

# Estudio observacional sobre la efectividad y tolerabilidad del bosentán en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en un hospital general de tercer nivel

C. Pellicer Franco, P. Iglesias Neiro, G. Piñeiro Corrales

*Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Pontevedra*

## Resumen

**Objetivo:** La hipertensión pulmonar (HTP) es una enfermedad en cuya patogénesis está implicado un aumento de los niveles de endotelina. Bosentán es un antagonista de sus receptores que se utiliza en el tratamiento de dicha enfermedad. El objetivo del estudio es evaluar la efectividad y tolerabilidad de este fármaco en las condiciones de uso de la práctica clínica.

**Método:** Estudio retrospectivo observacional de 10 pacientes con HTP primaria (siete) y secundaria a tromboembolismo pulmonar (TEP), a tratamiento con bosentán. Se han medido la disminución en la presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) y en el grado funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) y la seguridad del tratamiento en función de los niveles de transaminasas, a medio y largo plazo, hasta completar los 2 años de tratamiento.

**Resultados:** La disminución de la PSAP entre el inicio y el fin del tratamiento resultó no concluyente. Tres de los diez pacientes iniciaron el tratamiento en fase II, cinco en fase III y dos en fase IV. A los 12 meses de tratamiento seis de ellos se encontraban en fase II, dos en grado IV, un paciente falleció y a otro se le suspendió el tratamiento por toxicidad. Continuaron tratamiento durante 24 meses 4 pacientes, comparando los resultados con los obtenidos en el primer año, dos pacientes se mantuvieron en grado II, otro empeoró a grado III y el cuarto falleció.

**Conclusiones:** Bosentán se muestra eficaz a los seis meses de tratamiento, perdiendo efectividad a los 2 años. Bosentán muestra resultados satisfactorios en HTP secundaria a TEP.

**Palabras clave:** Bosentán. Endotelina. Receptores de la endotelina. Hipertensión arterial pulmonar.

---

*Pellicer Franco C, Iglesias Neiro P, Piñeiro Corrales G. Estudio observacional sobre la efectividad y tolerabilidad del bosentán en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en un hospital general de tercer nivel. Farm Hosp 2006; 30: 248-252.*

Recibido: 04-10-2006  
Aceptado: 20-02-2007

Correspondencia: Consuelo Pellicer Franco, Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Pontevedra. C/ Mourente, s/n. 36071 Pontevedra. e-mail: consuelo.pellicer.franco@sergas.es

## Summary

**Objective:** The pathogenesis of pulmonary hypertension (PHT) involves elevated levels of endothelin. Bosentan is a receptor antagonist used for the treatment of this disease. The purpose of the study is to assess the efficacy and tolerability of this drug in clinical practice.

**Method:** A retrospective observational study of 10 patients with primary pulmonary hypertension (seven) and secondary to pulmonary thromboembolism (PTE), treated with bosentan. The decrease in systolic pulmonary artery pressure (SPAP) and the New York Heart Association (NYHA) functional classification were measured, together with treatment safety based on transaminase levels in the mid term and long term until the treatment period of two years was completed.

**Results:** The decrease in SPAP between the beginning and the end of the treatment was not significant. Three of the ten patients began treatment in class II, five in class III and two in class IV. After 12 months of treatment, six patients were in class II, two in class IV, one patient died and another stopped the treatment due to toxicity. Four patients continued the treatment for 24 months, and the results were compared with those obtained during the first year: Two patients remained in class II, one patient deteriorated to class III and the four died.

**Conclusions:** Bosentan is shown to be effective after six months of treatment, losing efficacy after two years. Bosentan gave satisfactory results in PHT secondary to PTE.

**Key words:** Bosentan. Endothelin. Endothelin receptors. Pulmonary artery hypertension.

---

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce al fallo del ventrículo derecho y a la muerte prematura<sup>1</sup>. Existe hipertensión pulmonar (HP) cuando la presión arterial pulmonar media (PAPm) es superior a

25 mmHg en reposo o a 30 mmHg en ejercicio<sup>2</sup>. Se define HAP leve como una PSAP de aproximadamente 36-50 mmHg<sup>3</sup>.

En la patogénesis de la HP parece crucial la disfunción de las células del endotelio vascular, que conduce al aumento de la expresión de agentes vasoconstrictores, como el tromboxano A2 y la endotelina 1 (ET-1). La ET-1 es además un agente proinflamatorio, favorece la fibrosis, la proliferación celular y la hipertrofia cardíaca<sup>2,3</sup>.

