

# Manejo médico y tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar

Tomás Pulido Zamudio,<sup>1</sup> Erick Domínguez Cano,<sup>1</sup> Karina del Valle Zamora<sup>1</sup>

**RESUMEN.** El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) ha evolucionado en los últimos años gracias al mejor conocimiento en su fisiopatología. En general, el manejo de la HAP se puede dividir en medidas generales que incluyen cambios en el estilo de vida; tratamiento convencional que deberá ser siempre individualizado y dentro del cual se encuentran la digoxina, los diuréticos y la oxigenoterapia; y, finalmente, tratamiento específico como calcioantagonistas en aquellos pacientes respondedores durante el reto vasodilatador agudo, prostanoides, antagonistas de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Algunos de estos fármacos han demostrado mejoría en la supervivencia de los pacientes, sin embargo la mortalidad sigue siendo elevada. Por este motivo, actualmente se están realizando estudios que incluyen la combinación de diferentes medicamentos.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial pulmonar, prostanoides, antagonistas de endotelina, bloqueadores de fosfodiesterasa-5.

**ABSTRACT.** The treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) has evolved in recent years due to the improvement in the knowledge of its pathophysiology. In general terms, PAH treatment can be divided in: general measures (that includes changes in lifestyle); conventional therapy needs to be individualized and includes digoxin, diuretics and oxygen; and specific treatment with drugs like calcium channel blockers (in responder patients), prostanoids, endothelin antagonists and phosphodiesterase-5 inhibitors. Some of these drugs have shown an improvement in survival, however, mortality is still high. One of the new lines of treatment includes combination therapy.

**Key words:** Pulmonary arterial hypertension, prostanoids, endothelin antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors.

## INTRODUCCIÓN

Hasta hace unos años se pensaba que el principal mecanismo en la génesis de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) era la vasoconstricción, por tal motivo para su tratamiento se probaron gran cantidad de fármacos con acción vasodilatadora.<sup>1,2</sup> Sin embargo, con el mejor conocimiento de la fisiopatología y al encontrar que la disfunción endotelial juega un papel importante en la proliferación e hipertrofia celular que da como resultado, al menos en parte, las lesiones histopatológicas características de esta enfermedad, es que se han desarrollado nuevos fármacos para el tratamiento de la HAP.<sup>1-3</sup> El manejo de la

HAP deberá ser siempre individualizado y puede dividirse en medidas generales, tratamiento convencional y tratamiento específico.

## MEDIDAS GENERALES

Las medidas generales incluyen estrategias dedicadas a disminuir el impacto deletéreo de algunas situaciones y agentes externos en los pacientes con hipertensión pulmonar.<sup>4</sup>

*El ejercicio o actividad física* en los pacientes puede generar aumentos importantes de la presión pulmonar, por lo que cualquier tipo de actividad debe limitarse por la aparición de síntomas. Recientemente se ha publicado el primer estudio controlado y aleatorizado que evaluó los efectos de un programa de entrenamiento físico y respiratorio en 30 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP e hipertensión pulmonar debida a tromboembolia crónica) encontrando mejoría en calidad de vida, clase funcional, prueba de caminata de 6 minutos (PC6M) y parámetros ventilatorios independientemente del tratamiento farmacológico.<sup>5</sup> Son necesarios más estudios de este tipo para poder valorar de forma ade-

<sup>1</sup> Departamento de Cardioneumología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

### Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Tomás Pulido Zamudio. Departamento de Cardiopulmonar. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano Núm. 1 – 4 piso. Colonia Sección XVI, Tlalpan. México D. F. 14080 México. Tel. 55732911 ext. 1355. Correo electrónico: [pultom@cardiologia.org.mx](mailto:pultom@cardiologia.org.mx)

cuada el efecto de un programa de rehabilitación física en este tipo de pacientes.

La hipoxia puede agravar la vasoconstricción en los pacientes con HAP, por lo que es conveniente evitar grados leves de hipoxia hipobárica que comienzan en altitudes superiores a 2,800 m. *Los vuelos comerciales* tienen cabinas presurizadas a una altitud equivalente a 2,400 m., por lo que debe considerarse el uso de oxígeno suplementario si los pacientes van a realizar un viaje largo.<sup>6</sup>

Los pacientes con HAP tienen tendencia a desarrollar neumonía, que es la causa de muerte en el 7% de los casos en pacientes con patología pulmonar. *Las infecciones pulmonares* se toleran mal y es necesario que sean diagnosticadas y tratadas de forma precoz. Se recomienda una estrategia de vacunación para la influenza y el neumococo.<sup>6</sup>

La mayoría de los medicamentos habitualmente empleados para tratar enfermedades comunes son seguros en los pacientes con HAP. Sin embargo, deben evitarse los fármacos alfa-adrenérgicos contenidos en algunos aerosoles nasales. Los *anti-inflamatorios no esteroideos* deben emplearse con moderación, dado el riesgo de precipitar insuficiencia cardíaca, probablemente en relación con la vasoconstricción renal y la inhibición de las prostaglandinas.<sup>6</sup>

*La gestación* produce cambios hormonales y hemodinámicos que suelen ser muy mal tolerados por las pacientes con HAP, con una elevada mortalidad materna (30-50%), especialmente en el posparto inmediato.<sup>6,7</sup> Aunque se han comunicado casos de embarazos satisfactorios en pacientes con HAP idiopática (HAPI), se recomienda la utilización de un método anticonceptivo eficaz en las pacientes en edad fértil.<sup>6,8</sup> No hay consenso sobre el método anticonceptivo más adecuado, se cuestiona la seguridad de los anticonceptivos hormonales por su posible efecto protrombótico, siendo los métodos de elección la esterilización quirúrgica, los métodos de barrera y los anticonceptivos libres de estrógenos.<sup>1,2,6</sup>

