

# Tratamiento con sildenafil y/o bosentán en niños y jóvenes con hipertensión arterial pulmonar idiopática y síndrome de Eisenmenger

Inés Raposo-Sonnenfeld, Isabel Otero-González, Marina Blanco-Aparicio, Ángela Ferrer-Barba y Constancio Medrano-López

Área Infantil del Corazón. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

**Introducción y objetivos.** La hipertensión arterial pulmonar tiene mal pronóstico en pacientes adultos y pediátricos. El conocimiento actual de los mecanismos que condicionan la hipertensión arterial pulmonar ha permitido descubrir medicamentos como los antagonistas de los receptores de la endotelina e inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, administrables ambos por vía oral y generalmente bien tolerados. En este estudio se valora la capacidad funcional y la tolerancia al ejercicio en el tratamiento a largo plazo con sildenafil o bosentán en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática y síndrome de Eisenmenger, y se comparan los resultados en ambos grupos de pacientes.

**Métodos.** Siete pacientes fueron incluidos en el protocolo de estudio de la hipertensión arterial pulmonar, y en ellos se confirmó el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar idiopática. Se trató con sildenafil a 5 pacientes y con bosentán a 2. Cinco pacientes con comunicación interventricular no restrictiva e hipertensión arterial pulmonar fueron tratados con sildenafil. En uno de ellos se añadió bosentán al tratamiento con sildenafil.

**Resultados.** El sildenafil y el bosentán mejoraron significativamente la capacidad de ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática. El efecto fue menor en los pacientes con fisiología de síndrome de Eisenmenger. La mejoría en la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud fue mayor en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, aunque fue significativa en ambos grupos.

**Conclusiones.** El tratamiento a largo plazo con sildenafil y bosentán mejora la capacidad de ejercicio y la clase funcional en la hipertensión arterial pulmonar idiopática y debida a cardiopatías congénitas. Los cambios son más llamativos en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática.

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

Correspondencia: Dra. I. Raposo Sonnenfeld.  
Área Infantil del Corazón.  
Complejo Hospitalario Juan Canalejo.  
Av. Linares Rivas, 44-7.º A. 15005 A Coruña. España.  
Correo electrónico: irapson@canalejo.org

Recibido el 16 de marzo de 2006.  
Aceptado para su publicación el 3 de enero de 2007.

## Treatment With Sildenafil, Bosentan, or Both in Children and Young People With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension and Eisenmenger's Syndrome

**Introduction and objectives.** Pulmonary arterial hypertension carries a poor prognosis in both adult and pediatric patients. Current understanding of the mechanisms underlying pulmonary arterial hypertension has enabled the rapid development of appropriate drugs, such as endothelin receptor antagonists and 5-phosphodiesterase inhibitors, that can be administered orally and which are generally well tolerated. The aims of the present study were to evaluate functional class and exercise capacity following long-term treatment with sildenafil or bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome and to compare results in the two groups.

**Methods.** Seven patients were included in the pulmonary arterial hypertension study, and diagnoses of idiopathic pulmonary arterial hypertension were confirmed. Five patients were treated with sildenafil, while two received bosentan. The five patients with a non-restrictive ventricular septal defect and pulmonary arterial hypertension were treated with sildenafil. In one patient, bosentan was added to the sildenafil.

**Results.** Both sildenafil and bosentan significantly improved exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. The treatment effect was less in those with Eisenmenger physiology. Although the improvement in World Health Organization functional class was greater in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, it was significant in both groups.

**Conclusions.** Long-term treatment with sildenafil and bosentan improved both exercise capacity and functional class in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and in those with hypertension due to congenital heart disease. The changes were more marked in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.

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

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

6MWT: test de la marcha de 6 minutos.  
 HAP: hipertensión arterial pulmonar.  
 HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociadas con cardiopatías congénitas tienen un sustrato anatómico similar, a pesar del pronóstico mucho más grave de los enfermos con HAPI. Desconocemos su etiopatogenia y los factores que la desencadenan, pero sabemos que la lesión radica en las arterias pulmonares de pequeño calibre y que éstas presentan alteración del endotelio, disminución de su luz, vasoconstricción, trombosis, proliferación vascular y remodelado de las distintas capas de su pared, todo lo cual conlleva una elevación de las resistencias vasculares pulmonares y fallo del ventrículo derecho.