Bosentán es un antagonista de los receptores A y B de la endotelina, que ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes en clase funcional III de la *New York Heart Association* (NYHA).

Nuestro estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de bosentán en el tratamiento a medio y largo plazo en las condiciones de uso de la práctica clínica.

## MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional, de un grupo de pacientes con HAP idiopática (HAPI) o HP secundaria a TEP que han recibido tratamiento con bosentán. Cuando fue necesario se solicitaron los tratamientos como uso compasivo. Los datos se obtuvieron del programa de dispensación a pacientes externos y de la revisión de sus historias clínicas. Para el análisis de los resultados se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 12.0.

Los pacientes fueron diagnosticados basándose en resultados de cateterismo o ecocardiograma, además se les realizó el test de vasodilatación. En la tabla I se refleja la situación basal de cada uno de los pacientes.

Como medidas de eficacia se establecieron: a) disminución en la presión sistólica arterial pulmonar (PSAP); b) disminución en la clase funcional según la clasificación de la NYHA; y c) se consideró fracaso terapéutico: empeoramiento que motivara ingreso hospitalario, cambio de tratamiento, necesidad de asociación de otro medicamento o exitus.

La tolerancia y seguridad del tratamiento se evaluó según el aumento de transaminasas.

El estudio se dividió en dos fases: en la primera se evaluó la eficacia y tolerancia a los 12 meses de tratamiento; en la segunda se realizó un seguimiento de aquellos pacientes que continuaron el tratamiento durante 18 y 24 meses. En caso de que no se dispusiese de algún dato se consideró el peor posible, es decir, el peor valor de PSAP durante el tratamiento y grado IV de clase funcional.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (enero 2003-agosto 2006) se incluyeron 10 pacientes, seis de las cuales eran mujeres. El diagnóstico mayoritario (seis pacientes) era HAPI y el

resto padecía HP secundaria a TEP. La media de edad al comienzo del tratamiento era de 69 años (43-80).

Todos los pacientes recibieron tratamiento con bosentán 62,5 mg/12 horas durante 4 semanas y 125 mg/12 horas posteriormente. Ocho pacientes completaron 12 meses de tratamiento, un paciente falleció al 8º mes y en otro se suspendió el tratamiento por toxicidad.

La PSAP media al inicio era de 86,95 mmHg (66-110). A los 12 meses, la media de los valores de PSAP fue de 72,72 mmHg (63,3-100), la prueba no paramétrica de Wilcoxon valora el descenso significativo ( $p = 0,47$ ), valor que se puede considerar ambiguo y si observamos que no se corresponden las variaciones a la alta o baja de la PSAP con empeoramiento o mejoría de la enfermedad respectivamente, no se puede considerar un resultado válido (Fig. 1).

La figura 2 muestra la clase funcional de los pacientes al inicio del tratamiento, siendo la evolución a los 12 meses la siguiente: a) de los tres pacientes que iniciaron en clase II, dos permanecieron sin cambios, y el otro evolucionó a grado IV; b) de los cinco pacientes que comenzaron en grado III: dos disminuyeron a grado II, uno empeora a grado IV, en otro se suspende el tratamiento al 7º mes por toxicidad hepática, y un quinto paciente fallece por empeoramiento de su disnea a los 8 meses de tratamiento; y c) de los dos pacientes en grado IV al inicio, ambos mejoran a clase II.

Globalmente, cuatro de los diez pacientes de la muestra mejoran en clase NYHA, dos permanecen sin cambios en su clase funcional de partida y cuatro empeoran, con lo que al final seis pacientes se encontraban en fase II (cuatro al inicio del tratamiento) y dos en grado IV (tres al inicio).

La mitad de los pacientes de la muestra tuvo algún episodio de hospitalización por empeoramiento clínico, con una media de 1,8 (1-3) episodios por paciente y transcurridos como media 9 meses desde el principio del tratamiento.