## TRATAMIENTO CONVENCIONAL

**Oxígeno.** El uso crónico de oxígeno deberá indicarse en aquellos pacientes que presentan hipoxemia en condiciones de reposo o que se desaturan durante el ejercicio, la meta es mantener saturación de oxígeno  $\geq 90\%$ . Es importante señalar que la mayoría de los pacientes con HAPI no presentan hipoxemia excepto en etapas muy avanzadas de la enfermedad (producida por bajo gasto cardíaco) o cuando, por los niveles elevados de presión pulmonar se ha abierto un foramen oval. En pacientes con HAP e hipoxemia grave siempre deberán descartarse otras causas de hipertensión pulmonar como cardiopatías congénitas, afecciones del parénquima pulmonar, tromboembolia, etc.<sup>1,2,6,9</sup>

**Diuréticos.** Los pacientes que presentan datos de congestión venosa sistémica pueden mejorar tras la administración de diuréticos. Estos fármacos deben usarse con precaución, a dosis bajas y lentamente progresivas, ya que incluso reducciones moderadas de la presión de llenado del ventrículo derecho (VD) pueden inducir hipotensión y disminución del retorno venoso, lo cual se puede potencializar con el uso de fármacos vasodilatadores.<sup>6,9-11</sup>

**Digital.** El uso crónico de la digital en la HAP es controversial, existen algunos reportes donde su utilización ha demostrado una disminución del tono simpático, que en estos pacientes se encuentra incrementado.<sup>12</sup> Dado sus potenciales efectos tóxicos, en la actualidad lo más recomendable sería utilizarla en casos con insuficiencia ventricular derecha clínicamente evidente (VD hipoquinético por ecocardiografía, aumento de la presión telediastólica del ventrículo derecho por cateterismo, etc.) y en aquellos pacientes que presenten arritmias supraventriculares.<sup>6,9-11</sup>

**Anticoagulantes orales.** Estudios patológicos en biopsias de pacientes con HAP han demostrado trombosis *in situ* de pequeños vasos arteriales pulmonares.<sup>3</sup> Por este motivo desde hace algunos años es rutina el uso anticoagulantes orales en pacientes con HAPI.<sup>9-11</sup> Existen al menos dos estudios observacionales que mostraron una discreta mejoría en sobrevida en aquellos pacientes que eran tratados con anticoagulantes comparados con manejo convencional.<sup>13,14</sup> Se recomienda mantener un INR entre 1.5 y 2.5.<sup>10,11</sup> La utilización de anticoagulantes orales en otros tipos de HAP es controversial.

## TRATAMIENTO ESPECÍFICO

### *Calcioantagonistas*

Los calcioantagonistas siguen siendo parte fundamental del armamentario médico para el manejo de la HAPI pero sus indicaciones son muy precisas. Deberán utilizarse en pacientes que responden al reto vasodilatador agudo con fármacos como adenosina, óxido nítrico o epoprostenol.<sup>11,14,15</sup> Se considera una respuesta positiva cuando después de la administración del medicamento la presión pulmonar media disminuye  $\geq 10$  mmHg para alcanzar un valor absoluto  $\leq 40$  mmHg con un aumento o sin cambio en el gasto cardíaco.<sup>9</sup> Con estos criterios sólo 10% a 15% de los pacientes se considera respondedor, sin embargo aquellos que lo hacen tienen una excelente sobrevida.<sup>16</sup> Los calcioantagonistas más utilizados son el diltiazem y el nifedipino.

No se recomienda el reto vasodilatador agudo ni el tratamiento a largo plazo con calcioantagonistas en pacientes con HAP asociada a enfermedades de la

colágena, cardiopatías congénitas o debida a otras etiologías.<sup>16</sup>

### *Prostanoides*

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar presentan disminución en los niveles circulantes de prostaciclina y niveles elevados de tromboxano, su antagonista fisiológico.<sup>17</sup> La prostaciclina, descubierta en 1976, es una sustancia vasodilatadora y antiagregante, metabolito del ácido araquidónico, que se produce en el endotelio.<sup>18</sup> Los derivados sintéticos de la prostaciclina son: Epoprostenol, treprostinil, iloprost y beraprost.

**Epoprostenol.** El poprostenol (Flolan®, Glaxo-Smith-Kline) es un fármaco inestable a temperatura ambiente, que requiere ser preparado previo a la infusión intravenosa mediante la disolución con una sustancia tampón alcalina. Los efectos hemodinámicos empiezan a los pocos minutos de comenzar la infusión y son dosis dependientes.<sup>19</sup> La vida media del fármaco en plasma es muy corta (de unos 3 minutos) y la duración de los efectos, una vez suspendida la infusión, es menor de 30 minutos. Se metaboliza rápidamente debido a la hidrólisis del fármaco por el pH neutro del plasma. Esa vida media tan corta explica la necesidad de administración por bombas de infusión continua por vía central.<sup>19</sup>

La eficacia de la administración continua del poprostenol ha sido probada en diversos estudios clínicos controlados en la HAP y en la hipertensión pulmonar asociada a esclerodermia.<sup>20-22</sup> Barst et al.<sup>21</sup> en 1996 comunicaron el efecto benéfico del poprostenol en un estudio doble ciego, controlado con placebo que incluyó 81 pacientes con HAP, después de 12 semanas, los pacientes que recibieron medicamento presentaron mejoría en clase funcional, capacidad de esfuerzo, parámetros hemodinámicos y en sobrevida (100% comparada con 80% de los pacientes que recibieron placebo). El poprostenol fue aprobado para el tratamiento de la HAP en Estados Unidos y varios países europeos a partir de 1996. Una vez publicado el estudio descrito, por motivos éticos, no se ha llevado a cabo ningún otro estudio a largo plazo, aleatorizado, controlado con placebo.

El análisis de estudios de cohortes ha permitido demostrar claramente que el poprostenol en infusión intravenosa continua ejerce un efecto benéfico a largo plazo en pacientes con HAPI grave, al ser comparado con grupos de control históricos. Recientemente, las 2 series más largas con seguimiento a largo plazo en pacientes que recibieron poprostenol como terapia inicial publicadas por Sitbon et al.<sup>23</sup> y McLaughlin et al.<sup>24</sup> describieron un efecto sostenido en la clase funcional, los parámetros hemodinámicos y la sobrevida en seguimiento hasta de 5 años.

