalance between vasodilators (prostacyclin, nitric oxide, vasoactive intestinal peptide) and vasoconstrictors (thromboxane A₂, endothelin, serotonin), growth inhibitors and mitogenic factors, and antithrombotic and prothrombotic factors. Recent advances in treatment are directed at restoring the

¹ División Cardiología. Pabellón Inchauspe. Hospital General de Agudos "Dr. José María Ramos Mejía". GCBA. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

² Insuficiencia cardíaca. Hipertensión pulmonar. Trasplante cardíaco. Sanatorio de la Trinidad-Mitre. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina. Hospital de Alta Complejidad "Pte. Juan Domingo Perón". Formosa. Formosa. República Argentina.

³ Insuficiencia cardíaca. Hipertensión pulmonar. Trasplante cardíaco. Instituto FLENI. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina. Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina. Hospital Alta Complejidad en Red El Cruce "Dr. Néstor Carlos Kirchner". Florencio Varela. Buenos Aires. República Argentina. Instituto Cardiovascular Lezica. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina. Hospital Italiano de Mendoza. Mendoza. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Sergio V. Perrone
Montañeses 2325. CP: C1428AQK. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.
E-mail: svperrone@netizen.com.ar
Tel: (54-11) 5777-3200 - Fax: (54-11) 5777-3209

Recibido: 25/04/2013

Aceptado: 15/06/2013

balance between these systems. Endothelin receptor antagonists (bosentan, ambrisentan), phosphodiesterase type 5 inhibitors (sildenafil, tadalafil), and prostacylin (epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost) represent the different classes of medications that are currently used in monotherapy and in combination to treat PAH. The purpose of this review is to provide the reader with an update on the treatment of PAH with antagonists of endothelin receptors.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension - Pathophysiological pathways - Endothelin receptor antagonist - Bosentan - Ambrisentan - Combination therapy

Resumo

Antagonistas dos receptores de endotelina para a hipertensão arterial pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma consequência da doença aguda ou crônica da vasculatura pulmonar, o que é caracterizado pelo aumento da pressão da artéria pulmonar; como um resultado da resistência vascular pulmonar aumentada. A fisiopatologia de HAP é caracterizada pela vasoconstrição pulmonar vascular, proliferação de células de músculo liso, e trombose. Estas alterações são um resultado de um desequilíbrio entre os vasodilatadores (prostaciclina, o óxido nítrico, o péptido intestinal vasoativo) e vasoconstritores (tromboxano A2, endotelina, serotonina), e inibidores de crescimento de fatores miogênicos, e fatores antitrombóticos e pró-trombóticos. Avanços recentes no tratamento são dirigidos para o restabelecimento do equilíbrio entre estes sistemas. Antagonistas do receptor da endotelina (bosentan, ambrisentan), inibidores da fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil, tadalafil) e prostaciclina (epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost) representam as diferentes classes de medicamentos que são usados atualmente em monoterapia e em combinação para tratar HAP. O objetivo desta revisão é fornecer ao leitor uma atualização sobre o tratamento da HAP com os antagonistas dos receptores de endotelina.

Palavras-chave: Hipertensão arterial pulmonar - Vias fisiopatológicas - Antagonista do receptor da endotelina - Bosentan - Ambrisentan - Terapia combinada

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad progresiva que puede ser causada por una gran variedad de trastornos, resultando en la remodelación del endotelio vascular pulmonar, aumento de la resistencia vascular pulmonar con incremento de la presión arterial pulmonar (PAP). Las consecuencias a largo plazo de estos cambios pueden llevar a la falla del ventrículo derecho (VD) y finalmente a la muerte¹. La HAP es una enfermedad relativamente rara, con una prevalencia de entre 15 casos por millón de habitantes, según un registro francés y de 52 casos por millón de habitantes según un estudio realizado en Escocia^{2,3}. Las mujeres aparecen como más proclives a ser diagnosticadas con HAP que los varones^{3,4}.

La hipertensión pulmonar (HP) se define hemodinámicamente como una PAP media ≥ 25 mm Hg en reposo o ≥ 30 mm Hg con el ejercicio, siempre que la presión capilar pulmonar (PCP, de enclavamiento o *wedge*) sea normal (15 mm Hg), determinada por cateterización cardíaca (Swan-Ganz)^{5,6}. Convencionalmente, el diagnóstico y la valoración inicial de la PAP se obtienen mediante ecocardiografía Doppler. La definición ecocardiográfica de HP es una velocidad de regurgitación tricuspídea por Doppler continuo $> 2,8$ m/seg, correspondiendo a una PAP sistólica ≥ 40 mm Hg, suponiendo una presión de la aurícula derecha de 10 mm Hg⁷⁻¹¹.

Uno de los métodos ecocardiográficos utilizados para estimar la PAP sistólica se realiza mediante la evaluación de la velocidad pico sistólica del chorro de regurgitación tricuspídea por Doppler continuo¹²⁻¹⁴. La estimación se efectúa mediante la fórmula de Bernoulli ($\Delta P = 4V^2$)¹⁵⁻¹⁸, adicionándole la presión de la aurícula derecha (AD). De acuerdo a las recomendaciones de la OMS se determina la presencia de hipertensión pulmonar leve con presiones en reposo de 36-50 mm Hg, lo que equivale a una velocidad de regurgitación tricuspídea de 2,8 a 3,4 m/seg.

Dos factores influyen la exactitud de la estimación de la PAP sistólica por ecocardiografía Doppler, el método utilizado para estimar la presión de AD y la calidad del chorro de regurgitación tricuspídea analizado.

La utilización de un valor fijo, arbitrario de la presión de AD puede alterar la estimación. La mayoría de los centros se basa en el diámetro de la vena cava inferior y el porcentaje de colapso durante la inspiración. Un colapso mayor del 50% se correlaciona con presiones de AD < 10 mm Hg¹⁹.

La calidad de la ventana acústica es importante por lo que la valoración de la regurgitación debe realizarse en todas las proyecciones: paraesternal, apical y subcostal, alineando el Doppler lo más paralelo posible. La calidad de la imagen puede mejorar con la administración de solución salina agitada²⁰.

Es útil complementar la evaluación ecocardiográfica con la medición de parámetros que tienen, no sólo importancia

diagnóstica, sino pronóstica tales como el TAPSE (excursión sistólica del anillo tricuspídeo), TASV (velocidad del anillo tricuspídeo en Doppler tisular), el índice de Tei (función ventricular global) y el de Lei (índice de excentricidad)^{16,17}.

La clasificación inicial de HP se llevó a cabo en el Simposio de Hipertensión Pulmonar organizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Evian, Francia (1998)²¹⁻²⁷, con lo cual fueron identificados 4 grupos: HAP, hipertensión venosa pulmonar, HP asociada a enfermedades del sistema respiratorio, e HP debida a enfermedad tromboembólica crónica. Al evidenciarse

que otras entidades nosológicas eran implicadas en el desarrollo de la HAP y que su prevalencia iba en aumento, el 3º Simposio de HP de la OMS en Venecia (2003), revisó la clasificación del grupo I de HAP (Tabla 1)²⁸⁻³⁰. Antes que tratamientos específicos para esta enfermedad fueran disponibles, el NIH (*National Institutes of Health*) reconoció a la HAP como un trastorno que necesitaba más investigación. En 1991, un registro de pacientes con HP del NIH reveló que la media de supervivencia de pacientes con esta enfermedad no tratada era de 2,8 años desde el primer diagnóstico¹.

Una vez que la HP es clínicamente sospechada para con-

Tabla 1. Cuadro comparativo de la clasificación de la hipertensión pulmonar: Venecia 2003 - Dana Point 2008

Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar 3º Congreso Mundial HP - Venecia 2003	Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar 4º Congreso Mundial HP - Dana Point 2008
<p>Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP) 1.1. Idiopática (HAPI) 1.2. Familiar (HAPF) 1.3. Asociada a: (HAPA) 1.3.1. Enfermedades del tejido conectivo 1.3.2. Cardiopatías congénitas con cortocircuito izquierda-derecha 1.3.3. Hipertensión portal 1.3.4. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1.3.5. Fármacos/toxinas 1.3.6. Otros: trastornos tiroideos, enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía 1.4. Asociada con alteración capilar o venosa significativa 1.4.1. Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) 1.4.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</p> <p>Grupo 2. Hipertensión pulmonar con enfermedad cardíaca izquierda 2.1. Enfermedad auricular o ventricular del lado izquierdo del corazón 2.2. Enfermedad valvular del lado izquierdo del corazón</p> <p>Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial 3.3. Síndrome de apneas durante el sueño 3.4. Hipoventilación alveolar 3.5. Exposición crónica a grandes alturas 3.6. Enfermedad pulmonar del neonato 3.7. Displasias pulmonares</p> <p>Grupo 4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica 4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales 4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales 4.3. Embolia pulmonar no trombótica: (tumor, huevos y/o parásitos, material extraño) Trombosis <i>in situ</i></p> <p>Grupo 5. Hipertensión pulmonar debida a misceláneas 5.1. Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatías, tumor, mediastinitis fibrosante).</p>	<p>Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP) 1.1. Idiopática (HAPI) 1.2. Hereditaria 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK1, endoglin (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria) 1.2.3. Desconocida 1.3. Inducida por drogas y toxinas (metanfetaminas) 1.4. Asociada con (HAPA) 1.4.1. Enfermedades vasculares del colágeno 1.4.2. Enfermedades cardíacas congénitas 1.4.3. Hipertensión portal 1.4.4. Infección por VIH 1.4.5. Esquistosomiasis 1.4.6. Anemia hemolítica crónica 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</p> <p>1º. Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)</p> <p>Grupo 2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda 2.1. Disfunción sistólica 2.2. Disfunción diastólica 2.3. Enfermedad valvular</p> <p>Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo 3.4. Síndrome de apneas durante el sueño 3.5. Hipoventilación alveolar 3.6. Exposición crónica a grandes alturas 3.7. Displasias pulmonares</p> <p>Grupo 4. Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica (HPTEC)</p> <p>Grupo 5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros 5.1. Desórdenes hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía 5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans: linfangioleiomiomatosis, vasculitis. 5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, desórdenes tiroideos. 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis.</p>

firmar el diagnóstico de HP, se realizan las evaluaciones de rutina de los pacientes: “clasificación funcional” sobre la base de criterios de la OMS (Tabla 2)³¹ y la tolerancia al ejercicio determinado por la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M), útiles para determinar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento³²⁻³⁶. Las tasas de supervivencia para la HAP han mejorado en las últimas décadas. Durante el período de 1981 a 1985, la media de supervivencia fue de 2,8 años, con tasas de supervivencia al año, 3 y 5 años del 68%, 48% y 34%, respectivamente¹. Sin embargo, como resultado de los recientes avances en el diagnóstico y en el tratamiento de la HAP, la supervivencia media se ha ampliado a 3,6 años, con tasas de supervivencia al año, 3 y 5 años del 84%, 67% y 58%, respectivamente⁴. El empeoramiento de la clase funcional (CF) (III y IV), la insuficiencia cardíaca derecha, y la poca tolerancia al ejercicio, determinado por la PC6M son predictores de disminución de supervivencia³⁷.