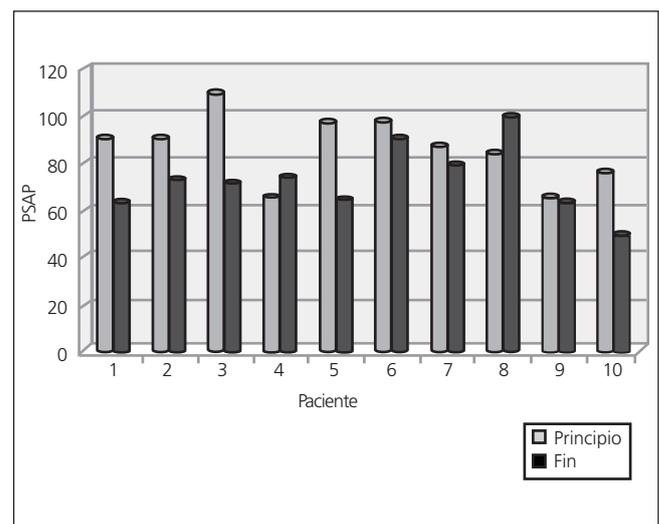


Fig. 1. Variación PSAP al principio y fin del tratamiento.

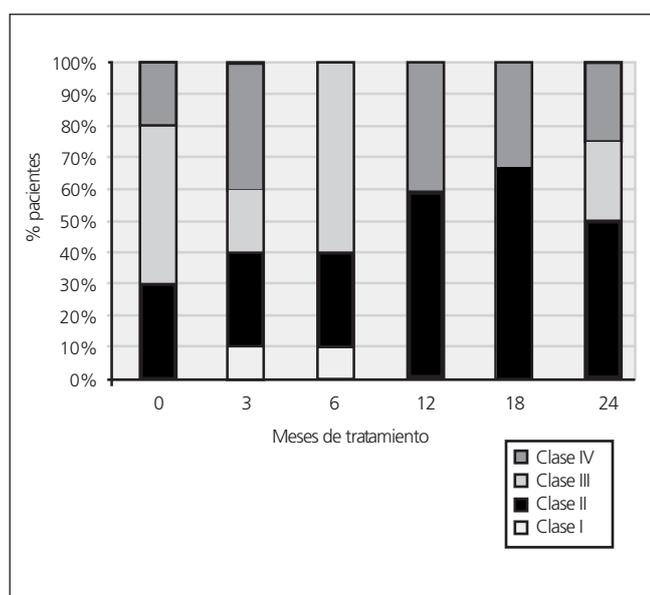


Fig. 2. Evolución de la clase NYHA.

Cuatro pacientes experimentaron un ligero aumento en los valores de transaminasas con la excepción de un paciente en el que las transaminasas aumentaron casi 8 veces los valores normales: GOT = 405 UI/L y GPT = 271 UI/L con lo que se decidió la suspensión de bosentan. Una vez retirado el tratamiento los valores se normalizaron.

La segunda parte del estudio se realizó con seis pacientes que continuaban con bosentan. El primer punto de corte se realiza a los 18 meses, momento en el que cuatro de ellos mantienen el grado II conseguido en la fase anterior y los otros dos pacientes son considerados clase funcional IV por falta de datos (última consulta a los 14 meses de tratamiento).

Completan los 2 años de tratamiento 4 pacientes. Para poder seguir la evolución del tratamiento, comparamos con el resultado alcanzado en el corte anterior a los 18 meses, y obtenemos que dos pacientes se mantienen en grado II, uno empeora a grado III y el quinto paciente fallece por empeoramiento de la enfermedad. No acontece ningún episodio de ingreso hospitalario, ni reacción adversa hepática.

De manera global, si comparamos los resultados conseguidos después de 2 años de tratamiento con el estado inicial: de los cuatro, un paciente mejora de grado III a grado II, uno se mantiene en clase II, uno empeora a clase III y otro termina siendo exitus.

## DISCUSIÓN

Tradicionalmente las opciones de tratamiento de la HAP han sido escasas, únicamente epoprostenol tenía como indicación aprobada la HAP; sin embargo, en los últimos años se ha progresado en las alternativas de tratamiento<sup>2</sup>. Uno de los fármacos que ha supuesto una innovación en este campo ha sido bosentan, por su diferente mecanismo de acción y su administración oral. Sin embargo, la experiencia clínica con este fármaco es todavía reducida; no se ha establecido la eficacia en pacientes con hipertensión pulmonar grave (clase IV) y tampoco ha sido establecido el balance riesgo/beneficio en pacientes con clase funcional I o II, así como la falta de estudios a largo plazo<sup>4-6</sup>.