Existen estudios no controlados que han mostrado un beneficio del poprostenol en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas,<sup>25</sup> infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>26</sup> y asociada a hipertensión portal.<sup>27</sup>

Los efectos secundarios que se han descrito con el uso de poprostenol son, en su mayoría, relacionados al tipo de medicamento (prostaglandina) y a la vía de administración: dolor mandibular, enrojecimiento, cefalea, infección en el sitio del catéter o sepsis. También se ha descrito un estado hiperdinámico con aparición de insuficiencia cardíaca con el uso de dosis elevadas.<sup>19</sup> El poprostenol está aprobado para tratamiento de pacientes con HAP en clase funcional III y IV.

**Treprostinil.** El treprostinil (Remodulin®, United Therapeutics) es un análogo estable de la prostaciclina, de larga acción, que presenta un efecto vasodilatador y antiagregante similar al poprostenol.<sup>28</sup> Se absorbe rápidamente tras la infusión subcutánea, con una biodisponibilidad del 100% y alcanza niveles plasmáticos estables en aproximadamente 10 horas. También se puede administrar por vía intravenosa, con un efecto similar al del poprostenol. El metabolismo es hepático sin inhibir al citocromo P450, y su excreción es urinaria. El treprostinil es estable a temperatura ambiente, de forma que alcanza una vida media de 2 a 4 horas, lo que permite la infusión subcutánea.<sup>28</sup>

El primer estudio aleatorizado, controlado con placebo se llevó a cabo con 26 pacientes durante 8 semanas,<sup>28</sup> donde se mostró mejoría en la PC6M y una disminución no significativa en la resistencia vascular pulmonar. Entre 1998 y 1999 se llevó a cabo el ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia del treprostinil subcutáneo en 470 pacientes con HAPI, asociada a enfermedades del tejido conectivo y cardiopatías congénitas con *cortocircuito* sistémico-pulmonar, en clase funcional II a IV durante 12 semanas. Los pacientes tratados presentaron una mejoría de la clase funcional, de la capacidad de ejercicio y de los parámetros hemodinámicos. Aunque el efecto en la PC6M al compararse con placebo fue de únicamente 16 m en el grupo total, un análisis *post-hoc* en pacientes con HAPI clase III y IV mostró una diferencia de 32.8 metros.<sup>29</sup>

Datos obtenidos de forma retrospectiva, recientemente publicados, de un subgrupo de 112 pacientes del estudio multicéntrico antes descrito, muestran una respuesta favorable y sostenida en seguimiento a largo plazo en la capacidad funcional, tolerancia al ejercicio y parámetros hemodinámicos, con una sobrevida a los 12 y 24 meses del 89 y 72% respectivamente.<sup>30,31</sup>

El efecto secundario más importante del treprostinil es el dolor en el sitio de la punción que además se acompaña de aumento local de la temperatura y enrojecimiento.

to.<sup>29</sup> Por esta razón se están estudiando actualmente otras vías de administración como la intravenosa, la inhalada y la oral.<sup>32,33</sup>

El treprostinil ha sido aprobado para su uso inhalado en pacientes en clase funcional II, III y IV en los Estados Unidos y en clase funcional III y IV en Europa; y para su uso intravenoso en los Estados Unidos solamente.

**Iloprost.** El iloprost (Ventavis®, Schering) es un análogo de la prostaciclina que se administra por vía inhalada o intravenosa, estable a temperatura ambiente. Tiene vida media corta por lo que tiene que aplicarse de 6 a 9 veces al día con nebulizadores especiales ya que se necesitan partículas de alrededor de 3 µg para poder obtener una concentración adecuada.<sup>34</sup>

Estudios controlados en pacientes con HAP e hipertensión pulmonar asociada a otras patologías, mostraron una mejoría significativa en clase funcional, calidad de vida y hemodinámica.<sup>35,36</sup> El estudio AIR (Aerosolized Iloprost Randomized Study)<sup>37</sup> diseñado como estudio pivote para evaluar la eficacia y seguridad del iloprost en países europeos incluyó 203 pacientes aleatorizados en dos grupos (medicamento o placebo). Los pacientes que recibieron iloprost presentaron una mejoría significativa en la PC6M (efecto del medicamento de 36.4 m) y en calidad de vida a 12 semanas.

Los efectos secundarios del iloprost son aquellos comunes a los de las prostaglandinas sistémicas (dolor, mandibular, enrojecimiento, cefalea, etc.). Además, puede existir hipotensión sistémica ligera.

El iloprost ha sido aprobado para su utilización inhalada en pacientes con HAP clase III y IV.

**Beraprost.** El Beraprost es un análogo sintético de la prostaciclina que se administra por vía oral. Sus efectos son similares a los de todas las prostacilinas sintéticas y su vida media es de 3 a 3.5 horas aproximadamente.<sup>38</sup> Al menos dos estudios multicéntricos, controlados, aleatorizados con placebo se han llevado a cabo con resultados contradictorios. El estudio europeo<sup>39</sup> evaluó la eficacia y seguridad del beraprost en 130 pacientes con HAP en clase funcional II y III de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir medicamento o placebo. Al final de la semana 12, los pacientes que recibieron medicamento mostraron mejoría en PC6M (efecto terapéutico de 25.1 m), sin cambios significativos en clase funcional o hemodinámica. El estudio norteamericano<sup>40</sup> tuvo un diseño similar, incluyendo 116 pacientes con HAP en clase II y III, el seguimiento fue de 12 meses. Este estudio mostró que a 3 y 6 meses existía mejoría significativa en la PC6M al compararse con el grupo placebo (22 y 31 metros respectivamente), pero con el paso del tiempo (9 y 12 meses), la mejoría desaparecía, e incluso los pacientes que recibieron el medicamento disminuyeron su caminata. Por esta

razón, no se ha seguido el desarrollo de este medicamento en países occidentales. Actualmente sólo se encuentra disponible en Japón.