La patología de la HAP no se conoce completamente; sin embargo, la condición se caracteriza por la vasoconstricción vascular pulmonar, la proliferación celular del músculo liso y la trombosis. Estos cambios son el resultado de un desequilibrio entre las influencias vasodilatadoras (prostaciclina, óxido nítrico [ON], el péptido intestinal vaso activo) y las influencias vasoconstrictoras (tromboxano A₂, endotelina, serotonina), los inhibidores de factores de crecimiento y mitógenos, y los factores antitrombóticos y protrombóticos³⁸⁻⁴⁰. El tratamiento de la HAP se dirige a restablecer el equilibrio entre estos sistemas.

Durante la última década, varios nuevos agentes se han aprobado para el tratamiento de la HAP. Con el advenimiento de estas nuevas terapias, varias guías de tratamiento han intentado desarrollar algoritmos de tratamiento³²⁻³⁷. Un algoritmo de este tipo (Figura 1) ha sido modificado y actualizado a partir de las directrices basadas en la evidencia proporcionada por el American College of Chest Physicians³².

El propósito de esta revisión es proporcionar al lector una actualización del tratamiento de la HAP con antagonistas de los receptores de la endotelina.

Características biológicas de la hipertensión pulmonar y etiologías

La arteria pulmonar es un vaso altamente complaciente, capaz de aceptar un elevado flujo sanguíneo sin aumentar la resistencia vascular pulmonar RVP. En el contexto de la HAP, los cambios fisiopatológicos que se ven son comunes a la mayoría de las formas de HAP. Microscópicamente, se observa proliferación del endotelio, hipertrofia de la media y lesiones plexiformes (30%-60%). Además, otros patrones patológicos incluyen trombosis *in situ* (40%-50%) con fibrosis excéntrica de la íntima y proliferación intimal con fibrosis de las venas y vénulas, debido a desórdenes veno-oclusivos (<10%)¹. La investigación extensiva de la vasculatura pulmonar en pacientes con HAP es difícil de obtener de biopsias de tejido pulmonar de estos pacientes, siendo la información obtenida a través de autopsias y de explantes pulmonares. Se considera, sin embargo, que la hipertrofia medial es una manifestación temprana de la HP y es más fácil de revertir cuando el tratamiento se inicia en forma temprana, en comparación con la hiperplasia de la íntima y lesiones plexiformes que se presentan más tardíamente⁴⁰.

En el pasado, la prevalencia de HP era más difícil de evaluar, ya que no se tenía en cuenta como diagnóstico. Sin embargo, a medida que más médicos y grupos de pacientes comienzan a reconocer esta enfermedad y son más conscientes de su presencia, y de los síntomas y signos que producen los efectos de la elevación de las presiones pulmonares, su prevalencia está en aumento. En el estudio UNCOVER de pacientes con esclerosis sistémica en los que se detectó HAP, el 13% de nuevos pacientes fue reconocido como portador de una HAP, con una prevalencia del 26,7%⁴¹. En los pacientes con esclerodermia que también tienen HAP, la mortalidad fue mayor con o sin evidencia de cáncer de pulmón. De hecho, la supervivencia media para los pacientes no tratados con HAP fue de 12 meses⁴².

Un número creciente de pacientes que nacen con cardiopatías congénitas desarrollan HAP, llegando a la adultez. La mayoría de estos pacientes tienen significativos *shunts* de izquierda a derecha, tales como defectos del

TABLA 2. Clasificación de la clase funcional en pacientes con hipertensión pulmonar según Organización Mundial de la Salud²⁷

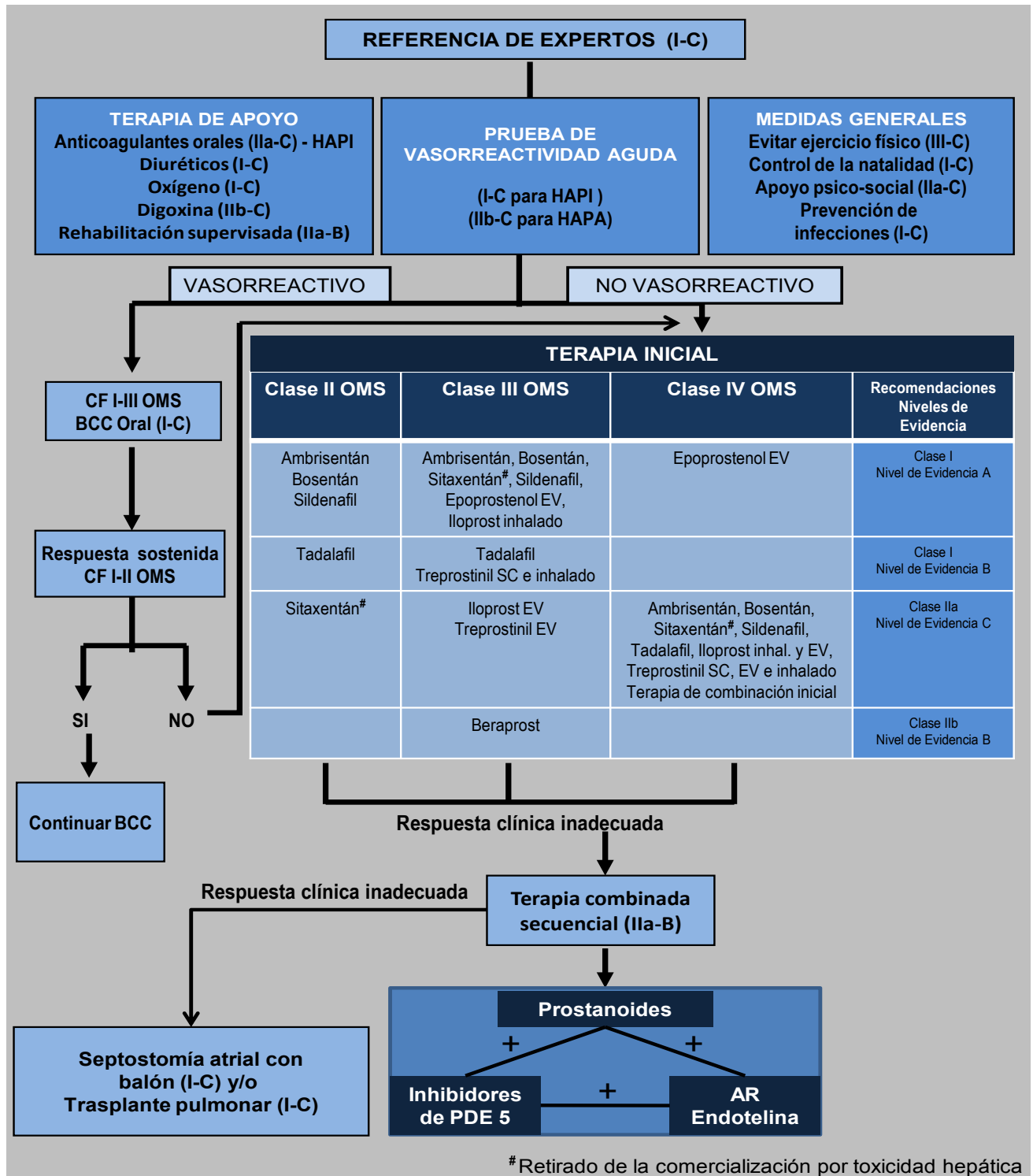
Descripción

Clase I. Pacientes con hipertensión pulmonar 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 hipertensión pulmonar 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 hipertensión pulmonar 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 hipertensión pulmonar 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.



[#]Retirado de la comercialización por toxicidad hepática

Figura 1. Algoritmo de tratamiento propuesto para la hipertensión arterial pulmonar basado en la evidencia. HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática. HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada a otra patología. CF: clase funcional. BCC: bloqueantes de los canales de calcio. PDE 5: fosfodiesterasa tipo 5. SC: subcutánea. EV: endovenosa. OMS: Organización Mundial de la Salud. AR Endotelina: antagonista del receptor de endotelina.

tabique interauricular o interventricular, ductus arterioso permeable o derivaciones quirúrgicas. Las lesiones más complejas, tales como doble tracto de salida de ventrículo derecho, transposición de grandes vasos con defectos del tabique interventricular asociados, y tronco arterial común también pueden desarrollar HAP y, posteriormente, fisiopatología de Eisenmenger. El grado de HP en pacientes

con enfermedad cardíaca congénita es multifactorial y está influenciada por el grado de derivación de izquierda a derecha y la duración de su existencia. En los pacientes con síndrome de Eisenmenger, la edad media de muerte sin tratamiento es de 45 años⁴³. Más de 5 millones de pacientes en los Estados Unidos padecen insuficiencia cardíaca congestiva, y cada año

aproximadamente 500.000 nuevos casos son diagnosticados. Más de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada presentan HP. Aproximadamente del 10% al 20% de los pacientes con insuficiencia cardíaca con función ventricular izquierda preservada desarrollan HP. Se ha demostrado que la HP es un factor de riesgo independiente y transmite una mayor mortalidad en aquellos pacientes cuya RVP es $>3,0$ unidades Wood⁴⁴. La HAP debida a enfermedad hepática y cirrosis se ha convertido también en una creciente preocupación, especialmente, en la población de pacientes considerados posibles candidatos para el trasplante de hígado. La HAP debida a enfermedad hepática es conocida como hipertensión porto-pulmonar. La tasa de mortalidad de los pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico con HAP asociada es mayor si la PAPm es >35 mm Hg. La mayoría de estos pacientes son descubiertos durante las pruebas de detección tales como la cateterización cardíaca derecha o la ecocardiografía Doppler, como parte de su evaluación previa para el trasplante hepático. Hasta un 10% a 20% de los pacientes evaluados son identificados como asintomáticos con PAP elevadas. Aproximadamente, el 15% de estos pacientes padecen PAP elevadas

debido al elevado gasto cardíaco que presentan con RVP normal, y el 85% presentan RVP elevada⁴⁵. Otras enfermedades que están asociadas con el desarrollo de HAP son la embolia pulmonar, la residencia en altura, el uso de drogas para reducir peso como la fenfluramina y la dexfenfluramina, la esquistosomiasis, la anemia hemolítica crónica, y pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Vías fisiopatológicas de la hipertensión arterial pulmonar