El conocimiento de estas alteraciones anatomopatológicas<sup>1</sup>, la presencia de una disminución de producción de vasodilatadores endógenos, como la prostaciclina y el óxido nítrico (NO), y el aumento en la síntesis de vasoconstrictores, como la endotelina 1 y el tromboxano A<sub>2</sub>, han permitido utilizar medicamentos con un potente efecto vasodilatador y antiproliferativo, como son los análogos de la prostaciclina (epoprostenol, iloprost, treprostínil, beraprost), los antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentán, ambrisentán, sitaxsentán) y los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil). Su utilización ha permitido reducir la alta mortalidad que esta entidad tenía tanto en adultos<sup>2</sup> como en niños<sup>3</sup> y cambiar su evolución natural, mejorando claramente el pronóstico.

Hemos tratado con sildenafil o bosentán a un grupo de pacientes con HAPI (grupo A) y a otro grupo de pacientes con HAP asociada con cardiopatías congénitas (grupo B). Analizamos su respuesta al tratamiento y las posibles diferencias después de un seguimiento durante 2 años.

## MÉTODOS

Desde enero de 2003 hasta enero de 2006 estudiamos a 12 pacientes con HAP, que distribuimos en un grupo A y en un grupo B. En el grupo A incluimos a 7 pacientes, 6 con HAPI y uno con HAP y una pequeña comunicación interventricular restrictiva residual. De ellos, 5 estaban en clase funcional III, uno en clase funcional II y otro en clase funcional IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En el grupo B incluimos a 5 pacientes con síndrome de Eisenmenger y cardiopatía compleja con comunicación interventricular no restrictiva, todos ellos en clase funcional III (tabla 1).

El protocolo de estudio comprendía historia clínica, electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiografía transtorácica, gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión, tomografía axial computarizada, angiorresonancia de tórax, anticuerpos antinucleares, serologías de virus B, C y VIH, estudio de hipercoagulabilidad, pruebas hepáticas y tiroideas y, en niños mayores de 5 años, pruebas de función respiratoria y test de la marcha de 6 minutos (6MWT).

A todos los pacientes del grupo A se les practicó estudio hemodinámico en situación basal y test de vasodilatación agudo con óxido nítrico (NO). Basalmente y después de la administración de NO se determinaron presiones y saturaciones de O<sub>2</sub> y se calcularon resistencias pulmonares, sistémicas, índice cardiaco pulmonar e índice cardiaco sistémico (tabla 2). El test de vasodilatación agudo se hizo administrando NO, 10-20 ppm, con O<sub>2</sub>. Se consideró positivo si la presión media pulmonar bajaba, al menos, 10 mmHg y se situaba por debajo de 40 mmHg<sup>4</sup>.

De los 5 enfermos con síndrome de Eisenmenger (grupo B), 2 habían sido cateterizados en otro centro y 3 en el nuestro. A todos se les hizo test de vasodilatación agudo.

Cinco pacientes del grupo A recibieron sildenafil, 1 o 2 mg/kg, repartido en 3 dosis. Dos niños con HAPI recibieron bosentán. En uno la dosis inicial fue 31,25 mg 2 veces al día, durante un mes y la dosis de mantenimiento 62,5 mg 2 veces al día, pues pesaba menos de 40 kg. En el otro, 62,5 mg 2 veces al día, durante el primer mes y 125 mg 2 dosis diarias, como dosis de mantenimiento. Su peso era superior a 40 kg<sup>5</sup>.

La decisión de iniciar tratamiento a los enfermos con Eisenmenger (grupo B) vino determinada por un empeoramiento de la sintomatología, aumento de la disnea y/o hemoptisis de repetición. Todos ellos fueron tratados con sildenafil 50 mg cada 8 h. En un caso se añadió bosentán en un intento de optimizar su situación clínica, previa a cirugía de escoliosis.

En todos los casos la medicación fue administrada tras recibir consentimiento informado, prescribiéndose en uso compasivo, tras la autorización del Ministerio de Sanidad.