### *Antagonistas de endotelina*

*La endotelina-1 (ET-1)* es un potente vasoconstrictor producido por el endotelio. Actúa incrementando los niveles de calcio en el citosol y activando el aparato contráctil en la célula de músculo liso. Es un importante inductor de la remodelación vascular; produce hipertrofia de la media; proliferación de fibroblastos (fibrosis); e incrementa la reacción inflamatoria (aumenta la permeabilidad vascular, la producción de citoquinas y la quimiotaxis).<sup>41,42</sup> La ET-1 tiene dos tipos de receptores, el receptor ET-A y el ET-B. El ET-B va a tener dos localizaciones diferentes: la célula de músculo liso lisa y el endotelio vascular.<sup>42</sup> La acción o el estímulo de los receptores sobre la célula muscular lisa produce vasoconstricción y proliferación. El estímulo sobre el receptor de la célula endotelial activa la síntesis de óxido nítrico y de prostaciclina produciendo vasodilatación. El efecto sobre los receptores ET-A (que únicamente se encuentran en la célula de músculo liso) es vasoconstrictor y proliferativo.<sup>42</sup>

Dentro de los medicamentos de este grupo se encuentran el bosentan (antagonista no selectivo) y los medicamentos selectivos sitaxsentan y ambrisentan.

**Bosentan.** El bosentan (Tracleer®, Actelion) es un fármaco oral no selectivo, es decir, bloquea los receptores ET-A y ET-B. Se han realizado varios ensayos clínicos con este fármaco y cada vez es mayor la experiencia clínica en distintos tipos de la HAP. En el estudio piloto con bosentan,<sup>43</sup> se incluyeron 32 pacientes en clase III de la NYHA. Fueron aleatorizados 2:1 para recibir 125 mg/12 h de bosentan o placebo. A las 12 semanas se mostró un incremento de 76 metros en la PC6M a favor de los pacientes con bosentan, manteniendo este efecto hasta la semana 20 de seguimiento. El perfil hemodinámico, la clase funcional de la NYHA y la escala de disnea de Borg también mejoraron; y el número de eventos clínicos adversos relacionados con la HAP disminuyó. El incremento de los niveles de transaminasas (uno de los eventos adversos del fármaco) que se observó en 2 pacientes se resolvió espontáneamente sin modificar la dosis.

En el ensayo clínico BREATHE-1<sup>44</sup> (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist THERapy for pulmonary hypertension) 213 pacientes en clase III-IV de la NYHA fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir placebo o bosentan a dosis de 62.5 mg/12 h durante 4 semanas, para posteriormente incrementar el medicamento a 125 mg/12 h o 250 mg/12 h durante 12 semanas. En la semana 16, los pacientes tratados con bosentan incrementa-

ron 44 m la PC6M (meta primaria del estudio) para ambas dosis (+ 54 m para la dosis de 250 mg y + 35 m para la dosis de 125 mg). También se mostró mejoría en la escala de Borg y en el tiempo para el deterioro clínico. El incremento de las transaminasas se produjo en el 10% de los pacientes, observándose una clara relación con la dosis. Así, la alteración del perfil hepático fue más severa y frecuente en la dosis de 250 mg. La reducción de las transaminasas se observó en todos los casos al disminuir la dosis. Por ello, la dosis recomendada se estableció en 125 mg/12 h.<sup>44</sup> La mejoría demostrada en el estudio Breathe-1 se mantiene en el seguimiento a un año.<sup>45</sup>

El bosentan ha sido uno de los fármacos más estudiados en diversos tipos de hipertensión pulmonar y en diferentes grupos como niños,<sup>46</sup> HAP asociada a infección por VIH,<sup>47</sup> pacientes con síndrome de Eisenmenger,<sup>48</sup> HAP asociada a hipertensión portal<sup>49</sup> e hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolia crónica;<sup>50</sup> algunos de los resultados de estos estudios parecen prometedores.

El medicamento se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450 y las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 y se excreta por la bilis. Los niveles estables en sangre se alcanzan tras 4-5 días de tratamiento; posteriormente, el ritmo de eliminación se mantiene constante. El aclaramiento renal de bosentan es mínimo.<sup>43</sup> En los distintos ensayos clínicos se ha constatado que el bosentan puede producir toxicidad hepática, especialmente a dosis altas. La elevación de las transaminasas por encima de 3 veces el valor normal se produce en el 11 % de los pacientes.<sup>45</sup> Estas alteraciones son generalmente asintomáticas y se resuelven al disminuir la dosis o suspender el tratamiento. En los pacientes con bosentan se debe monitorizar el nivel de transaminasas antes de iniciar el tratamiento y después de forma mensual. Está contraindicado en el embarazo. Los anticonceptivos hormonales (estrógenos y progesterona) son parcialmente metabolizados por el citocromo P450, la administración simultánea de bosentan puede disminuir su eficacia, siendo aconsejable utilizar métodos alternativos. En los ensayos clínicos se ha observado anemia en un reducido número de pacientes, en general ligera, reversible y de naturaleza desconocida (no hay toxicidad medular ni hemólisis), siendo recomendable verificar periódicamente la hemoglobina y el hematocrito. Además, se ha observado retención de líquidos y edemas en las extremidades inferiores, cefaleas y disnea no relacionada con la patología de base. Existe la preocupación de que los antagonistas de la endotelina puedan causar atrofia testicular e infertilidad en el varón como efecto de clase, por lo que los varones en edad fértil deben conocer esta posibilidad antes de iniciar la medicación.<sup>51</sup> Varios fármacos interactúan con bosentan por metabolizarse a través del citocromo P450. Los hipoglucemiantes orales del grupo de la

glibenclamida y algunos inmunosupresores como la ciclosporina A no deben administrarse junto al bosentan por potenciar el riesgo de toxicidad.<sup>51</sup>

El bosentan fue el primer fármaco oral aprobado en los Estados Unidos y en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con HAP en clase funcional III y IV.