Se ha planteado la participación de varias vías implicadas en el desarrollo y la progresión de la HAP (Figura 2); si bien, no se considera a ningún mecanismo en particular como responsable de los cambios fisiopatológicos evidenciados. Tanto los canales de potasio han sido implicado en vasoconstricción vascular pulmonar, como la hipoxia celular inducida⁴⁶. Las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) también han sido implicadas en la fisiopatología de la HP. Las MMP son una variedad de proteasas degradantes de la matriz que están vinculadas

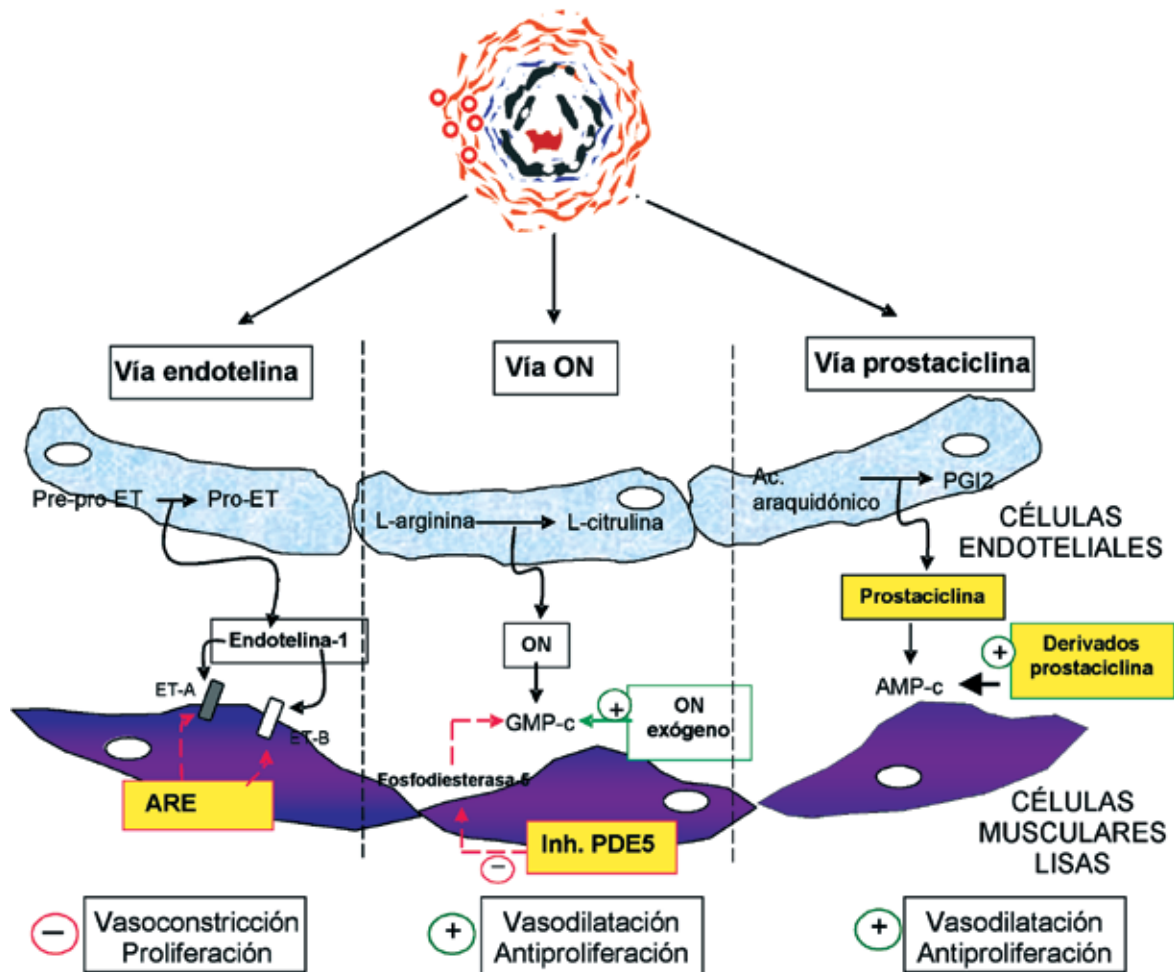


Figura 2. Vías fisiopatológicas que orientan a los objetivos terapéuticos en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Arriba: sección transversal de una arteria pulmonar pequeña ($< 500 \mu\text{m}$) de un paciente con HAP severa. AMP-c: adenosina monofosfato cíclico. ARE: antagonista de los receptores de la endotelina. GMP-c: guanosina monofosfato cíclico. ET: endotelina. ETA y ETB: receptores A y B de la ET. ON: óxido nítrico. PDE5: fosfodiesterasa tipo 5. PGI₂: prostaglandina I₂.

al recambio de la matriz extracelular, del músculo liso y de la proliferación y migración de células endoteliales. Se ha encontrado que los niveles de MMP se incrementan en pacientes con PAP elevadas y los inhibidores de MMP se encuentran en la etapa de desarrollo para el tratamiento de la HAP⁴⁷. En los pacientes con HAP familiar, dos importantes mutaciones genéticas se han descubierto e implicado en la patogénesis de la HAP. Las BMP (*bone morphogenetic proteins*) son parte del factor de crecimiento transformante beta (familia de citoquina) y se ha demostrado que regulan la apoptosis, el crecimiento celular y la diferenciación. Mutaciones en el receptor BMP-2 se encuentran en pacientes con HAP familiar. El ALK-1 (*activin-receptor-like-kinase-1*) es un transductor de la activina que pertenece al factor de crecimiento transformante beta (super familia de las citoquinas), integrada directamente al desarrollo de la señalización y la diferenciación celular. Mutaciones del ALK-1 se observan en pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria. Estas mutaciones son responsables de la proliferación del músculo liso y la inhibición de la apoptosis que conduce a la HAP.

La endotelina-1 (ET-1) ha sido implicada en muchos trastornos vasculares tales como la aterosclerosis y la hipertensión arterial y es un conocido y potente vasoconstrictor y mitógeno del músculo liso que se sintetiza y secretada por las células endoteliales vasculares. La ET-1 puede estimular el crecimiento celular e inhiben la apoptosis en una variedad de tejidos (Figura 3). La síntesis de ET-1 se produce cuando la gran ET es clivada por la enzima convertidora de la ET. Hay dos receptores de la ET a los cuales se une la ET-1: el receptor ET-A y el receptor ET-B. El receptor ET-A se encuentra en las células del músculo liso de los vasos sanguíneos y su unión provoca vasoconstricción y proliferación del músculo liso vascular. Los receptores ET-B se encuentran en las células endoteliales y en las células musculares lisas vasculares. Los receptores ET-B están directamente implicados en el *clearance* de la ET-1 en la vasculatura pulmonar y renal. La unión del receptor ET-B produce dilatación del músculo liso y liberación de ON⁴⁸. Muy escasa ET-1 se encuentra en el tejido pulmonar normal; sin embargo, en pacientes con HAP, la ET-1 está significativamente elevada y proviene del endotelio vascular pulmonar⁴⁹. De manera similar,

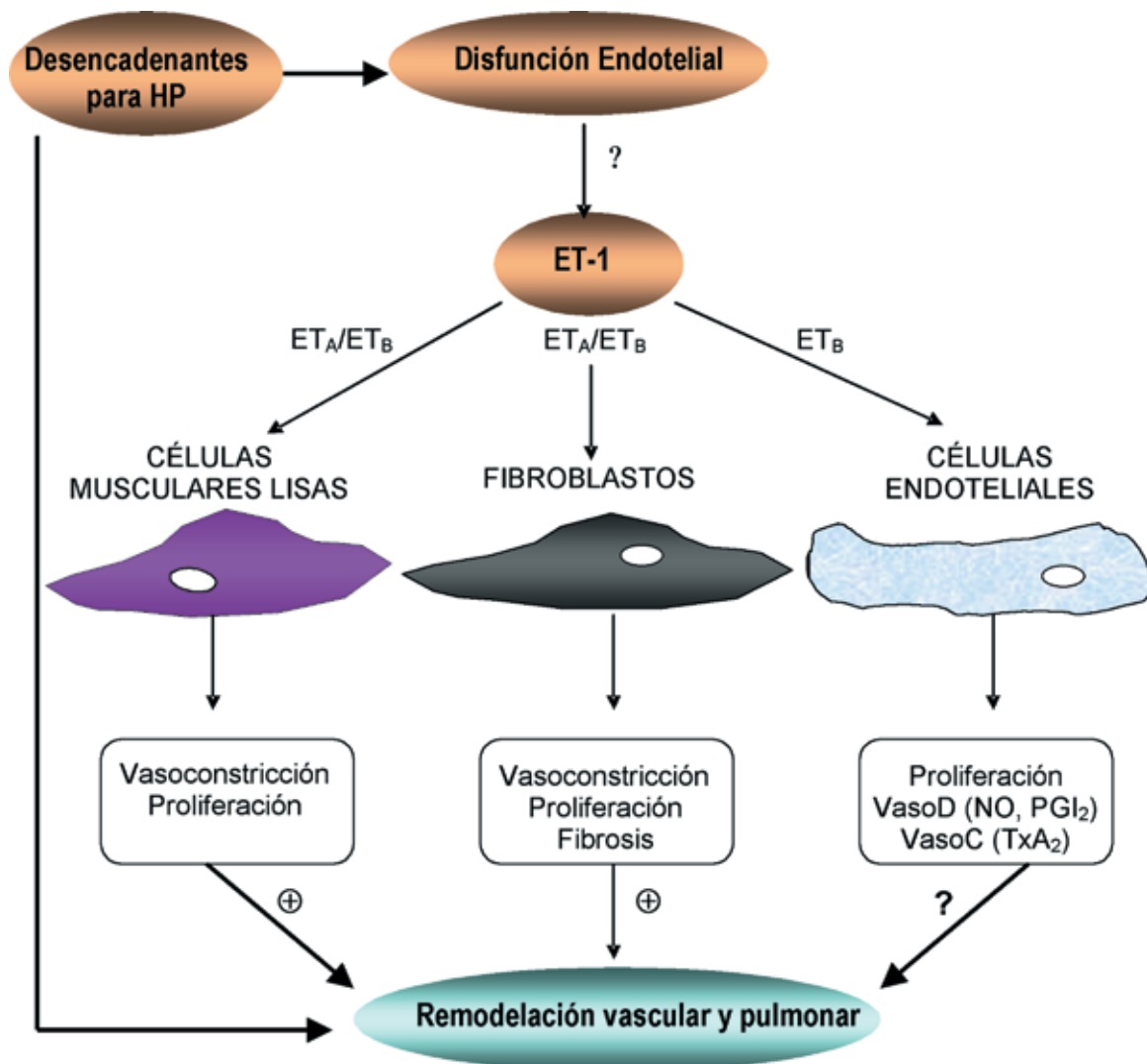


Figura 3. Efectos de la endotelina-1 (ET-1) en la hipertensión arterial pulmonar. (Modificado⁶⁷).

los niveles plasmáticos de ET-1 también son elevados en pacientes con HAP en comparación con los controles normales (20 pg/mL vs 2 pg/mL)⁵⁰.