Todos los pacientes fueron evaluados cada 3 meses con electrocardiograma, ecocardiografía, test de la marcha, índice de disnea de Borg, saturación basal, durante la marcha y finalizada ésta, y valoración del grado funcional, durante un mínimo de 2 años. Se hicieron determinaciones de enzimas hepáticas mensualmente a los enfermos tratados con bosentán.

En el análisis estadístico, la comparación de dos medidas de datos pareados para comparar los valores hemodinámicos de la presión pulmonar media basal y tras NOi en el test de vasodilatación agudo, así como la presión pulmonar basal y tras 2 años, estudiada por ecocardiografía Doppler, se realizó por medio de procedimientos no paramétricos (test de Wilcoxon). La

TABLA 1. Características basales

	Sexo	Edad	Diagnóstico	CF	6MWT	SatO <sub>2</sub> (%)	Medicación
Grupo A							
1	Varón	1	HAPI CIA	IV	–	90	Dig+Diu+ sildenafil+ acenocumarol
2	Varón	6	HAPI	II	300	95	Sildenafil+ acenocumarol
3	Varón	9	HAPI	III	385	95	Bosentán+ acenocumarol
4	Mujer	11	HAPI	III	390	95	Sildenafil+ acenocumarol
5	Mujer	12	HAPI	III	450	97	Dig+Diu+ sildenafil+ acenocumarol
6	Varón	12	HAPI	III	450	94	Bosentán+ acenocumarol
7	Mujer	16	HAPI CIV*	III	390	94	Sildenafil+ acenocumarol
Grupo B							
8	Varón	20	CAVC Trisomía 21	III	240	87	Dig+Diu+alopurinol+ sildenafil
9	Varón	31	CAVC + DSVD	III	450	88	Dig+Diu+sildenafil
10	Mujer	12	DTGA CIV	III	220	89	Dig+Diu+ sildenafil+ bosentán
11	Mujer	17	CAVC Trisomía 21	III	360	90	Dig+Diu+sildenafil
12	Mujer	19	CAVC Trisomía 21	III	160	91	Dig+Diu+sildenafil

AAS: ácido acetilsalicílico; CAVC: canal auriculoventricular completo; CF: clase funcional OMS; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; CIV\*: CIV residual restrictiva tras corrección quirúrgica; Dig: digoxina; DSVD: doble salida del ventrículo derecho; DTGA: D transposición de las grandes arterias; Diu: diuréticos; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; SatO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno; 6MWT: test de marcha de 6 minutos en metros caminados.

comparación de más de dos muestras relacionadas (HAPI y Eisenmenger) basal, a los 6 meses y a los 2 años, se realizó por medio de la prueba de Friedman.

## RESULTADOS

Las condiciones basales de los 12 pacientes con HAP están reflejadas en la tabla 1.

Incluimos en el primer grupo con HAPI (grupo A) 2 niños con cortocircuito intracardiaco, el n.º 1 con una comunicación interauricular tipo ostium secundum y el séptimo con una comunicación interventricular restrictiva, residual, corregida quirúrgicamente 10 años antes.

La edad en estos pacientes (grupo A) estaba entre 1 y 16 años, media de 9,57 años (mediana, 11). El sexo era masculino en 4 y femenino en 3. El paciente n.º 1, en clase funcional IV, no pudo hacer el 6MWT, por su corta edad. Los 6 enfermos restantes, diagnosticados de HAPI, recorrieron  $394 \pm 55$  m (mediana, 390). Destacaron los pacientes 5 y 6, que anduvieron 450 m en 6 min a pesar de su elevada presión arterial pulmonar en situación basal. Después de 2 años de tratamiento alcanzaron 600 m en 6 min.

Los 5 pacientes en situación Eisenmenger con cardiopatía compleja (grupo B) tenían un gran cortocircuito no restrictivo: 4 canal AV completo, uno de ellos asociado a ventrículo derecho de doble salida, y un paciente D-transposición de las grandes arterias y comunicación interventricular. La edad estaba comprendida entre 12 y 31 años; media, 19,8 (mediana, 19). Dos eran varones y 3 mujeres. Los metros recorridos en situación basal fueron  $286 \pm 117$  m (mediana, 240). A un paciente con D-transposición de las grandes arterias se le hizo *switch* arterial paliativo antes del inicio del tratamiento.

