

Tratamiento a largo plazo con bosentán de cardiopatías congénitas complejas en situación de Eisenmenger

Eva Díaz-Caraballo^a, Ana E. González-García^b, Margarita Reñones^b, Ángel Sánchez-Recalde^b, Francisco García-Río^b y José M. Oliver-Ruiz^b

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España.

^bUnidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

El bosentán, antagonista oral de los receptores de la endotelina, ha demostrado beneficio clínico en los pacientes en situación de Eisenmenger en el estudio BREATHE-5, lo que ha permitido la aprobación de su uso para tal indicación por la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos). Sin embargo, en este estudio el seguimiento se limitó a 16 semanas y excluyó a los pacientes con cardiopatías congénitas complejas (CCC). Valoramos el efecto a largo plazo del tratamiento con bosentán en 10 pacientes con CCC en situación de Eisenmenger. Con un seguimiento clínico medio de 25 meses, todos los pacientes alcanzaron las dosis óptimas sin efectos colaterales ni variación en la saturación arterial de oxígeno en reposo o al máximo esfuerzo. Sí hubo cambios significativos en los parámetros clínicos: la clase funcional NYHA mejoró de $3,3 \pm 0,7$ a $2,5 \pm 0,9$ ($p = 0,002$) y la distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M) de 266 ± 161 m a 347 ± 133 m ($p = 0,015$).

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar. Síndrome de Eisenmenger. Bosentán.

Long-Term Bosentan Treatment of Complex Congenital Heart Disease and Eisenmenger's Syndrome

The BREATHE-5 study demonstrated that bosentan, an oral endothelin receptor antagonist, provides clinical benefits in patients with Eisenmenger's syndrome. As a result, the European Medicines Agency (EMA) approved its use for this indication. However, follow-up in that study was limited to 16 weeks and patients with complex congenital heart disease were excluded. We assessed the effect of long-term bosentan treatment in 10 patients with complex congenital heart disease and Eisenmenger's syndrome. In the mean clinical follow-up period of 25 months, all patients reached the target dose without developing side effects and without experiencing a change in arterial oxygen consumption at either rest or maximal exercise. Moreover, there were significant changes in clinical parameters: NYHA functional class improved from 3.3 ± 0.7 to 2.5 ± 0.9 ($P = .002$) and the 6-minute walk distance increased from 266 ± 161 m to 347 ± 133 m ($P = .015$).

Key words: Pulmonary arterial hypertension. Eisenmenger's syndrome. Bosentan.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente las opciones terapéuticas para pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada con cortocircuitos congénitos (CC) estaban limitadas a medidas paliativas, consistentes en evitar cualquier factor que pudiera desestabilizar la situación fisiológica equilibrada. El trasplante cardiopulmonar queda reservado para pacientes muy seleccionados.

En la actualidad, basándose en la similitud patológica e histológica de las distintas formas de hipertensión pulmonar incluidas en el grupo de HAP de la

clasificación de Venecia de 2003, se están intentando otras formas de tratamiento médico con nuevos fármacos de utilidad demostrada en distintas formas de HAP. Diferentes fármacos, como la prostaciclina sintética y sus análogos, inhibidores de la fosfodiesterasa y antagonistas de los receptores de la endotelina, han demostrado su utilidad clínica en los pacientes con HAP idiopática. Sin embargo, había poca evidencia científica de la eficacia de estos fármacos en pacientes con cardiopatías congénitas con cortocircuito y/o síndrome de Eisenmenger (SE). Recientemente, los análogos de la prostaciclina han mostrado la mejoría de la capacidad funcional, saturación de oxígeno y hemodinámica pulmonar en pacientes con HAP asociada a CC¹. Dado que la administración de prostaciclina es intravenosa y la terapia prolongada se ha asociado frecuentemente con complicaciones como sepsis, son preferibles los fármacos de administración oral.

Correspondencia: Dr. J.M. Oliver Ruiz.
Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto. Hospital Universitario La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: joliver.hulp@salud.madrid.org

Recibido el 8 de marzo de 2008.

Aceptado para su publicación el 24 de noviembre de 2008.