La prostaciclina, un potente mediador lipídico de la función endotelial, es producida por la degradación enzimática en las células endoteliales del ácido araquidónico y la prostaglandina H₂ a la molécula activa por la prostaciclina sintasa y la prostaglandina H₂-sintasa, respectivamente. La prostaciclina es un miembro de prostaglandina de la familia de moléculas de lípidos conocidos como eicosanoides. La prostaciclina es un potente vasodilatador que puede inhibir la agregación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas. La capacidad de la prostaciclina para relajar las células del músculo liso se debe a la generación de niveles elevados de AMPc a través de receptores acoplados a proteínas Gs que se encuentran en las plaquetas y las células endoteliales. En pacientes con HAP severa, los niveles de prostaciclina sintasa están significativamente disminuidos en las arterias pulmonares grandes, medianas y pequeñas⁵¹. Por el contrario, el tromboxano A₂, que es un metabolito adicional del ácido araquidónico, es un potente vasoconstrictor y activador de plaquetas. Los niveles de tromboxano A₂ están elevados en pacientes con HAP, debido tanto a causas primarias y como secundarias, sugiriendo un importante desequilibrio del mediador lipídico en esta enfermedad⁵².

El ON es un vasodilatador endógeno que inhibe la agregación plaquetaria, el crecimiento celular y la contracción del músculo liso vascular. Se produce por la acción del oxígeno y del precursor L-arginina por la ON sintasa (ONS), utilizando tetrahidrobiopterina como un cofactor esencial para la función de la ONS. El ON activa la adenilato ciclasa soluble para sintetizar GMPc a partir de GTP. El GMPc activa la proteína quinasa dependiente del GMPc, produciendo la disminución de calcio intracelular y como consecuencia de ello, la relajación del músculo liso vascular. El GMPc es degradado por la enzima 5-fosfodiesterasa (5-PDE) en GMP. De manera similar a la disminución de los niveles de prostaciclina sintasa, se ha demostrado que los niveles de ONS endotelial y metabolitos de ON se encuentran disminuidos en las arterias pulmonares de pacientes con HAP^{53,54}. Además, en pacientes con HAP crónica, los niveles de la 5-PDE están incrementados en el tejido pulmonar, promoviendo la degradación de GMPc⁵⁵.

La serotonina (5-hidroxitriptamina) es un potente vasoconstrictor que fue encontrado promoviendo la hiperplasia del músculo liso de la arteria pulmonar a través de sus acciones como un agente mitogénico del músculo liso. La serotonina, cuando se expone a cultivos de células de músculo liso de pacientes con HAP, aumenta la proliferación de estas células en forma desproporcionada si se la compara con otros factores de crecimiento⁵⁶. Se ha encontrado en el tejido pulmonar de pacientes con HAP variación genética en el transportador de la serotonina (5-HTT) y el receptor 5-hidroxitriptamina 2B. Los ratones transgénicos que sobreexpresan 5-HTT desarrollan HAP y se ha demostrado presentan una disminución de la trans-

cripción de Kv1.5 involucrados en vasoconstricción⁵⁷.

El péptido intestinal vasoactivo (PIV) es un polipéptido endógeno, parte del eje neurohormonal glucagón-secretina. El PIV es un potente vasodilatador vascular sistémico y pulmonar, en especial, por su capacidad para controlar el balance de sal y agua. Desde el punto de vista de inmunohistoquímica y radioinmunoensayo del tejido pulmonar en pacientes con HAP, se demuestran bajos niveles de PIV. La administración inhalatoria de PIV en estudios piloto ha demostrado resultados favorables en la mejora de la saturación venosa y en la PC6M⁵⁸. Varios agentes inflamatorios tales como los anticuerpos antinucleares, las citocinas inflamatorias como las interleucinas beta 1 y 6, varias quimioquinas, factores de crecimiento derivados de las plaquetas y el ligando soluble CD-40 se han encontrado presentes en las células endoteliales de arterias de pacientes portadores de HP^{59,60} (Figura 4).

Antagonistas de los receptores de la endotelina

Como se indicó anteriormente, la ET-1 es un vasoconstrictor muy potente, que produce un aumento de la RVP y efectos proliferativos en las células del músculo liso vascular. El bloqueo de los receptores de ET se ha utilizado en el tratamiento de la HP. Varios antagonistas de los receptores de la ET han sido identificados y difieren en su selectividad hacia el receptor ET-A y el receptor ET-B. La unión de la ET-1 al receptor ET-A provoca vasoconstricción y proliferación del músculo liso, por lo cual agentes farmacológicos destinados específicamente al bloqueo del receptor ET-A han sido estudiados clínicamente.

Se discute si el bloqueo selectivo del receptor ET-A o el bloqueo dual ET-A/ET-B es el mejor enfoque para el tratamiento de la HP. Se realizó un estudio donde dosis bajas de ET-1 fueron infundidas en ratas, produciéndose vasodilatación pulmonar, las que también sucedieron con la estimulación farmacológica del receptor ET-B. Con dosis más altas de ET-1, se evidenció vasoconstricción mediada por el receptor ET-A, lo que sugiere que el bloqueo selectivo del receptor ET-A puede ser una mejor estrategia terapéutica que el bloqueo del receptor dual⁶¹. En otro estudio, los cambios hemodinámicos e histológicos que se producen en la HP fueron atenuados con el bloqueo dual, aunque esto se atribuyó principalmente al antagonismo de los receptores ET-A⁶². Sin embargo, otras investigaciones han demostrado que el efecto más terapéutico se logra por el bloqueo de ambos receptores⁶³⁻⁶⁶. Hay dos antagonistas de los receptores ET actualmente aprobados para su uso: bosentán y ambrisentán. Sitaxsentán fue retirado de la comercialización por toxicidad hepática.

Cada medicamento tiene diferentes afinidades de antagonismo de los receptores ET-A y ET-B, que teóricamente puede dar lugar a diferentes efectos farmacológicos y terapéuticos (Tabla 3). Sin embargo, las mejoras en la hemodinamia, en la hipertrofia ventricular derecha, en la remodelación de la arteria pulmonar, en la función endo-

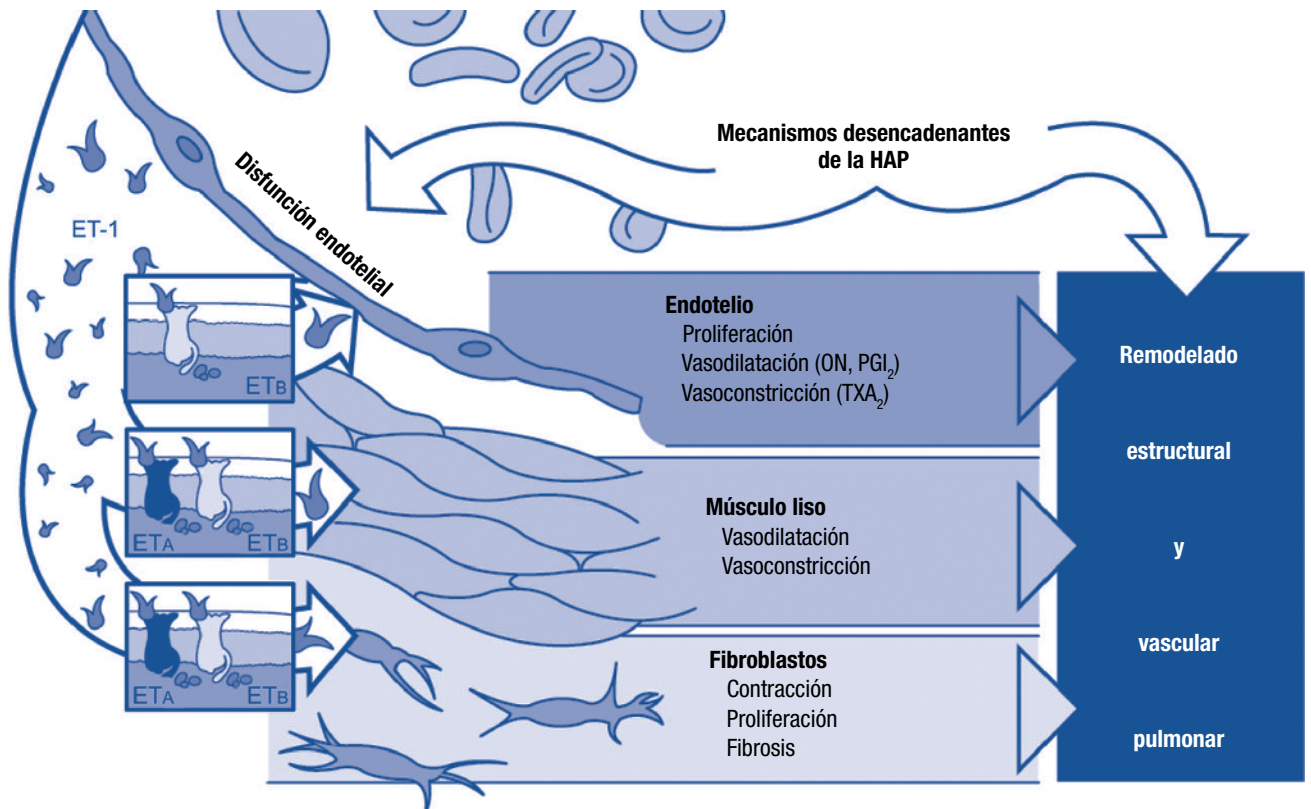


Figura 4. La endotelina (ET)-1 juega un papel importante en el remodelado vascular.