Se administró acenocumarol a todos los pacientes con HAPI<sup>6</sup>. No se administraron anticoagulantes a los pacientes con Eisenmenger.

En el grupo de los HAPI (grupo A) la media de presión pulmonar sistólica fue  $90,4 \pm 27,5$  mmHg (mediana, 85); diastólica,  $46,8 \pm 17,3$  mmHg (mediana, 43) y media,  $61,5 \pm 20,5$  mmHg (mediana, 55). La media de resistencias pulmonares arteriolares indexadas fue  $14,7 \pm 7,7$  (mediana, 12,2) UW/m<sup>2</sup>. La media de saturaciones de O<sub>2</sub> de  $94,2 \pm 2\%$  (mediana, 95)

En el grupo de los pacientes con Eisenmenger (grupo B) la media de presión pulmonar sistólica fue 97,8

**TABLA 2. Hemodinámica en situación basal**

Paciente	RPAi UW/m <sup>2</sup>	PAP S/D/M mmHg	ICP l/min/m <sup>2</sup>	RSi UW/m <sup>2</sup>	PAS S/D/M mmHg	ICS l/min/m <sup>2</sup>
1	6,5	75/40/52	7,3	7,5	72/42/52	6,6
2	9,5	68/35/46	4	19,5	105/65/78	4
3	12,2	85/45/58	3,37	16,9	80/60/67	3,37
4	13,1	75/45/55	3,64	21,4	118/65/83	3,64
5	29,8	150/85/107	1,94	41,2	125/80/95	1,94
6	19,8	90/43/59	3	22,5	110/65/80	3
7	12,1	90/35/54	3,93	18	95/65/75	3,99
8	18,75	115/65/85	4	13,3	120/60/90	6,2
9	11,2	90/50/63	3	21,6	110/53/73	1,9
10	15	100/57/71	4,3	9,7	100/50/67	6,1
11	18	110/70/90	4,17	13	120/68/94	6,33
12	11,9	74/52/59	8,5	13	80/48/59	8,5

ICP: índice cardiaco pulmonar; ICS: índice cardiaco sistémico; PAP: presión arterial pulmonar; PAS: presión arterial sistémica; RPAi: resistencias pulmonares arteriolares indexadas; RSi: resistencias sistémicas indexadas; S/D/M: presión sistólica, diastólica, media; UW/m<sup>2</sup>: unidades Wood/m<sup>2</sup>.

± 16,4 mmHg (mediana, 100); diastólica, 58,8 ± 8,5 mmHg (mediana, 57) y media, 73,6 ± 13,5 mmHg (mediana, 71). La media de las resistencias pulmonares arteriolares fue de 15 ± 3,4 (mediana, 15) UW/m<sup>2</sup>. La media de saturación de O<sub>2</sub> fue del 89 ± 1,6%; mediana, 89% (tablas 1 y 2).

El test de vasodilatación agudo con óxido nítrico fue negativo en todos los pacientes (fig. 1).

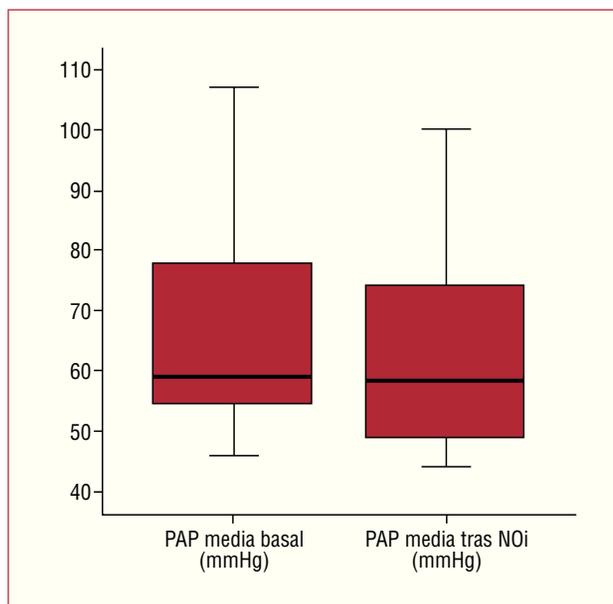
La respuesta al esfuerzo mejoró en ambos grupos significativamente, pero la mejoría fue mayor en el grupo A. En este grupo, la media de metros recorridos en situación basal fue 394,2 ± 55,2 m (mediana, 390). A los 6 meses, 464,2 ± 38,3 m (mediana, 470) y a los 2 años, 526,7 ± 44,6 m (mediana, 510) (fig. 2).