Bosentan es un medicamento de coste elevado para el que no están claramente definidos los objetivos finales de tratamiento. El dato más objetivo para evaluar su efectividad sería la medida de la presión arterial pulmonar, sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos utilizan habitualmente como variables la evolución del grado funcional y el test de marcha de los 6 minutos. Es importante resaltar en este sentido que la determinación de los mis-

Tabla I

Paciente	Edad (años)	Sexo	Duración (meses)	Diagnóstico	Enfermedades asociadas	Tratamiento	Clase-NYHA inicial	Clase NYHA 12 meses	Clase NYHA 24 meses	Motivo exclusión
1	43	V	42	HAPI	EP, ICC, HTA, CA, fumador	ACM, Ant.Ca	2	2	2	
2	68	V	23	HAP-TEP	TBC pulmonar, IV-MMIII	ACM, Ant.Ca	3	2	4	Exitus
3	80	M	13	HAPI	Esclerosis	ACM, Ant.Ca	3	4		Cambio a iloprost
4	74	M	34	HAPI	HTA, FA crónica, IAM	ACM, DT, NTG	3	2	2	
5	72	V	8	HAPI	HTA, ICC, EPOC, valvulopatía, HC	Warfarina, DT, DGX	3	4		Exitus
6	68	M	13	HAPI	ICC, DM2, EM leve, FC severo	DT, DGX	2	4		Cambio a sildenafilo
7	68	M	25	HAPI	HTA, FA, marcapasos, CVS	ACM, DT, DGX	2	2	3	
8	76	M	14	HP-TEP	HTA	ACM	4	2		No datos
9	68	M	7	HP-TEP	AHAI, CH, IT	ACM, NTG	3	4		Hepatotoxicidad
10	73	V	14	HP-TEP	AR, fumador	ACM	4	2		No datos

V: varón; M: mujer; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HAP-TEP: hipertensión arterial pulmonar secundaria a tromboembolismo pulmonar; EP: enfisema pulmonar; CA: cirrosis alcohólica; IV: insuficiencia venosa; HC: hepatopatía crónica; EM: estenosis mitral; FC: fallo cardiaco; CVS: congestión venosa sistémica; CH: cardiopatía hipertensiva; IT: insuficiencia tricúspide; AR: artritis reumatoide; ACM: acenocumarol; Ant. Ca: antagonistas del calcio (tratamiento inicial); DT: diuréticos; NTG: nitroglicerina; DGX: digoxina.

mos se realiza en función del criterio del facultativo que realiza la consulta.

Los dos primeros ensayos clínicos que valoraron la efectividad y seguridad con bosentán<sup>4,5</sup> fueron realizados a corto plazo (12 y 16 semanas) e incluyeron a pacientes diagnosticados en su mayoría de HAPI y en clase funcional III. Los pacientes que se encontraban al final en fase II fueron 43 y 38% respectivamente. De la comparación de nuestros datos destacamos la diferencia de edad de los pacientes incluidos, en torno a los 50 años en los estudios publicados, y de 69 años en nuestro estudio, que podría ser un factor a tener en cuenta en la respuesta al tratamiento. En segundo lugar, obtenemos resultados similares en el cómputo global (30% alcanza grado II a los 3 meses), pero sólo un paciente con HAPI consigue clase II; hay que esperar a los 6 meses para observar eficacia.

Si realizamos un análisis por subgrupos, las dos terceras partes de pacientes diagnosticados de HP tromboembólica mejoran a grado II y sólo en un paciente hay fracaso terapéutico a los 12 meses de tratamiento. Este porcentaje es superior al estudio de Hughes y cols.<sup>7</sup>, primer ensayo que demostró eficacia a largo plazo, en el que un 24% mejora. En cambio, nuestros resultados a corto plazo son menos comparables con estudios similares; en el estudio de Hoepfer<sup>8</sup> el 21% de pacientes mejoran su clase funcional en 3 meses, siendo en nuestro caso del 50%; por otra parte el estudio de Boderman<sup>9</sup> son 10 los pacientes que alcanzan clase II a los 6 meses, no encontrándose ninguno en nuestro estudio, lo que no significa que no haya mejora con respecto a la situación basal. Estos resultados podrían sugerir que bosentán podría ser eficaz en otras patologías asociadas a la HP.