**Sitaxsentan.** El sitaxsentan (Thelin<sup>®</sup>, Ecysive) es un potente antagonista de los receptores de la ET,<sup>52-54</sup> con una vida media de 5 a 7 horas, aproximadamente 6,500 veces más afin para el receptor ET-A que para el receptor ET-B. Tiene metabolismo hepático fundamentalmente por la vía citocromo P-450 y la isoenzima CYP2C9. Interacciona con la warfarina por competición en el metabolismo hepático, requiriendo la disminución de la dosis de ésta para mantener correctamente la anticoagulación (efecto dosis dependiente).

En el ensayo clínico piloto abierto de 12 semanas de duración realizado en 20 pacientes (seis de ellos niños) en clase II-IV de la NYHA, el sitaxsentan fue administrado 100-500 mg/12 h. A las 12 semanas se observó un incremento de 46 m en la PC6M y se redujo significativamente la presión pulmonar media y resistencia vascular pulmonar (RVP). Sin embargo se produjeron 2 casos de hepatitis agudas, una de ellas fatal.<sup>52</sup> En el ensayo clínico STRIDE-1<sup>53</sup> (sitaxsentan to relieve impaired exercise) se incluyeron 178 pacientes en clase funcional II-IV de la NYHA con HAP idiopática, asociada a enfermedades de la colágena o a cardiopatías congénitas. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a grupo placebo, sitaxsentan 100 mg/24 h o sitaxsentan 300 mg/24 h durante 12 semanas. En la semana 12 sólo los pacientes tratados con 300 mg de sitaxsentan incrementaron de forma significativa del consumo máximo de oxígeno que era la meta primaria del estudio. Sin embargo, los pacientes que recibieron ambas dosis de medicamento incrementaron la distancia de la PC6M (+ 35 m y + 33 m, respectivamente) al compararse con placebo. También la clase funcional de la NYHA, el perfil hemodinámico (índice cardíaco y RVP) y los eventos relacionados con la evolución de la HAP mejoraron en los pacientes tratados con ambas dosis de sitaxsentan. El efecto adverso más común fue el incremento del INR (19%) en los pacientes que recibían warfarina. El INR disminuyó al reducir la dosis del anticoagulante oral. La elevación de las transaminasas superior a 3 veces el límite normal se produjo en el 3% de los sujetos tratados con placebo, en el 0% del grupo de 100 mg y 10% del grupo aleatorizado a 300 mg de sitaxsentan. El estudio STRIDE-2<sup>55</sup> comparó dos dosis de sitaxsentan (50 y 100 mg al día) con un grupo placebo y un grupo que recibió bosentan a dosis convencionales. El efecto del sitaxsentan en la PC6M fue de 31.4 m para la dosis de 100 mg al día con mejoría en la clase funcional. La dosis de 50 mg al día se consideró subterapéutica al

presentar los pacientes que la recibieron sólo mejoría en la PC6M, no así en clase funcional. El efecto de 100 mg de sitaxsentan al día fue muy similar al de bosentan. La elevación de enzimas hepáticas por arriba de 3 veces el valor superior normal se presentó en 3% de los pacientes que recibieron 100 mg al día.<sup>55</sup>

El sitaxsentan ha sido aprobado por la Unión Europea recientemente para tratamiento de pacientes con HAP en clase funcional III, siendo la dosis recomendada es de 100 mg al día.

**Ambrisentan.** Es un potente antagonista de los receptores de la ET, con una vida media de 9 a 15 horas, aproximadamente 260 veces más afín para el receptor ET-A que para el receptor ET-B.<sup>56</sup>

Un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, evaluó a 24 semanas la eficacia de diferentes dosis de ambrisentan (12 semanas controladas con placebo y 12 semanas de seguimiento abierto).<sup>57</sup> Se incluyeron 64 pacientes con HAP idiopática, asociada a enfermedades de la colágena o a infección por VIH en clase funcional III-IV de la NYHA. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 1, 2.5, 5 y 10 mg al día. En el análisis de resultados en la semana 12 mejoró la distancia recorrida en la PC6M (+36.1 m), la clase funcional, el índice de disnea de Borg y el perfil hemodinámico en cada grupo de dosis, sin evidenciarse una clara relación dosis/respuesta. No se observó interacción farmacológica con anticoagulantes orales. La incidencia de toxicidad hepática reversible fue del 3.1%. Durante la fase abierta, los pacientes continuaron recibiendo el medicamento con la posibilidad de modificar la dosis según criterio del investigador. A las 24 semanas se incrementaron los efectos benéficos descritos sobre la clase funcional y la PC6M (+50 m). En la actualidad se están desarrollando 2 estudios clínicos aleatorizados con ambrisentan para evaluar en profundidad la eficacia y los efectos secundarios.

#### *Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (FDE-5)*

**Sildenafil.** El óxido nítrico en las células musculares lisas de la pared vascular,<sup>58</sup> activa la guanilciclasa que genera GMPc. Éste es un potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación celular sin embargo, su acción es muy breve, ya que rápidamente es degradado por la fosfodiesterasa tipo-5. El citrato de sildenafil (Revatio®, Pfizer) es un potente inhibidor selectivo de esta enzima (ampliamente presente en el lecho vascular pulmonar) lo que incrementa los niveles de GMPc, produciendo un efecto favorable en la circulación pulmonar.<sup>58</sup>