En los pacientes del grupo B la media de metros recorridos en situación basal fue 286 ± 117 (mediana 240). A los 6 meses, 321 ± 109 (mediana, 260) y a los 2 años, 393 ± 124 (mediana, 340) (fig. 3).

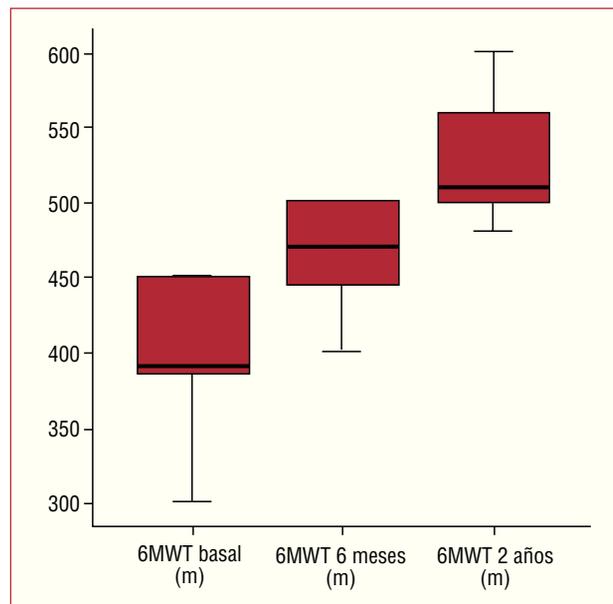
La clase funcional mejoró significativa y llamativamente en los pacientes del grupo A en los 2 años de seguimiento. Finalizados éstos no había ningún paciente en clase funcional IV ni en clase funcional III (fig. 4).

La mejoría no fue tan grande en el grupo B, pero fue significativa. Cambiaron la clase funcional de III a II 3 pacientes con canal AV. Un paciente no cambió de clase funcional y el otro solamente después de pasado un año de tratamiento (fig. 5).

Realizamos seguimientos ecocardiográficos (regurgitación tricúspide, índice de excentricidad del ventrículo izquierdo, índice de Tei y área de la aurícula derecha) periódicamente sin encontrar variaciones estadísticamente significativas. La media de presión pulmonar basal, medida con eco-Doppler fue 91,2 ± 20,3 mmHg (mediana, 92) y 86,2 ± 19 mmHg (mediana, 86) a los 2 años (fig. 6).



**Fig. 1.** Presión arterial pulmonar media basal y tras test de vasodilatación con NOi (óxido nítrico inhalado).



**Fig. 2.** Evolución del test de la marcha de 6 minutos en pacientes con HAPI. HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; 6MWT: test de la marcha de 6 minutos.

Un año después de iniciado el tratamiento se practicaron estudios hemodinámicos en 3 pacientes del grupo A. Tampoco fueron significativos los cambios.

Desde que en el año 2005 Wilkins et al<sup>7</sup> introdujeron la resonancia magnética como estudio de la HAP, comprobando disminución de la masa miocárdica del ventrículo derecho en los pacientes tratados con sildenafil, estamos repitiendo los estudios y revisando los iniciales para un mejor seguimiento de estos pacientes.