El seguimiento del tratamiento con bosentán a largo plazo era uno de los aspectos que quisimos abordar en la segunda parte de nuestro estudio. Por ello comparamos nuestros datos con los trabajos publicados: en uno de ellos<sup>10</sup> el número de pacientes que se encuentra en grado II a los 6 meses es el 41,4% y a los 12 meses el 37,9%.

En nuestro caso, a los 6 meses encontramos resultados similares (30%), que mejoran a los 12 meses (60%), teniendo en cuenta que la patología de base era diferente.

Otros estudios<sup>11</sup> contabilizan los pacientes que mejoran o se estabilizan en su clase funcional a los 12 meses en 64%, siendo nuestro estudio muy parecido con un 60%.

A los 2 años disminuye al 40% el número de pacientes con clase funcional grado II. Este dato junto con la observación de que ningún paciente mejora en su estado, como mucho se mantiene, podría hacernos pensar que el tratamiento pierde eficacia con el tiempo, o bien consigue sólo resultados conservadores en el estado alcanzado.

En ocasiones para mejorar la supervivencia en la HAP avanzada es necesaria la adición de otros tratamientos<sup>12</sup>. En nuestra experiencia constatamos cómo en caso de intolerancia o fracaso al tratamiento también fue necesario modificar la terapia utilizando sildenafil, iloprost nebulizado o la combinación de ambos.

Entre las limitaciones de nuestro estudio encontramos el bajo número de pacientes incluidos, pero teniendo en cuenta la baja incidencia de la enfermedad no es un número despreciable sin tratarse de un estudio multicéntrico. Igualmente la heterogeneidad de la muestra hace difícil su comparación, pero nuestra pretensión ha sido siempre el estudio del uso del medicamento. También se echan en falta otras medidas de la eficacia del tratamiento, como el test de los 6 minutos, pero el diseño del estudio en el contexto de la práctica clínica habitual, donde no se realiza un seguimiento tan exhaustivo del paciente como en un ensayo clínico por el coste económico y humano que esto significa, hace difícil la realización de estudios completos. A pesar de esto hay que tener en cuenta que la clase funcional NYHA está considerada un parámetro tan válido como el test de los 6 min para valorar la calidad de vida del paciente que implica la efectividad del tratamiento<sup>13,14</sup>.

Como conclusión bosentán mejora la clase funcional NYHA, consigue beneficio clínico mantenido y buena tolerancia, como ya se ha constatado en otros estudios<sup>15</sup> a pesar de que observamos que las indicaciones y los pacientes en la práctica clínica difieren de los ensayos clínicos. Son necesarios más estudios que exploren nuevas indicaciones, tratamientos combinados, y otras medidas de eficacia como la supervivencia<sup>16-18</sup>.

## Bibliografía

1. Simonneau G, Galie N, Rubin L, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.
2. Illaro Uranga A, Ibarra Barrueta O, Oribe Ibáñez M, Lertxundi Etxebarria U, Corcostegui Santiago B, Iglesias Lambarri, A et al. Tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Farm Hosp* 2004; 28: 275-85.
3. Grupo de trabajo sobre el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 523-66.
4. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
5. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
6. Liu C, Chen J. Antagonistas de los receptores de endotelina para la hipertensión arterial pulmonar (Revisión cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Update Software. Disponible en: <http://www.update-software.com.traducida>

7. Hughes RJ, Jais X, Boderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28: 138-43.
8. Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers HJ, Welte T. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363-7.
9. Boderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2599-603.
10. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: A 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 124: 247-54.
11. Roman A, Gisbert P, Monforte V, Bravo C, Domingo E, Morell F. Resultados a largo plazo del tratamiento con bosentan en la hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 616-20.
12. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekeroetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-63.
13. Chua R, Keogh AM, Byth K, O'Loughlin A. Comparison and validation of three measures of quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Intern Med J* 2006; 36: 705-10.
14. Taichman DB, Shin J, Hud L, Archer-Chicko C, Klapan S, Sager JS, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 2005; 10: 92.
15. Callejas Rubio JL, Ortego Centeno N, Navarro Pelayo F, Vallejo Rodríguez I. Actualización en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria: Papel de los antagonistas de receptores de endotelinas. *Farm Hosp* 2004; 28: 294-5.
16. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 589-95.
17. McLaughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (Supl. 3): 10-5.
18. Mehta S, Soemaker GJ. Improving survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension: Revisiting the "kingdom of the neardead". Disponible en: <http://www.toraxjnl.com>