HAP: hipertensión arterial pulmonar. ETA / ETB: subtipos de receptores ET A y B. ON: óxido nítrico. PGI₂: prostaciclina. TXA₂: tromboxano A₂.

TABLA 3. Antagonistas de los receptores de la endotelina utilizados para el tratamiento de la hipertensión pulmonar

Agente	Afinidad por ET-A/ET-B	Indicación aprobada por la FDA
Ambrisentán	>4000:1	CF II según la OMS o síntomas CF II para mejorar la capacidad de ejercicio y retrasar el empeoramiento clínico
Bosentán	~40:1	CF III según la OMS o síntomas CF IV para mejorar la capacidad de ejercicio y retrasar el empeoramiento clínico

telial de los vasos pulmonares y en la supervivencia, se han demostrado con ambos antagonistas de los receptores de la ET: selectivo y no selectivo, en el tratamiento de la HP⁶⁷.

Bosentán muestra una selectividad 20:1 sobre los receptores ET-A/ET-B y ambrisentán presenta una selectividad de 100:1⁶⁸.

Datos aún no publicados del estudio SERAPHIN (*Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve cliNical outcome*) revelan que el bloqueante no selectivo de los receptores de endotelina macitentán (en dosis de 3 ó 10 mg/día) mejoran no sólo la CF; sino también, reduce la mortalidad de

portadores de HAP en un 45% en el grupo que recibió 10 mg/día ($p < 0,0001$) y en un 30% en el grupo que recibió 3 mg/día ($p = 0,0108$)^{116,117}.

Bosentán

Los beneficios hemodinámicos de bosentán fueron demostrados en un estudio piloto abierto de siete mujeres con HAP. Tras la administración intravenosa de dosis crecientes de bosentán, se produjo una reducción de la RVP total y la PAP media dosis-dependiente, como así también se provocó una reducción de la resistencia vascular sistémica (RVS) y de la presión arterial media, contribuyendo probablemente a dos muertes en este estudio⁶⁹. Posteriormente, estudios randomizados y controlados fueron realizados con dosis orales de bosentán en pacientes con HAP. Estos estudios, que se resumen en la Tabla 4, demostraron varios beneficios clínicos y hemodinámicos de bosentán para el tratamiento de la HAP en pacientes con clase funcional II-IV según la OMS⁷⁰⁻⁷⁴. Aunque estos estudios no tenían poder suficiente para observar los efectos de bosentán en el punto final primario, las tendencias son favorables cuando se comparan los resultados de supervivencia a largo plazo de bosentán con los controles de registro. En concreto, las estimaciones de supervivencia en pacientes con HAP, realizando una terapia con bosentán han sido del 92% al 96%, 89% y 76% a 79% en el primer, segundo y tercer año, respectivamente, en comparación con los registros realizados por los Institutos Nacionales de Salud

TABLA 4. Estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo de antagonistas del receptor de la endotelina en pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Estudio	Drogas del estudio	Población de pacientes	Duración	Objetivo final primario	Otros resultados del tratamiento activo
Channick y col. ⁷⁰	Bosentán 125 mg dos veces al día o placebo	n=32; CF III con HAP primaria (84%) o HAP secundaria a esclerodermia	12 semanas	PC6M: mejora 76 m vs placebo (p=0,021)	Índice cardíaco y CF mejoraron, junto con disminución de la RVP y el índice de disnea de Borg*
BREATHE-1 ⁷³	Bosentán 125 (33%) ó 250 mg (35%) dos veces al día o placebo	n=213; CF III (92%) o IV con HAP primaria (70%) o HAP debido a enfermedad del tejido conectivo	16 semanas	PC6M: mejora 44 m vs placebo (p=0,001)	CF mejoró, el tiempo hasta el empeoramiento clínico se prolongó, y el índice de disnea de Borg se redujo. Eficacia comparable se evidenció con 2 dosis de bosentán, pero la dosis más alta se asoció con una mayor frecuencia de elevación de transaminasas hepáticas. Todos los beneficios fueron mantenidos en un subgrupo de 48 pacientes seguidos por 28 semanas, excepto por mejora de la CF, que era comparable entre grupos
EARLY ⁷⁴	Bosentán 125 mg dos veces al día o placebo	n=177; CF II con HAP primaria (61%) o HAP secundaria	6 meses	PC6M: mejora 19 m (vs placebo (p=0,08); reduce la RVP 23% (p=0,0001)	Disminución en el tiempo hasta el empeoramiento clínico de 77%, menor incidencia de empeoramiento de la CF, mejoras en todos los parámetros hemodinámicos significativamente favorecidos con bosentán, pero el índice de disnea de Borg no se modificó. Elevación de las transaminasas hepáticas ocurrió en el 8% de los pacientes (placebo: 3%)
ARIES-1 ⁸⁵	Ambrisentán 5 mg (33%) ó 10 mg (33%) una vez al día o placebo	n=201; CF I, II (32%), III (58%) o IV (7%) con HAP primaria (63%) o HAP secundaria	12 semanas	PC6M: mejora 31 m (5 mg) y 51 (10 mg) vs placebo (ambos p=0,01)	Mayor tiempo hasta el empeoramiento clínico, pero no estadísticamente significativo. Significativas mejoras en la CF y en el índice de disnea de Borg, pero no en la calidad de vida; sin elevaciones de las transaminasas hepáticas
ARIES-2 ⁸⁵	Ambrisentán 2,5 mg (33%) ó 5 mg (33%) una vez al día o placebo	n=192; CF I, II (43%), III (52%) o IV (4%) con HAP primaria (65%) o HAP secundaria	12 semanas	PC6M: mejora 32 m (2,5 mg) y 59 (5 mg) vs placebo (ambos p=0,05)	Significativamente más tiempo en llegar al empeoramiento clínico y una mejor calidad de vida y en el índice de disnea de Borg; pero no hay mejora significativa en la CF; y sin elevaciones de las transaminasas hepáticas
ARIES-E ⁸⁷	Ambrisentán 2,5 mg (25%), 5 mg (50%) ó 10 mg una vez al día o placebo	n=383; CF I, II (43%), III (46%), o IV (8%) con HAP primaria (63%) o HAP secundaria	2 años	PC6M: mejora 7 m (2,5 mg), 23 (5 mg) y 28 m (10 mg) vs placebo (p=0,05 para 5 mg y 10 mg)	Más tiempo en llegar al empeoramiento clínico: 72% y mejora en la supervivida: 88% (todos los grupos combinados). Aminotransferasas >3 veces el límite superior normal: 2% por año, 12 pacientes experimentaron tal evento y 2 abandonaron el tratamiento

* El índice de disnea de Borg es una medida de la disnea percibida, los rangos de escala son entre 0 y 10, este último para indicar una profunda disnea. PC6M: prueba de la caminata de 6 minutos. CF: clase funcional. HAP: hipertensión arterial pulmonar. RVP: resistencia vascular pulmonar.

de EEUU (NIH) donde las tasas de supervivencia eran del 69% al 71%, 57% a 61% y 48% a 51%^{75,76}. Esto ha demostrado una mejor calidad de vida con el tratamiento con bosentán⁷⁷.

El estudio BREATHE-1 (*Bosentan Trial of Endothelin Antagonist Therapy study*) reveló la capacidad de la dosis oral de bosentán en pacientes con HAP para mejorar la PC6M, mejorar el *score* de disnea de Borg y el tiempo hasta el empeoramiento clínico en 16 semanas después de iniciado el tratamiento³⁸. La dosis de tratamiento recomendada es de 125 mg dos veces por día, después del cuidado de la titulación. Bosentán puede aumentar los niveles de transaminasas (4%) en un patrón reversible. A consecuencia de la posibilidad de la elevación de las transaminasas, los pacientes que recibieron bosentán requieren

un seguimiento mensual de la función hepática en forma continua. Se recomienda que si los niveles de transaminasas son mayores a 3 veces el límite superior de lo normal, la dosis diaria deba disminuirse o suspenderse hasta llevar los niveles de transaminasas a la normalidad.

Bosentán también se ha estudiado en diferentes variedades de grupos de pacientes con HAP, utilizando diversas metodologías, y ha demostrado mejoras funcionales y hemodinámicas en niños (BREATHE-3)^{78,79}, en pacientes portadores de VIH (BREATHE-4)^{80,81}, en pacientes con síndrome de Eisenmenger (BREATHE-5)⁸², y en pacientes con enfermedad del tejido conectivo⁸³.

Bosentán se comparó con sildenafil en el *Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension study*⁸⁴. Este estudio doble ciego incluyó a

26 pacientes de CF III según la clasificación de la OMS con HAP primaria (n=23) o HAP debido a una enfermedad del tejido conectivo y randomizados a recibir sildenafil (dosis de hasta 50 mg 3 veces al día) o bosentán (dosis de hasta 125 mg dos veces al día). No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con respecto al punto final primario del cambio en la masa del ventrículo derecho u otras medidas de la función cardíaca: PC6M, *score* de disnea de Borg o efectos adversos relacionados con la medicación.

Ambrisentán

Ambrisentán es un antagonista más selectivo de los receptores ET-A. El estudio ARIES I y II (*The Ambrisentan in Pulmonary Artery Hypertension, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Study*) mostró la eficacia del ambrisentán para mejorar la distancia de la PC6M y el tiempo hasta el empeoramiento clínico, y recibió la aprobación de *Food and Drug Administration* (FDA) para utilizarse en pacientes CF II y III (junio de 2007).

Las primeras experiencias con este agente han demostrado mejoras en la PC6M, el *score* de disnea de Borg, la CF de la OMS, la evaluación global de sujetos, la PAP media, y el índice cardíaco después de 12 semanas de tratamiento en 64 pacientes con HAP primaria o HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, a VIH o al uso de anorexígenos⁸⁵. Este estudio evaluó las respuestas a las cuatro diferentes dosis de ambrisentán (1; 2,5; 5 y 10 mg una vez al día) y la mayoría de los resultados no mostraron una clara relación dosis-respuesta. Fueron observadas elevaciones de las transaminasas hepáticas >3 veces el límite superior del rango normal en 2 pacientes, en el grupo de 5 mg/diarios⁸⁵.