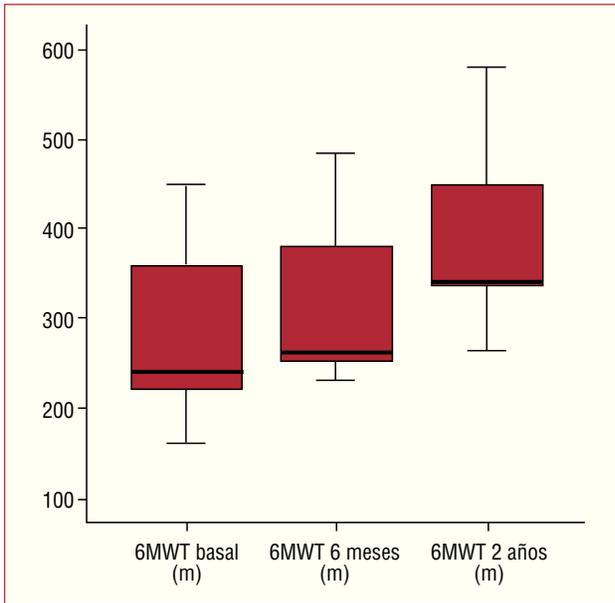


Fig. 3. Evolución del test de la marcha en pacientes con Eisenmenger.

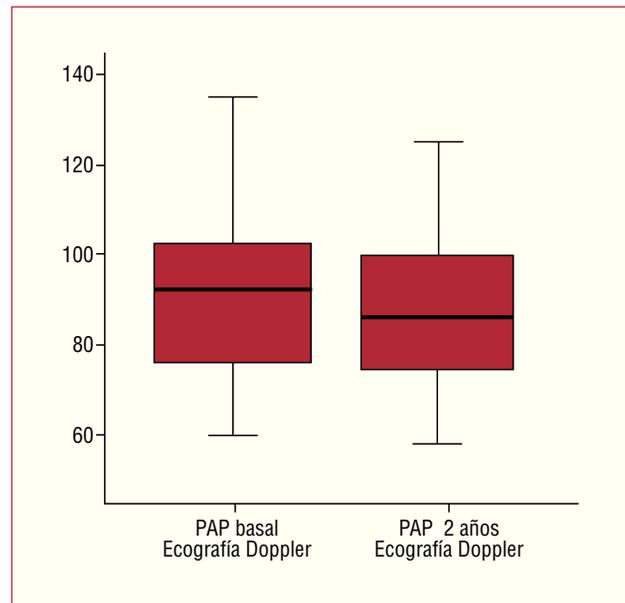


Fig. 6. Cambios en la presión arterial pulmonar (PAP) por eco-Doppler.

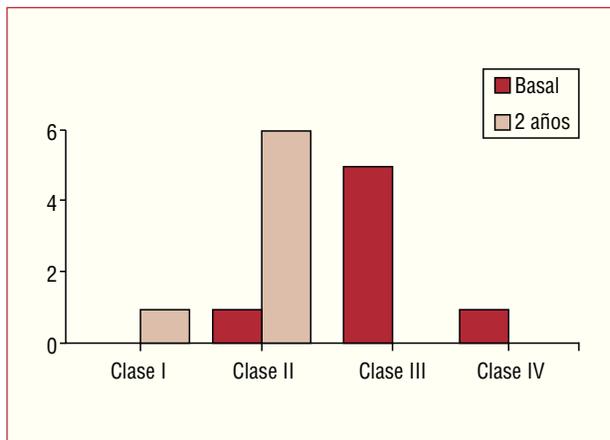


Fig. 4. Cambios en la clase funcional (OMS) en pacientes con HAPI.

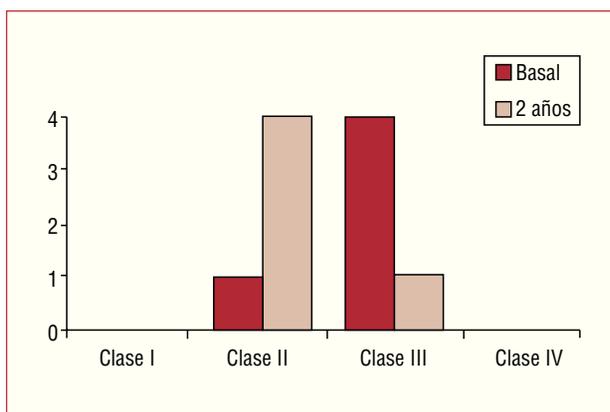


Fig. 5. Cambios en la clase funcional OMS en pacientes con Eisenmenger.

Sildenafil o bosentán se mantuvieron un mínimo de 2 años.

Además del tratamiento vasodilatador, los pacientes del grupo HAPI recibieron acenocumarol y sólo dos, digoxina y diuréticos. Los pacientes con síndrome de Eisenmenger no recibieron acenocumarol. Todos ellos están con digoxina y diuréticos (tabla 1).