El bosentán, antagonista dual de los receptores de endotelina, se ha propuesto también como estrategia farmacológica en estos pacientes. El Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5), diseñado para evaluar los efectos del bosentán en la saturación de oxígeno sistémica, hemodinámica pulmonar y sistémica, y capacidad de ejercicio en pacientes con SE, confirmó el perfil de seguridad de su uso en estos pacientes y puso de manifiesto la mejoría significativa en la hemodinámica y la capacidad de ejercicio, sin influir negativamente en la saturación de oxígeno arterial sistémica². Sin embargo, el estudio BREATHE-5 incluyó sólo a pacientes con cardiopatías congénitas simples con SE, con lo que deja abiertos interrogantes como el perfil de seguridad y el efecto del bosentán en pacientes con cardiopatías congénitas complejas (CCC) excluidos de este estudio. Nuestro objetivo es valorar los efectos a largo plazo del bosentán en CCC en situación de Eisenmenger.

MÉTODOS

Entre septiembre de 2004 y junio de 2008, hemos tratado a 10 pacientes con CCC y SE con bosentán, previa obtención de consentimiento informado. Se definió SE como cortocircuito sistémico-pulmonar con dirección derecha-izquierda predominante o bidireccional debido al aumento de las resistencias vasculares pulmonares. Todos los pacientes, mayores de 18 años, habían sido sometidos a estudio hemodinámico para confirmar el diagnóstico y se encontraban en clase funcional 2-4 de la New York Heart Association (CF NYHA). Estos 10 pacientes incluían: 4 truncus o pseudotruncus, 2 ventrículos únicos, 2 transposiciones de grandes arterias, 1 canal AV completo con síndrome de Down y 1 comunicación interventricular con agenesia de rama pulmonar. El tratamiento con bosentán se inició ambulatoriamente a dosis de 62,5 mg/12 h. Al mes, si la tolerancia era buena, se duplicó la dosis para alcanzar la dosis óptima de 125 mg/12 h.

El seguimiento clínico de estos pacientes se ha realizado mediante visita clínica mensual a nuestra unidad hospitalaria con anamnesis, exploración física, saturación de oxígeno arterial basal, presión arterial y analítica completa con hemograma, transaminasas, función renal y ácido úrico. Se analizaron la evolución clínica, tolerancia al fármaco y CF NYHA en cada visita. Además, antes de iniciar el tratamiento y en visitas sucesivas (con cadencia aproximadamente semestral), se realizó el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M) como valoración objetiva de la capacidad funcional analizando distancia recorrida y saturación de O₂ en máximo esfuerzo.

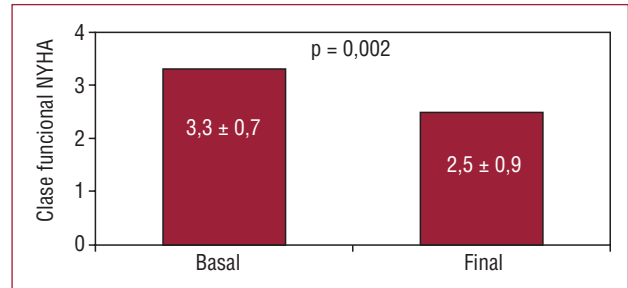


Fig. 1. Evolución en el seguimiento de la clase funcional de la NYHA en los pacientes con cardiopatías congénitas complejas en situación de Eisenmenger en tratamiento con bosentán.

Las variables continuas se expresaron como media $\pm$ desviación estándar, y las categóricas como porcentaje. Dado el pequeño tamaño de la muestra, se comprobó que cada una de las variables analizadas en el estudio seguía una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar las variables del estudio, se utilizó la prueba de la t de Student para muestras apareadas. Se considera estadísticamente significativo el valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La media de edad de estos pacientes al inicio del tratamiento era 36 ± 10 años, con predominio de mujeres (70%). La duración del tratamiento varió entre 17 y 33 meses (media 25 ± 8), y todos los pacientes alcanzaron la dosis de bosentán óptima sin alteración de enzimas hepáticas ni otros efectos colaterales. Respecto a la saturación arterial de oxígeno, no ha habido cambios en reposo ni al máximo esfuerzo (media en reposo 76% al inicio del tratamiento y 78% al final del mismo, siendo al máximo esfuerzo el 56% y el 54%, respectivamente).