Los resultados del estudio ARIES (*Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Efficacy Studies*) constituyen los datos más significativos clínicamente establecidos para este medicamento. Estos estudios (ARIES-1 y ARIES-2) y la extensión a largo plazo de estos estudios (ARIES-E) se resumen en la Tabla 4^{86,87}. Juntos, han demostrado la eficacia de ambrisentán para mejorar la tolerancia al ejercicio en CF II y III de los pacientes sin ningún tipo de problemas de seguridad. Beneficios con resultados variables fueron vistos en varios estudios, aunque éstos no tuvieron el poder para determinar adecuadamente el efecto del fármaco. El ensayo ARIES-3⁸⁸ fue un estudio abierto (sin control de placebo) diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de ambrisentán en una amplia población de pacientes con HP que fuera estudiada en el estudio ARIES-1 y ARIES-2. Los pacientes con HAP (n=224), ya sea primaria (62%) o debido a otras causas (38%), recibieron ambrisentán 5 mg una vez al día durante 24 semanas. La CF basal fue predominantemente CF II (29%) o CF III (65%). El punto final primario en la PC6M mejoró en 20,6 metros (P<0,001), junto con mejoras significativas en la CF y el *score* de disnea de Borg. Seis pacientes (2,7%)

experimentaron elevaciones de aminotransferasa >3 veces el límite superior de lo normal. Los efectos adversos más comúnmente observados fueron congestión nasal, edema periférico y cefaleas⁸⁶.

Seguridad

El efecto adversos más significativo observado con el uso de los antagonistas del receptor de la ET es la elevación de las transaminasas hepáticas, que ha demostrado ser relacionada con la dosis en el estudio BREATHE-1⁷³. Específicamente, bosentán produce una elevación de al menos 3 veces el límite superior de lo normal en aproximadamente el 11% de los pacientes, a veces acompañado por la elevación de la bilirrubina⁸⁹. Por lo tanto, cada producto que ahora tiene una advertencia para las posibles lesiones graves hepáticas, y los niveles séricos de aminotransferasas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento, y por lo menos una vez al mes a partir de entonces. Con un estrecho monitoreo sanguíneo, se registraron después de una prolongada terapia (>12 meses) con bosentán excepcionales casos de cirrosis hepática inexplicable, junto con informes de insuficiencia hepática⁸⁹. En el programa de farmacovigilancia europea de bosentán participaron 4994 pacientes, reportando una incidencia bruta de 7,6% de elevación de las transaminasas hepáticas y una tasa de 3,2%, correspondiente a la suspensión de la droga⁹⁰. Comparado con bosentán, ambrisentán ha demostrado una menor incidencia (2,8%) de elevación de las transaminasas hepáticas (>3 veces el límite superior normal) en estudios clínicos⁹¹. También se ha utilizado con éxito en pacientes que han interrumpido el uso de bosentán, debido a elevaciones de las transaminasas en el hígado⁹¹.

Los antagonistas de los receptores de la ET también han sido repetidamente asociados con defectos de nacimiento en animales como modelos de estudio, y como tal, debe evitarse durante el embarazo (categoría X).

Otros efectos secundarios que se produjeron con mayor frecuencia en estudios controlados contra placebo utilizando bosentán ($\geq 2\%$ de diferencia absoluta) fueron: cefalea (16% vs 13%), rubor (7% vs 2%), edema en la pierna (5% frente a 1%) y anemia (3% vs 1%)⁸⁹. Con ambrisentán: edema periférico (17% vs 11%), congestión nasal (6% vs 2%), sinusitis (3% frente a 0%), rubor (4% vs 1%) y palpitaciones (5% vs 2%), se observaron con al menos un 3% de diferencia absoluta en la incidencia versus placebo en los estudios ARIES-1 y ARIES-2⁹¹.

Interacción medicamentosa

Las concentraciones de bosentán pueden ser significativamente más elevada si el fármaco se administra conjuntamente con ciclosporina A, gliburida, lopinavir/ritonavir, por lo cual esta asociación se encuentra contraindicada⁸⁹. Bosentán es metabolizado por el CYP2C9 y CYP3A4 del citocromo P450 isoenzimas y la inhibición

de estas enzimas pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de bosotán. La administración concomitante de un inhibidor de CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol o amiodarona) y un inhibidor potente de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) o un inhibidor moderado del CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, eritromicina, fluconazol, diltiazem) probablemente conducirá a un gran aumento en las concentraciones plasmáticas de bosotán; por lo tanto, la administración conjunta no es recomendable⁸⁹. Sildenafil también es metabolizada por el CYP3A4, por lo cual las concentraciones de bosotán pueden aumentar hasta en un 50% cuando se utiliza esta combinación terapéutica. Aunque las concentraciones de sildenafil pueden disminuir hasta en un 50% con la terapia concomitante⁹².

Los estudios de interacción con ambrisotán son escasos y por lo tanto, no existen contraindicaciones en cuanto a las interacciones medicamentosas con ambrisotán. Sin embargo, ambrisotán se metaboliza en parte por CYP3A4 y CYP2C19 y como tal co-administración de ambrisotán con medicamentos que también son metabolizados por estas isoenzimas debe ser abordado con precaución⁹¹.

Terapia combinada

Al igual que el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, hay varias ventajas potenciales del uso de tratamiento de combinación. Dado que las terapias de HAP existentes actúan 3 mecanismos diferentes, pero potencialmente complementarias, el uso de terapia de combinación puede proporcionar un beneficio aditivo, abordando simultáneamente múltiples vías de la enfermedad. Más allá de un simple efecto aditivo, ciertas combinaciones también pueden tener una acción sinérgica.

De hecho, diversas combinaciones de fármacos han sido estudiadas en pacientes con HP, pues a menudo debe combinarse un fármaco a otro, ya que el paciente ha demostrado ser resistente al primero, en lugar de iniciarse la terapia doble desde el comienzo. La Tabla 5 resume los resultados de los estudios que investigan los efectos clínicos de la terapia de combinación para el tratamiento de HP primaria⁹³⁻¹⁰².

La otra ventaja potencial de utilizar el tratamiento de combinación es reducir o minimizar los efectos secundarios y la toxicidad mediante el uso de dosis más bajas. Como resultado, hay una tendencia creciente a combinar agentes de diferentes clases para apuntar múltiples vías patológicas en un intento de aumentar la eficacia y optimizar los resultados. Sin embargo, los datos de apoyo para este enfoque son en gran parte anecdóticos y hay varias preguntas vitales que deben ser abordadas. Los estudios clínicos actuales en curso que utilizan tratamientos de combinación en la HAP están diseñados para responder a estas incógnitas.

La mayoría de los estudios son de tamaño insuficiente, no randomizados, o no controlados.

La combinación de bosotán y sildenafil para bloquear el sistema de ET-1 y así aumentar la vía del ON ha despertado un temprano interés en el tratamiento de la HAP. Aparte de la focalización simultáneamente de los 2 mecanismos fisiopatológicos, el potencial para obtener un mayor beneficio, mediante el uso de 2 agentes orales con la posibilidad de evitar terapias endovenosas más complicadas, tiene un gran atractivo. Pequeñas anécdotas de la combinación de 2 fármacos orales comenzaron a surgir mostrando mejoras en la PC6M y en el *score* de disnea de Borg. En un estudio europeo de 9 pacientes con HAP idiopática (HAPI), se añadió sildenafil cuando los beneficios clínicos iniciales de bosotán habían disminuido¹⁰³. Después de 3 meses de la adición de sildenafil, la PC6M se incrementó en 115 metros y el consumo máximo de oxígeno se elevó el 33% en las pruebas de estrés cardiopulmonar, logrando un nivel más alto que durante la monoterapia con bosotán. Además, la terapia de combinación fue bien tolerada. No hubo episodios de síncope o anomalías en las pruebas de función hepática. Este pequeño estudio demostró que el sildenafil puede añadirse con seguridad a bosotán cuando se enfrentan a una disminución de la respuesta clínica. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes con HAP asociada a esclerodermia, la adición de sildenafil a bosotán por deterioro clínico no mejoró la distancia recorrida en 6 minutos ni la CF¹⁰⁴.

Así, surgen varias preguntas claves en el uso de la terapia de combinación. Para responder a ellas, se lanzaron los 3 estudios COMPASS, que son los estudios más grandes y completos que abordan la eficacia y seguridad a corto y largo plazo de la utilización de los 2 agentes orales en pacientes con HAP.

Estudio COMPASS-1

(Effects of Combination of Bosentan and Sildenafil vs Sildenafil Monotherapy on Morbidity and Mortality in Symptomatic Patients with Pulmonary Arterial Hypertension)

El estudio COMPASS-1, efectos de la combinación de bosotán y sildenafil versus sildenafil monoterapia en la morbilidad y mortalidad en pacientes sintomáticos con hipertensión arterial pulmonar, es el primer estudio clínico para investigar los efectos hemodinámicos detallados de la combinación de bosotán y sildenafil, demostrando que la combinación de sildenafil oral aguda con tratamiento crónico con bosotán redujo significativamente RVP¹⁰⁵. Este estudio abierto, prospectivo y multicéntrico evaluó a 45 pacientes con HAP que recibieron bosotán durante al menos 12 semanas. Parámetros hemodinámicos completos se midieron en el control y con la adición de ON inhalado (ONi) y una dosis única de 25 mg de sildenafil. La variable principal fue el porcentaje de reducción de la RVP desde el inicio hasta 60 minutos después de la administración de sildenafil. También se evaluó la comparación de la respuesta hemodinámica aguda al ONi y sildenafil en un análisis *post-hoc*. La RVP disminuyó en un 15,2%

TABLA 5. Informes de combinaciones farmacológicas para el tratamiento de la hipertensión pulmonar