Ningún paciente tuvo efectos secundarios importantes. Dos pacientes del grupo Eisenmenger habían tenido hemoptisis antes del inicio del tratamiento, y 3, aumento de la disnea. Los 2 primeros no tuvieron hemoptisis durante los 2 años de tratamiento y la disnea cedió en los otros 3. Dos jóvenes de 11 y 12 años, pertenecientes al grupo A, tuvieron menorragias y procesos sincopales un año después de iniciado el tratamiento. La clínica cedió tratando la anemia y regulando las menstruaciones. Ninguno de los pacientes tratados con bosentán tuvo alteraciones de las enzimas hepáticas.

## DISCUSIÓN

Con la aparición del epoprostenol<sup>8</sup>, análogo de la prostaciclina administrable solamente por vía intravenosa, para el tratamiento de la HAPI, se produjo un cambio alentador en el pronóstico de esta enfermedad, al mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. El iloprost y el treprostinil, administrables en inhalación o por vía subcutánea<sup>9,10</sup>, también mejoran la capacidad de ejercicio y la calidad de vida. No obstante, la vía de administración intravenosa, inhalada o subcutánea conlleva efectos adversos, a veces graves.

En el año 2002 se hizo posible la administración de bosentán<sup>11-14</sup> y sildenafil en Europa<sup>15-19</sup>. Tenían la gran ventaja de que se podían administrar por vía oral.

El bosentán es un antagonista no selectivo de los receptores de la endotelina, presente en cantidades elevadas en los pacientes con HAP. Su utilización en pacientes con HAPI demostró mejoría de la clase funcional<sup>11,20</sup> y distintos autores lo usaron en pacientes con fisiología Eisenmenger sin reseñar efectos secundarios indeseables, con mejoría del estado funcional<sup>21</sup>. El estudio Breathe-5 es el más amplio publicado hasta el momento<sup>22</sup>.

El sildenafil inhibe la 5-fosfodiesterasa presente en el pulmón, e impide la degradación del guanosínmonofosfato cíclico (cGMP), incrementando la actividad del NO endógeno. Tiene una potente acción vasodilatadora pulmonar<sup>23</sup>. Numerosos autores han descrito su utilización en pacientes con HAPI y en enfermos con HAP y cardiopatías congénitas<sup>15-18,23-25</sup>. El estudio aleatorizado más amplio fue publicado por Galié et al<sup>26</sup>.

Antes de iniciar este estudio, administramos iloprost inhalado a 2 pacientes con HAPI, de 12 años y 6 meses, en grado funcional IV. Desgraciadamente fallecieron ambos, el primero un mes después de haber sido trasplantado de pulmón en nuestro centro y el otro en espera de trasplante en otro centro. Con el paciente n.º 1 del grupo A, lactante en clase funcional IV, nos decidimos a usar sildenafil, y la mejoría, ya durante su estancia hospitalaria, fue tan importante que seguimos administrando este fármaco de forma ambulatoria. Posiblemente el resultado no hubiera sido tan espectacular de no existir la comunicación interauricular.

Usamos más frecuentemente el sildenafil que el bosentán por la posibilidad de utilizar dosis pequeñas en lactantes, su disponibilidad en solución y por vía intravenosa<sup>16</sup> y por su menor coste<sup>18,27</sup>. En 2 varones de 9 y 12 años preferimos utilizar bosentán para evitar posibles efectos secundarios inherentes al sildenafil. El resultado fue espectacular con ambos fármacos, después de 6 meses de tratamiento, incrementando su efecto beneficioso a medida que aumentaba su duración (fig. 2). En la paciente con D-TGA y CIV, sometida a *switch* paliativo, añadimos bosentán al tratamiento con sildenafil por escasa respuesta al primer tratamiento y esperando un efecto sinérgico con los dos fármacos.

Todos los pacientes del grupo B tenían una cardiopatía compleja con gran comunicación interventricular no restrictiva. Su respuesta al tratamiento fue similar. La respuesta al tratamiento del caso número 7, una niña con HAP y pequeña CIV restrictiva residual, fue mucho mejor. Su HAP había aparecido varios años después de la intervención. Por todo ello decidimos incluirla en el grupo A.