Se han publicado varias experiencias clínicas<sup>59-61</sup> con un número reducido de pacientes que han evidenciado una respuesta favorable y sostenida en pacientes con hipertensión pulmonar de diferentes etiologías (asociada

a VIH,<sup>59</sup> HAPI,<sup>60</sup> o asociada a cardiopatía congénita<sup>61</sup>) tratados con dosis variables de sildenafil (75 a 500 mg al día). Recientemente se han conocido los resultados de un reducido ensayo clínico controlado con diseño transversal en pacientes en clase II-III de la NYHA con HAP que presentaron una mejoría de la capacidad de ejercicio y del perfil hemodinámico.<sup>60</sup> El ensayo clínico realizado en niños<sup>61</sup> tratados con sildenafil fue diseñado como un estudio abierto, prospectivo y no controlado con placebo de 12 meses de duración, con el objetivo de estudiar la eficacia y seguridad del sildenafil en niños con hipertensión pulmonar. Se incluyeron 14 niños entre 5 y 18 años, 5 con HAPI y 9 con HAP asociada a cardiopatías congénitas en clase funcional II-IV de la NYHA. La dosis media administrada fue de 0.5 mg/kg (rango de 0.3 a 1) según tolerancia. A los 12 meses de tratamiento se reportó una mejoría en la PC6M (+ 154 m) y en el perfil hemodinámico. El medicamento fue bien tolerado.

En el estudio clínico multicéntrico SUPER-1<sup>62</sup> (Sildenafil Use in Pulmonary arterial hypertension), se estudiaron 278 pacientes con HAPI, asociada a enfermedades de la colágena o a cardiopatías congénitas corregidas quirúrgicamente en clase II-IV de la NYHA. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1:1 para recibir placebo o sildenafil a dosis de 20, 40 y 80 mg/3 veces al día. A las 12 semanas, la clase funcional y el perfil hemodinámico mejoraron significativamente, y se incrementó 47 m la distancia durante la PC6M. Aunque el efecto hemodinámico fue mayor con la dosis de 80 mg/3 veces al día, en la prueba de caminata no hubo diferencia entre las 3 dosis. El sildenafil fue efectivo en todos los grupos etiológicos incluidos y también en los pacientes en clase funcional II. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, dispepsia y enrojecimiento, y éstos se presentaron en las 4 primeras semanas de tratamiento, siendo de intensidad ligera a moderada. En el estudio abierto de continuación con sildenafil, 253 pacientes con HAP fueron incluidos. Se realizó un incremento de dosis a 80 mg/8 h en las primeras 12 semanas. Durante el primer año de tratamiento, 14 pacientes fallecieron, 15 suspendieron el tratamiento y 8 recibieron tratamiento combinado con bosentan o prostanoides. En el análisis preliminar de 222 pacientes que completaron un año de monoterapia con sildenafil, el incremento en la PC6M fue de 51 m respecto a su situación basal.<sup>62</sup> El sildenafil puede producir trastornos en la visión del color por lo que se sugiere evaluación frecuente por un oftalmólogo (cada 6 meses). El sildenafil ha sido aprobado en los Estados Unidos para tratamiento de pacientes con HAP (grupo 1 de la clasificación de hipertensión pulmonar de la OMS), independientemente de la clase funcional. En la Unión Europea, se ha aprobado para el tratamiento de pacientes con HAP en clase funcional III.

### TRATAMIENTO COMBINADO

Medicamentos como el epoprostenol,<sup>23,24</sup> el treprostinil<sup>30</sup> y el bosentan<sup>45</sup> han demostrado mejoría en la supervivencia de pacientes con HAP cuando se utilizan de forma individual. Sin embargo, la mortalidad de esta enfermedad sigue siendo elevada. Por esta razón, un esquema terapéutico basado en la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción podría obtener mejores resultados que la monoterapia.<sup>63-65</sup>

**Bosentan combinado con prostanoides.** El estudio STEP<sup>66</sup> fue realizado en 65 pacientes con HAP tratados con bosentan que fueron aleatorizados a recibir iloprost inhalado o placebo durante 12 semanas, se observó una mejoría en la clase funcional, en la PC6M (+ 26 m) y en el perfil hemodinámico a los 3 meses de tratamiento en el grupo que recibió bosentan e iloprost.

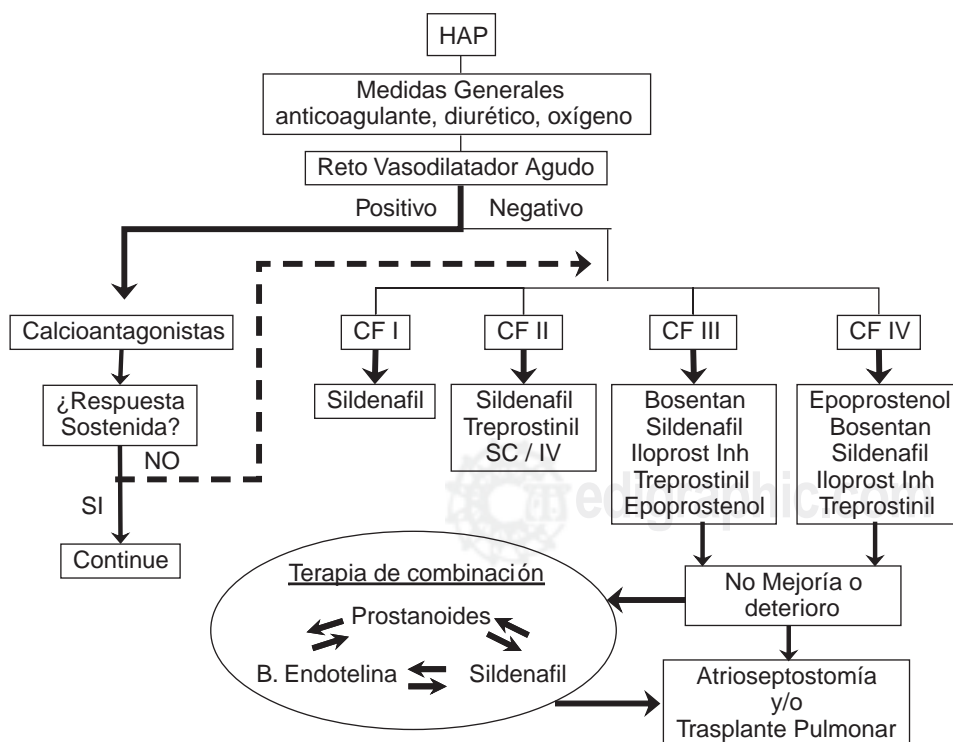
El estudio BREATHE-2<sup>67</sup> fue un estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo de 16 semanas de duración, que comparó la eficacia y seguridad de epoprostenol más placebo frente a epoprostenol más bosentan como tratamiento inicial en pacientes con HAPI (81%) y asociada a enfermedades de la colágena (20%). Se incluyeron 33 pacientes en clase funcional III (76%) y IV (24%). Ambos grupos mejoraron la clase funcional y la PC6M, sin que el grupo de tratamiento epoprostenol más bosentan mostrase un beneficio significativo respecto a epoprostenol más placebo. En el grupo de epoprostenol