Estudio	Fármaco	Fármaco adicionado	Población de pacientes	Duración	Objetivo final primario	Otros resultados
Hooper y col. ⁹⁵	Iloprost (45%) o beraprost (55%)	Bosentán	n=20; CF III (85%) o CF IV con HAP primaria	3 meses	PC6M: mejora 58 m (p=0,0001) junto con cambios positivos en las pruebas de ejercicio cardiopulmonar	La PAS máxima aumentó de 120 a 139 mm Hg con la terapia dual. El tratamiento de combinación fue bien tolerado
BREATHE-2 ⁹⁶	Epoprostenol	Bosentán (67%) o placebo	n=33; CF III (76%) o CF IV con HAP primaria (82%) o HAP debida a enfermedad del tejido conjuntivo	16 semanas	La RVP disminuyó con la terapia de combinación, pero no fue estadísticamente significativa	No se observaron diferencias estadísticamente significativas (en comparación con placebo) con respecto a otras variables hemodinámicas, PC6M, valoración de disnea-fatiga o CF, ocurrieron 2 muertes y un caso de empeoramiento clínico con la terapia de combinación
Hooper y col. ⁹⁴	Bosentán	Sildenafil	n=9; CF III (78%) o CF IV con HAP primaria refractaria al bosentán	3 meses	PC6M: mejora 115 m (p=0,007) después de adicionar sildenafil al bosentán con cambios positivos en las pruebas de ejercicio cardiopulmonar	La CF mejoró y la terapia fue bien tolerada
STEP1 ¹¹	Bosentán	Iloprost (51%) o placebo	n=67; CF II, CF III (94%) o CF IV (4%) con HAP primaria (55%) o HAP secundaria	12 semanas	PC6M: mejora 26 m (p=0,051) en comparación con el placebo, junto con mejoras en la CF, el tiempo de empeoramiento clínico y parámetros hemodinámicos	Aumento de los efectos secundarios con la terapia de combinación, principalmente observados con iloprost como monoterapia
COMBI ⁹⁸	Bosentán	Iloprost (48%) o nada	n=40; CF III con HAP primaria	12 semanas	Cambios en la PC6M similares entre la terapia de combinación y la monoterapia	No se observaron diferencias entre los grupos en la CF, en el empeoramiento clínico, en la calidad de vida y en el consumo máximo de oxígeno
Mathai y col. ⁹⁹	Bosentán	Sildenafil	n=25; CF I/II o CF III/IV (80%) refractaria al bosentán con HAP primaria (52%) o HAP debida a esclerodermia	3 meses	PC6M: mejora 46 m (p=0,05) con terapia de combinación en pacientes con HAP primaria, pero no en aquellos con HAP asociada a esclerodermia. La CF también mejora más en el grupo con HAP primaria	Las transaminasas hepáticas aumentaron en 2 pacientes después del inicio de sildenafil
Savale L y col. ¹⁰⁰	Bosentán	Sildenafil	n=28; CF II o CF III (86%) con HAP primaria refractaria al bosentán	3 meses	PC6M: mejora 22 m (p=0,05) con terapia de combinación; aumentando el índice cardíaco y disminuyendo la RVP	La PAP media no cambió cuando sildenafil fue adicionado a bosentán

PC6M: prueba de la caminata de 6 minutos. CF: clase funcional. HAP: hipertensión arterial pulmonar. RVP: resistencia vascular pulmonar. PAS: presión arterial sistólica. PAP: presión arterial pulmonar.

(-20,8; -9,6; p<0,0001) y la resistencia periférica total un 13,3% (-17,0; -9,6; p<0,0001). Estos cambios se basan en una reducción de la PAP media del 9,1% (-12,2; -6,0; p<0,0001) y un aumento en el gasto cardíaco del 5,8% (2,1, 9,4, P <0,0026). La magnitud del efecto sobre la RVP y la PAP media fue similar a la observada con ONi. No hubo eventos adversos graves. Por lo tanto, la admi-

nistración oral aguda de sildenafil a pacientes con HAP tratados con bosentán produjo reducciones significativas en la RVP y la resistencia periférica total, sugiriendo que la interacción farmacocinética entre estos dos agentes puede no tener relevancia para los efectos farmacodinámicos agudos de sildenafil cuando se utiliza en combinación con bosentán.

Estudio COMPASS-2

(Effects of Combination of Bosentan and Sildenafil vs Sildenafil Monotherapy on Morbidity and Mortality in Symptomatic Patients with Pulmonary Arterial Hypertension)

El estudio COMPASS-2 es el único estudio en la HAP diseñado para evaluar la morbilidad y la mortalidad. La distancia recorrida en 6 minutos (PC6M) es el marcador que ha sido utilizado a la fecha para la mayoría de los estudios clínicos sobre HAP. A pesar de que la PC6M no es invasiva, fácil de realizar, de bajo costo, y bien tolerado en la mayoría de los pacientes, hay varias desventajas, incluyendo un efecto de aprendizaje después de repetidas pruebas, las condiciones comórbidas que afectan al rendimiento de pruebas, y otras actividades diarias que pueden influir los resultados¹⁰⁸. El estudio COMPASS-2 está diseñado para evaluar, por primera vez en un estudio randomizado y controlado la hipótesis de que la combinación terapéutica de 2 agentes, un antagonista del receptor de la ET y un inhibidor de la 5-PDE, lograrán un mejor resultado clínico que uno solo en pacientes con HAP¹⁰⁹. Es un estudio multicéntrico en fase IV, doble ciego, randomizado, controlado contra placebo, orientado a eventos que reclutó 180 pacientes. Los 2 objetivos primarios son demostrar que la combinación de bosentán y sildenafil prolonga el tiempo hasta el primer evento de morbilidad/mortalidad en comparación con la monoterapia con sildenafil, y que la combinación de bosentán y sildenafil aumenta la distancia recorrida en 6 minutos. Este estudio está actualmente reclutando pacientes.

Estudio COMPASS-3

(Safety and Efficacy of Bosentan in Combination with Sildenafil in PAH Patients Who Experience Inadequate Clinical Response to Monotherapy)

El estudio COMPASS-3 es un estudio multicéntrico en fase IV, abierto, no comparativo, para determinar el porcentaje de pacientes que pueden lograr un objetivo de distancia recorrida en 6 minutos (PC6M) de 380 metros, usando un tratamiento de base con bosentán y combinarlo en forma escalonada con sildenafil¹⁰⁶. Los objetivos secundarios son evaluar la correlación entre los cambios derivados de los parámetros en la resonancia magnética cardíaca (RMC) y los cambios en las evaluaciones habituales de los pacientes (PC6M, ecocardiograma y biomarcadores). Un centenar de pacientes inició monoterapia con bosentán y añadieron sildenafil en la semana 16, si no alcanzaban el objetivo de PC6M. Este es el primer estudio multicéntrico para evaluar la utilidad de la combinación de tratamiento orientado a objetivos, y proporcionará la mayor base de datos en el uso de la RMC para monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes con HAP. Los resultados de este estudio demuestran que la terapia con bosentán potenciada con la adición de sildenafil es segura y eficaz¹⁰⁷.

Estudio BREATHE-2

(Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy for PAH)

El estudio BREATHE-2, estudio randomizado de bosentán: terapia de antagonistas de los receptores de la endotelina para la HAP, fue el primer estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo de terapia combinada para el tratamiento de la HAP y sigue siendo el único estudio hasta la fecha para poner a prueba realmente un enfoque combinado¹¹⁰. El BREATHE-2 incluyó 33 pacientes con HAP que fueron designados a recibir tratamiento con epoprostenol IV y se randomizaron en una proporción 2:1 a bosentán o placebo en combinación con epoprostenol. La principal limitación del estudio fue que no tuvo la potencia suficiente para mostrar diferencias terapéuticas significativas. Aunque se observó una tendencia hacia una mejora en los pacientes que recibían terapia de combinación, no se encontró ninguna diferencia significativa entre los 2 grupos en los parámetros hemodinámicos o clínicos. En ambos grupos, la mayoría de los eventos adversos fueron característicos de la infusión de epoprostenol aunque interesantemente, la combinación bosentan-epoprostenol mostró cierta capacidad para disminuir la tasa de efectos adversos de los prostanoideos y la disfunción hepática fue menos frecuente en el grupo de la combinación. Sin embargo, los edemas de miembros inferiores y la diarrea fueron los efectos adversos más frecuentes en el grupo de la combinación.

Estudio STEP

(Iloprost Inhalation Solution Safety and Pilot Efficacy Trial in Combination with Bosentan for Evaluation in Pulmonary Arterial Hypertension)

Un reciente estudio randomizado evaluó la eficacia de la adición de iloprost inhalado a bosentán en monoterapia, el estudio STEP¹¹¹. Este fue un estudio doble ciego, placebo-controlado de 65 pacientes con CF III-IV de la OMS que recibían bosentán durante al menos 16 semanas y tenían una PC6M de 100 a 425 metros de control, asignados a iloprost inhalado o placebo, más bosentán. Este estudio demostró que la combinación de iloprost inhalado 6 veces al día, además de bosentán durante un máximo de 12 semanas fue bien tolerado y proporciona beneficios clínicos adicionales, aumenta la distancia de la PC6M por 26 metros en comparación con la combinación de bosentán más placebo ($p=0,51$). La combinación fue bien tolerada sin aumentos clínicamente relevantes en las anomalías de laboratorio. Los resultados del estudio STEP demostraron un retraso en el tiempo de aparición del empeoramiento clínico en comparación con los pacientes que inicialmente estaban en tratamiento con placebo¹¹².

Estudio TRIUMPH-1

(Treprostinil Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension)

El estudio TRIUMPH-1 (inhalación de treprostinil utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial

pulmonar) es un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de treprostinil inhalado 4 veces al día en combinación con una terapia oral de base¹¹³. El punto final primario fue el efecto en distancia recorrida en 6 minutos (PC6M) en los niveles pico del fármaco (10-60 minutos postinhalación) en la semana 12. Doscientos treinta y cinco pacientes fueron incluidos con el 70% de los pacientes tratados con bosentán y el 30% con sildenafil. Los resultados evidencian una mejora en la PC6M.

Conclusiones y recomendaciones

Los últimos avances terapéuticos en la última década se han ampliado considerablemente el arsenal de tratamiento para la HAP. Los tratamientos disponibles se dirigen a bloquear las diferentes vías fisiopatológicas involucradas en la HAP y explican las razones para el uso de la terapia de combinación. Un reciente meta-análisis de 21 estudios controlados aleatorios con 3140 pacientes con HAP publicados entre el período de enero de 1990 hasta octubre de 2008 encontró una reducción del 43% en la mortalidad y una reducción del 61% en la hospitalización en los pacientes tratados con HAP terapias específicas, en comparación con el placebo^{114,115}. Con respecto a los diversos tratamientos, no hubo heterogeneidad entre los grupos de los beneficios. Un algoritmo HAP basada en la evidencia del tratamiento se proporciona en la Figura 1. La elección del tratamiento depende de varios factores como la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, efectos secundarios, preferencias del paciente, el costo, la disponibilidad y experiencia del médico. Es importante señalar que el tratamiento adecuado del paciente con HAP debe comenzar con la derivación a un centro de HAP para la realización de un tratamiento especializado. Pacientes con CF I de HAP deben someterse a pruebas de reactividad vascular aguda, y si tienen una respuesta positiva, debe iniciarse el tratamiento. Los pacientes en CF II o III deben tener un tratamiento ya instaurado⁸⁸. El objetivo de la terapia en el tratamiento de la HAP es disminuir los síntomas, mejorar la capacidad funcional, evitar la progresión de la enfermedad, y se espera disminuir la hospitalización y mortalidad. Estas metas pueden ser evaluadas a través de una variedad de medidas, como la clasificación funcional de la OMS, la distancia en la PC6M, la prueba cardiopulmonar, y la evaluación hemodinámica mediante cateterismo cardíaco derecho o ecocardiografía.