Basalmente, 4 pacientes estaban en CF 4, 5 pacientes en CF 3 y 1 paciente en CF 2. Los pacientes experimentaron mejora significativa de la CF, excepto una paciente con truncus, insuficiencia grave de la válvula trunca y disfunción ventricular, que persistió en CF 4 tras 2 años de tratamiento a dosis óptimas. Esta paciente, tras reevaluación hemodinámica que objetivó elevación de la PCP, fue sometida con éxito a trasplante cardiopulmonar. La CF NYHA al final del seguimiento de los restantes 9 pacientes pasó de $3,3 \pm 0,7$ a $2,5 \pm 0,9$ ($p = 0,002$) (fig. 1). La distancia recorrida en el TM6M pasó de 266 ± 161 m a 347 ± 133 m ($p = 0,015$), con una ganancia neta de 81 m durante el seguimiento (fig. 2).

DISCUSIÓN

En la actualidad no existe ningún tratamiento basado en la evidencia para pacientes en fase avan-

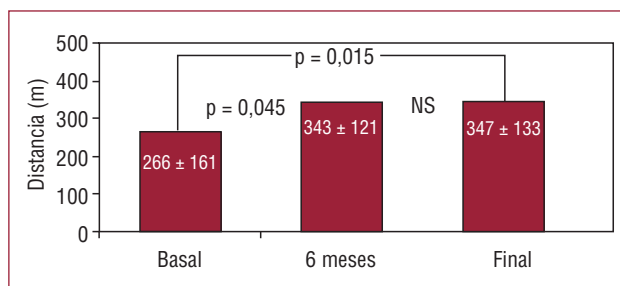


Fig. 2. Evolución en la distancia recorrida en la prueba de los 6 min de marcha al inicio, a los 6 meses y al final del seguimiento de pacientes con cardiopatías congénitas complejas en situación de Eisenmenger en tratamiento con bosentán.

zada de HAP relacionada con CC, por lo que la recomendación terapéutica está basada fundamentalmente en la opinión de los expertos. El estudio BREATHE-5 ha confirmado el perfil de seguridad y la mejoría clínica y hemodinámica del uso del bosentán en pacientes con SE, aunque sólo en pacientes con defectos septales interauriculares y/o interventriculares como cardiopatías congénitas subyacentes.

En nuestra unidad tratamos con bosentán a 10 pacientes con CCC en situación de Eisenmenger, todos ellos en CF 2-4 de la NYHA. El seguimiento clínico hospitalario, con carácter mensual, se realizó incluyendo saturación arterial de oxígeno basal para vigilancia estricta de efectos colaterales, como agravamiento de la hipoxemia sistémica por vasodilatación sistémica prevalente, y analítica completa con transaminasas para control de función hepática. Antes de iniciar el tratamiento y semestralmente después, se realizó el TM6M como valoración objetiva de la capacidad funcional, que es la prueba más importante para conocer el pronóstico de la HAP idiopática³ y ha sido utilizada en ensayos clínicos

previos para valoración de la respuesta al tratamiento entre pacientes con HAP asociada a CC^{4,5}.

Con el seguimiento clínico a largo plazo (mínimo 17 meses y media 25 meses) evaluamos la buena tolerancia del bosentán en estos pacientes, y todos alcanzaron las dosis óptimas de 125 mg/12 h sin alteración de enzimas hepáticas ni otros efectos colaterales. De acuerdo con los estudios publicados previamente, el bosentán administrado a pacientes con CC puso de manifiesto la mejoría de la capacidad de ejercicio sin influir negativamente en la saturación sistémica de oxígeno. Sin embargo, sí hubo variación significativa en los parámetros clínicos evaluados en el estudio: CF NYHA y distancia recorrida en el TM6M. El único paciente retirado de nuestro estudio llevaba 2 años de tratamiento, no mostraba mejoría y persistía en CF 4. A nuestro parecer, la principal causa de la falta de respuesta al tratamiento podría ser la insuficiencia grave de la válvula truncal que condicionaba una disfunción ventricular severa.