más bosentan se observó una mejor evolución (no estadísticamente significativa) del perfil hemodinámico. Es importante señalar que estadísticamente el número de pacientes no fue el adecuado para evidenciar una mejoría significativa.

**Bosentan combinado con sildenafil.** Se ha publicado una experiencia preliminar en 9 pacientes con HAP grave tratados con bosentan<sup>68</sup> con buena respuesta inicial. (11 ± 5 meses) a los que se añadió sildenafil como estrategia de rescate ante el deterioro clínico. El efecto beneficioso del tratamiento combinado fue evidente al tercer mes y se mantuvo durante un tiempo medio de seguimiento de 9 meses, mejorando en la PC6M y el consumo pico de oxígeno en la ergo-espirometría. No se produjeron efectos adversos.

Recientemente se ha descrito una interacción farmacológica que debe ser considerada al plantear<sup>68</sup> esta combinación terapéutica. La co-administración de bosentan disminuye la concentración plasmática de sildenafil en un 50 a 60%.

**Sildenafil combinado con prostanoides.** La utilización de sildenafil y prostaciclina de forma combinada se basa en actuar sobre la disfunción endotelial en 2 vías diferentes, aunque no independientes, el déficit de prostaciclina y de óxido nítrico presente en los pacientes con HAP. El sildenafil incrementa los niveles de GMPc al inhibir a la fosfodiesterasa tipo 5. Los niveles elevados de GMPc inhiben parcialmente a la fosfodiesterasa tipo-3



**Figura 1.** Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Abreviaturas: HAP – hipertensión arterial pulmonar, IV – intravenoso, SC – subcutáneo, INH – inhalado, CF – clase funcional. Modificado de Rubin LJ. *Pulmonary Arterial Hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 111-115.*

que inactiva al AMPc que es el segundo mensajero de la prostaciclina. Por tanto, el tratamiento combinado con ambos fármacos parece tener un efecto sinérgico. En 14 pacientes tratados crónicamente con iloprost inhalado y que tras una mejoría inicial presentaban deterioro progresivo (demostrado por una reducción en la PC6M), el añadir sildenafil al tratamiento fue una medida terapéutica eficaz que consiguió mejorar la clase funcional y el perfil hemodinámico y la PC6M. Incluso, los pacientes incrementaron la distancia caminada con la combinación de medicamentos por arriba de la distancia basal.<sup>69</sup>

### VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO<sup>4,9</sup>

Una vez decidida la opción terapéutica más adecuada en base a los parámetros clínicos, funcionales, ecocardiográficos y hemodinámicos es necesario un estrecho seguimiento que permita valorar la respuesta al tratamiento. Se sugiere seguimiento cada 3 meses. Las variables que sugieren que el paciente está estable y ha tenido una respuesta satisfactoria al tratamiento son:

1. Alcanza y mantiene una clase funcional I-II de la OMS.
2. Distancia recorrida mayor de 400 metros, con TA sistólica durante la prueba de ejercicio mayor o igual a 120 mmHg y sin desaturación de O<sub>2</sub> mayor del 10% en la PC6M.
3. Ausencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.
4. Valores de péptido natriurético cerebral en descenso respecto a los valores basales previos al tratamiento.

### ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HAP<sup>9-11,70</sup>

Después de una evaluación completa y una vez diagnosticada la HAP se deberá de realizar reto farmacológico. En el caso de que el paciente responda se deberán iniciar calcioantagonistas evaluando al paciente de forma periódica. En el caso de pacientes no respondedores, o en aquellos con deterioro clínico y que ya se encuentran tratados con calcioantagonistas, el manejo farmacológico subsiguiente dependerá de su clase funcional. El único fármaco aprobado para pacientes en clase funcional I es el sildenafil, sin embargo los beneficios a largo plazo o la disminución en la progresión de la enfermedad no están aún comprobados. En pacientes que se encuentran en clase funcional II se sugiere iniciar con sildenafil o treprostinil subcutáneo. En pacientes en clase funcional III se puede iniciar manejo con bosentan; o sildenafil; o treprostinil (subcutáneo o intravenoso); o con iloprost inhalado. En pacientes con enfermedad más severa (clase funcional IV) se sugiere iniciar con epoprostenol intravenoso (o treprostinil intravenoso). De acuerdo a la evo-

lución clínica se pueden combinar medicamentos con diferente mecanismo de acción. La septostomía atrial y el trasplante pulmonar se encuentran indicados en pacientes que continúan con deterioro clínico a pesar de un manejo médico máximo.<sup>70,71</sup> En la *figura 1* se ilustra el algoritmo actual para tratamiento de pacientes con HAP de acuerdo a los medicamentos aprobados en los Estados Unidos.