Aunque se han logrado avances en el diagnóstico y tratamiento de la HAP, la cura sigue siendo elusiva. Los tratamientos disponibles proporcionan al paciente y al médico varias opciones para disminuir la progresión de esta enfermedad. Aún falta mucha investigación para determinar los regímenes óptimos de tratamientos; sin embargo, nuevos estudios clínicos en curso deberían ayudar a definir mejor el tratamiento de la HAP.

Referencias bibliográficas

1. D'Alonzo GG, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a natural prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-1030.
3. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-109.
4. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J* 2007;30:1103-1110.
5. Lauga A, D'Ortencio A. Monitoreo de las presiones de la arteria pulmonar: catéter de Swan-Ganz. Parte I. *Insuf Card* 2007; 2(1):5-11.
6. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352: 719-725.
7. Bortman G. Presentación clínica y clasificación actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):27-32.
8. Melero MJ. Estado actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):23-26.
9. Thierer J. Importancia del diagnóstico precoz en la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2009;4(2):52-58.
10. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:40S-47S.
11. Baim DS, ed. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. 7th ed. Philadelphia, Penn: Lippincott/Williams &Wilkins; 2005.
12. Rich S, McLaughlin V. Pulmonary Hypertension. En: Braunwalds Heart Disease. Zioes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E, eds. Elsevier Saunders 2005, 7ed. Pág: 1807-1842.
13. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;114:1417-1431.
14. Ruiz Cano MJ, Tello MR, Delgado JF. Aproximación diagnóstica al paciente con hipertensión arterial pulmonar. En: *Tratado de hipertensión arterial pulmonar*. Sueiro B, Gaudio JJ, eds. Ars Médica Barcelona 2009: 71-96.
15. Masuyama T, Kodama K, Kitakabe A, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation* 1986;74:484-492.
16. Bichara VM, Tazar J, Ventura HO. El ecocardiograma como herramienta para el diagnóstico y la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca. *Insuf Card* 2010; 5(2):51-58.
17. Tazar J, Haurigot MP, Caram R, Haurigot GE. Función sistólica del ventrículo derecho en pacientes con hipertensión pulmonar: análisis con strain y strain rate. *Insuf Card* 2012;7(3): 109-116.
18. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Golberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patient with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1985;6(2): 359-365.
19. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.
20. Hoepfer MM, Barbera JA, Channick RN et al. Diagnosis, Assessment, and treatment of nonpulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S85-96.
21. Naval N. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2011;6 (1):30-38.
22. Naval N. Epidemiología de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2010;5(4):192-196.

23. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336: 111-117.
24. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-587.
25. Simonneau G, Galie N, Rubin L, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(suppl):S5-S12.
26. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223.
27. Rich S. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary From the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension. Evian, France: World Health Organization; 1998.
28. Barimboim E. Hipertensión pulmonar en las enfermedades del tejido conectivo: nuevas perspectivas ante un problema de difícil resolución. *Insuf Card* 2009;4 (3):101-106.
29. Sánchez Román J et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar en pacientes con esclerodermia. *Insuf Card* 2012; 7 (1):16-28.
30. Peacock AJ. Treatment of pulmonary hypertension. *BMJ* 2003;326:835- 836.
31. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:14S-34S.
32. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131:1917-1928.
33. Bichara VM, Ventura HO, Perrone SV. Hipertensión pulmonar: La mirada del especialista. *Insuf Card* 2011;6:65-79.
34. Mazzei JA, Cáneva JO, Perrone SV, Melero MJ, Scali JJ, Bortman G. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Medicina (B. Aires)* 2011;71 Suppl 1:1-48
35. Caroli C, Yaman B, Embón M, Cohen Arazi H, Perrone SV. Resonancia magnética nuclear en la evaluación de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2009;4 (2):82-84.
36. Perrone SV. Estrategia terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):33-43.
37. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-1619.
38. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655-1665.
39. Badesch DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55-S66.
40. Mazzei JA. Mecanismos fisiopatológicos involucrados y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):3-10.
41. Wigley FM, Lima JA, Mayes M, et al. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum* 2005;52:2125-2132.
42. Koh ET, Lee P, Gladman DD, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996;35:989-993.
43. Vongpatanasin W, Brickner M, Hillis LD, et al. The Eisenmenger Syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1998;128:745-755.
44. Cappola TP, Felker GM, Kao WH, et al. Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:1663-1668.
45. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000;46:1- 4.
46. Newman JH, Fanburg BL, Archer SL, et al. Pulmonary arterial hypertension: future directions: reports of a National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Disease Workshop. *Circulation* 2004;109:2947-2952.
47. Lepetit H, Eddahibi S, Fadel E, et al. Smooth muscle cell matrix metalloproteinases in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:834-842.
48. Beghini A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999;353:133-138.
49. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients of pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-1739.
50. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, et al. Increase plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;114:464-469.
51. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-1932.
52. Cristman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;237:70-75.
53. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;333:214-221.
54. Cella G, Bellotto F, Toma F, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1226-1230.
55. Lincoln TM. Cyclic GMP and phosphodiesterase 5 inhibitor therapies: what's on the horizon? *Mol Pharmacol* 2004;66:11-13.
56. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001;108:1141-1150.
57. Guignabert C, Izikki M, Ieng L, et al. Transgenic mice overexpressing the 5-Hydroxytryptamine transporter gene in smooth muscle develop pulmonary hypertension. *Circ Res* 2006;98:1323-1330.
58. Petkov V, Mosgeoller W, Ziesche R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003;111:1339-1346.
59. Eddahibi S, Morrell N, d'Ortho M-P, et al. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002;20:1559 -1572.
60. Rich S. Primary pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 1988;31:205-238.
61. Davie N, Haleen SJ, Upton PD, et al. ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:398-405.
62. Nishida M, Eshiro K, Okada Y, et al. Roles of endothelin ETA and ETB receptors in the pathogenesis of monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44:187-191.
63. Sauvageau S, Thorin E, Caron A, et al. Endothelin-1-induced pulmonary vasoreactivity is regulated by ET_A and ET_B receptor interactions. *J Vasc Res* 2007;44:375-381.
64. Sauvageau S, Thorin E, Caron A, et al. Evaluation of endothelin-1-induced pulmonary vasoconstriction following myocardial infarction. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006;231:840-846.
65. MacLean MR, Docherty CC, McCulloch KM, et al. Effect of novel mixed ET_A/ET_B antagonists on responses to ET-1 in human small muscular pulmonary arteries. *Pulm Pharmacol Ther* 1998;11:147-149.

66. Jasmin JF, Lucas M, Cernacek P, et al. Effectiveness of a nonselective ET(A/B) and a selective ET(A) antagonist in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103:314-318.
67. Dupuis J, Hoeper MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;31:407-415.
68. Rosenblum WD. Pulmonary Arterial Hypertension. Pathobiology, Diagnosis, Treatment, and Emerging Therapies. *Cardiology in Review* 2010;18: 58-63.
69. Williamson DJ, Wallman LL, Jones R, et al. Hemodynamic effects of bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:411-418.
70. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-1123.
71. Grignola JC, Gómez Sánchez MA. Bosentan: rol en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):11-22.
72. Kaplinsky EJ. Utilidad del bosentan en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: Estudio BENEFIT. *Insuf Card* 2008;3(2):63-64.
73. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:846-903.
74. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper MM, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-2100.
75. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244-249.
76. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27:589-595.
77. Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J, et al. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:181-187.
78. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372-382.
79. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:697-704.
80. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1212-1217.
81. Degano B, Yaïci A, Le Pavec J, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:92-98.
82. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48-54.
83. Denton CP, Humbert M, Rubin L, et al. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1336-1340.
84. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1292-1297.
85. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529-535.
86. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, 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;117:3010-3019.
87. Oudiz RJ, Galiè N, Olschewski H, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1971-1981.
88. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A3357.
89. Tracleer prescribing information. South San Francisco, CA: Actelion Pharmaceuticals; 2009.
90. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:338-344.
91. McGoan MD, Frost AE, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009;135:122-129.
92. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, et al. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:107-112.
93. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158-164.
94. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:1007-1010.
95. Hoeper MM, Taha N, Bekjarova A, et al. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Resp J* 2003;22:330-334.
96. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-359.
97. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257-1263.
98. Hoeper MM, Leuchte H, Wilkens H, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J* 2006;28:691-694.
99. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:469-475.
100. Savale L, Sitbon O, Le Pavec J, et al. Addition of sildenafil to first line bosentan therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(suppl):A3368.
101. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008;149:521-530.
102. Bendayan D, Shitrit D, Kramer MR. Combination therapy with prostacyclin and tadalafil for severe pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Respirology* 2008;13:916-918.
103. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:1007-1010. Abstract
104. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension.

- Eur Respir J 2007;29:469-475.
105. Gruenig, Michelakis, Vachieri, et al. COMPASS-1. *Eur Heart J* 2007;28(Abstr Suppl):140.
 106. Torres F, Gupta H, Murali S, et al. Goal-directed combination therapy in pulmonary arterial hypertension (PAH): Study design of COMPASS-3. *Chest* 2007;132:633S.
 107. Benza RL, Gupta H, Soto FJ, Park MH, Torres F, Frey N, Murali S. Safety and Efficacy of Bosentan in Combination With Sildenafil in PAH Patients Who Experience Inadequate Clinical Response to Monotherapy: The COMPASS-3 Study. *Chest* 2010;138(4_MeetingAbstracts):840A.
 108. Kawut SM, Palevsky HI. Surrogate end points for pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2004;148:559-565. Abstract
 109. Effects of the combination of bosentan and sildenafil versus sildenafil monotherapy on pulmonary arterial hypertension (PAH) (COMPASS 2). Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00303459>.
 110. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-359. Abstract
 111. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257-1263. Abstract
 112. Frost AE, the Step Investigators. Step-open label extension: Long-term benefits of inhaled iloprost (ILO) addition to bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Resp Crit Care Med* 2007;175:A1001.
 113. McLaughlin V, Rubin L, Benza R, et al. TRIUMPH 1: Efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Rev Resp Crit Care Med* 2008;177:A965.
 114. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:858-863.
 115. Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394-403.
 116. Sitbon O, Morrell NW. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 126, 321-327.
 117. Humbert M, Souza R, Galie N, McLaughlin V, Simonneau G, Rubin L. Pulmonary arterial hypertension: bridging the present to the future. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 126, 267-270.