Al igual que nuestro grupo, Diller et al han publicado mejoría de la CF y la distancia recorrida en TM6M en tratamiento con bosentán a largo plazo de pacientes con HAP asociada a CC. En este caso, el grupo era más heterogéneo e incluía a 6 pacientes con CCC, pero sin analizar los resultados de estos pacientes separadamente⁴. La mejoría observada en nuestros pacientes se objetiva con un aumento significativo de la distancia recorrida en el test de la marcha realizado en el seguimiento a los 6 meses: 343 ± 121 m ($p = 0,045$) que, a diferencia de estudios recientes publicados, se mantiene en el seguimiento a más de 2 años⁵ (figs. 2 y 3).

Nuestro trabajo presenta una serie de limitaciones, como ausencia de grupo control y pequeño tamaño de la muestra, esto en relación con la baja frecuencia de esta afección. Respecto al diseño del

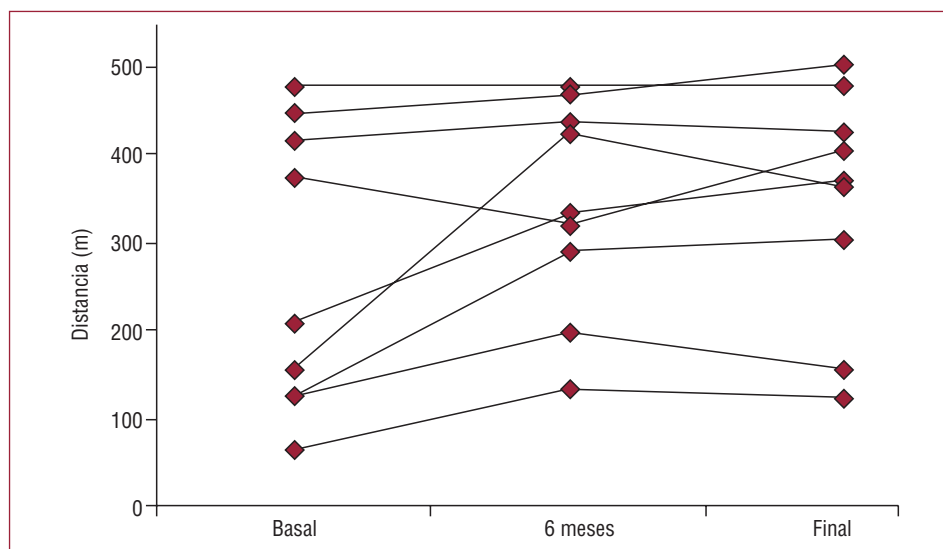


Fig. 3. Evolución individual en la distancia recorrida en metros en la prueba de los 6 min de marcha al inicio, a los 6 meses y al final del seguimiento de pacientes con cardiopatías congénitas complejas en situación de Eisenmenger en tratamiento con bosentán.

estudio, no practicar técnicas invasivas para monitorizar los parámetros hemodinámicos se ha justificado por el abandono del cateterismo derecho en distintas unidades de hipertensión pulmonar para valoración de la respuesta al tratamiento, que han asumido el TM6M como la prueba pronóstica más importante en la HAP⁶.

En conclusión, en nuestra experiencia el bosentán ha ampliado sus indicaciones al demostrar que es clínicamente efectivo en pacientes en situación de Eisenmenger con CCC, y que su beneficio clínico se mantiene durante un largo periodo de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenweig EB, Kerstein D, Barst R. Long term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999;99:1858-65.
2. Galié N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger R, Lauer A. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54.
3. Miyamoto S, Nagoya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujjita M. Clinical correlates and prognostic significance of six minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:487-92.
4. Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, Harries C, Uebing A, Li W. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2007;93:974-6.
5. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DU, Rammos S. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart*. 2007;93:350-4.
6. Raposo-Sonnenfeld I, Otero-González I, Blanco-Aparicio M, Ferrer-Barba A, Medrano-López C. Tratamiento con sildenafil y/o bosentán en niños y jóvenes con hipertensión arterial pulmonar idiopática y síndrome de Eisenmenger. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:366-72.