### REFERENCIAS

1. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-117.
2. Humbert M, Jäis X, Sitbon O, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension. *Breathe* 2005; 2: 127-135.
3. Tuder RM, Zaiman AL. Pathology of pulmonary vascular disease. In: Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: Diseases and their treatment*. 2nd edition. London: Arnold publishers, 2004: 25-32.
4. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. An integrated approach to the treatment of pulmonary arterial hypertension. In: Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: Diseases and their treatment*. 2nd edition. London: Arnold Publishers, 2004: 334-344.
5. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482-89.
6. Galié N, Manes A, Branzi A. Conventional medical therapies. In: Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: Diseases and their treatment*. 2nd edition. London: Arnold Publishers, 2004: 244-254.
7. Nelson DM, Main E, Crafford W, et al. Peripartum heart failure due to primary pulmonary hypertension. *Obstet Gynecol* 1983; 62(Suppl 3): 58s-63s.
8. Nootens M, Rich S. Successful management of labor and delivery in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1124-1125.
9. Galié N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-78.
10. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1425-36.
11. Badesch DB, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, McLaughlin W. American College of Chest Physicians. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126(Suppl 1): 35S-62S.
12. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787-792.



13. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension. Natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-587.
14. Rich S, Kaufman E, Levy PS, et al. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
15. Rubin L, Badesch D. Evaluation and management of the patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2005; 143: 282-92.
16. Sitbon O, Humbert M, Jäis X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-3111.
17. Christman 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.
18. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663-665.
19. Fortin TA, Tapson VF. Intravenous prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. In: Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: Diseases and their treatment*. 2nd edition. London: Arnold Publishers, 2004: 255-267.
20. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, William W, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). *Ann Intern Med* 1990; 112: 485-91.
21. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(5): 296-302.
22. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Rubin LJ, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132(6): 425-34.
23. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-8.
24. McLaughlin V, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273-7.
25. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst R. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858-65.
26. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(10): 1433-9.
27. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol. A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999; 30: 641-8.
28. McLaughlin V, Gaine SP, Barst RJ, et al. For the Treprostinil Study Group. Efficacy and safety of treprostinil: An epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41(2): 293-9.
29. Simonneau G, Barst RJ, Galié N, Naeije R, Rich S, Rubin LJ, Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(6): 800-4.
30. Lang I, Gómez-Sánchez M, Kneussl M, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1636-1643.
31. Barst RJ, Galié N, Naeije R, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with treprostinil. *Eur Respir J* 2006, e-publication August 9. Doi: 10.1183/09031936.06.00044406.
32. Tapson VF, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension. A prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest* 2006; 129: 683-688.
33. Channick RN, Olschewski H, Seeger W, Staub T, Voswinkel R, Rubin LJ. Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1422-1437.
34. Olschewski H, Seeger W. Inhaled ilprost. In: Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: Diseases and their treatment*. 2nd edition. London: Arnold Publishers, 2004: 268-277.
35. Nikkho S, Seeger W, Baumgartner R, et al. One-year observation of ilprost therapy in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl): 324s.
36. Behr J, Baumgartner R, Borst M, et al. Consistency of acute hemodynamic response to inhaled ilprost in pulmonary hypertension patients treated long-term with ilprost aerosol. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl): 324s.
37. Olschewski H, Simonneau G, Galié N, et al. Inhaled ilprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329.
38. McLaughlin VV. Oral and subcutaneous prostacyclin analogues. In: Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: Diseases and their treatment*. 2nd edition. London: Arnold Publishers, 2004: 278-282.
39. Galié N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-1502.
40. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119-2125.
41. Dupuis J. Endothelin in the pathophysiology of pulmonary hypertension. Clozel M, Rubin L, editors. Switzerland: Druck Basel; 2003: 129-143.
42. Channick R, Sitbon O, Barst R, Manes A, Rubin L. Endothelin receptor antagonist in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 62S-68S.
43. 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: 1119-23.
44. Rubin LJ, Badesch D, Barst R, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
  45. McLaughlin V, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Simonneau G, Rubin LJ. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-249.
  46. 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: 372-82.
  47. 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: 1212-7.
  48. Galié N, Beghetti M, Gatzolius M, et al. BREATHE-5: Bosentan improves hemodynamics and exercise capacity in the first randomized placebo-controlled trial in Eisenmenger physiology. *Chest* 2005; 129: 496S.
  49. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Niedermeyer J, Winkler J. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 502-8.
  50. Hoeper MM, Schulze C, Schafers HJ, Welte T, Mayer E. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363-2367.
  51. Helmersen D, Channick RN, Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists. In: Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: Diseases and their treatment*. 2nd edition. London: Arnold Publishers, 2004: 294-301.
  52. Barst RJ, Rich S, Horn EM, McLaughlin V, McFarland J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: Open-label pilot study. *Chest* 2002; 121: 1860-8.
  53. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Shapiro S, et al. Sitaxsentan, therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-7.
  54. Langleben D, Dixon R, Barst R. STRIDE-1 study group. STRIDE-1: Effects of the selective ETA receptor antagonist, sitaxsentan sodium, in a patient population with pulmonary arterial hypertension that meets traditional inclusion criteria of previous pulmonary arterial hypertension trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: S80-S84.
  55. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2049-2056.
  56. Vatter H, Seifert V. Ambrisentan, a non-peptide endothelin receptor antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 2006; 24: 63-76.
  57. Galié N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529-535.
  58. Ghofrani H, Pepke-Zaba J, Barbera J, Channick R, Gómez-Sánchez MA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 68S-72S.
  59. Carlsen J, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2002; 16: 1568-9.
  60. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy K, Raju S. Clinical efficacy of sildenafil controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149-53.
  61. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005; 111: 3274-80.
  62. Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
  63. Hoeper MM, Dinh-Xuan AT. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: still more questions than answers. *Eur Respir J* 2004; 24: 339-40.
  64. Galié N, Branzi A. Pulmonary arterial hypertension: therapeutic algorithm. *Ital Heart J* 2005; 6(10): 856-60.
  65. Hoeper MM, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-63.
  66. 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. Published on August 31 as doi: 10.1164/rccm.200603-358OC.
  67. Humbert M, Barst RJ, Galié N, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
  68. Hoeper MM, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24: 1007-10.
  69. Ghofrani A, Rose F, Shermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158-64.
  70. Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 111-115.
  71. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities for treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 73s-80s.