La valoración ecocardiográfica en las revisiones trimestrales se hizo analizando el grado de regurgitación

tricúspide, el índice de excentricidad del VI, área de la aurícula derecha y el índice de TEI<sup>28</sup>. Al igual que otros autores<sup>12</sup>, no hemos visto una respuesta uniforme ni estadísticamente significativa en 2 años de tratamiento (fig. 6).

Practicamos cateterismos, 1 año después de iniciado el tratamiento, a 3 pacientes con HAPI (grupo A) sin observar modificaciones significativas en los parámetros hemodinámicos. Actualmente no utilizamos el cateterismo derecho para valorar la respuesta al tratamiento. La práctica de esta técnica invasiva sólo está indicada si hay deterioro clínico del paciente y/o se considera un cambio en el tratamiento.

El test de la marcha (6MWT) es hasta ahora la prueba más importante para conocer el pronóstico de la HAP<sup>29</sup>, pues predice la morbimortalidad. En nuestros 2 grupos hubo mejoría, pero fue ostensiblemente mayor en el grupo A.

Los cambios de la clase funcional, evidentes en todos los pacientes de los grupos A y B, también fueron más importantes en el primer grupo.

## CONCLUSIONES

De nuestra experiencia, al igual que la de otros autores, se puede deducir que los pacientes con HAPI o HAP asociada a cardiopatías congénitas mejoran con los nuevos fármacos vasodilatadores pulmonares. Creemos que en los enfermos con HAPI en grado funcional III, parámetros hemodinámicos de HAP severa y test de vasodilatación agudo negativo, es preciso instaurar un tratamiento precoz para aumentar su supervivencia. En cambio, en los enfermos con Eisenmenger, la indicación debe hacerse cuando se haya establecido una clínica indeseable o un agravamiento de su enfermedad. Tanto en unos como en otros el sildenafil y el bosentán mejoran la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, pero los efectos son más espectaculares en los enfermos con HAPI que en los enfermos con Eisenmenger.

Es evidente que este tipo de estudio, en un diseño «cuasi» experimental, con mediciones de antes y después, puede estar afectado por variables que pudieron modificar el curso de los acontecimientos, independientemente de la exposición farmacológica. La información de la evidencia disponible nos indica que, al menos los enfermos con HAPI, podrían haber fallecido sin tratamiento con vasodilatadores pulmonares. Por ello, aunque la posible presencia de otras variables de confusión pudiera cambiar el curso de su evolución clínica, consideramos que este estudio pone de manifiesto que la exposición a los fármacos de interés es responsable de los cambios objetivados. No obstante, necesitamos más tiempo y más estudios para poder confirmar los resultados hallados en nuestra corta serie.

## BIBLIOGRAFÍA

- Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:135-245.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bagofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115:343-9.
- Houde C, Bohn DJ, Freedom R, Rabinovitch M. Profile of paediatric patients with pulmonary hypertension as judged by responsiveness to vasodilators. *Br Heart J*. 1993;70:461-8.
- Galié N, Torbicki A, Barst R, Darteville 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.
- Barst RJ, Dunbar I, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Dovan A. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73:372-82.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:76-81.
- Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1292-7.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoan MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostanol) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334:296-301.
- Olschewski H, Simonneau G, Galié N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9.
- Simonneau G, Barst RJ, Galié N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:800-4.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galié N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
- Galié N, Hinderleiter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1380-6.
- 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.
- Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73:372-82.
- Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart*. 2000;84:e4.
- Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, Stiller B, Nagdyman N, Hübler M, et al. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation*. 2003;108 Suppl II:167-73.
- Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2003;108:2066-9.
- Karatzas AA, Bush A, Magee AC. Reversal of shunting in pulmonary hypertension after treatment with oral sildenafil. *Cardiol J*. 2002;12:561-2.
- Jackson G, Chambers J. Sildenafil for primary pulmonary hypertension: short and long-term symptomatic benefit. *Int J Clin Pract*. 2002;56:397-8.
- McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galié N, et al. Survival with first line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25:244-9.
- Gatzoulis MA, Rogers P, Li W, Harries C, Cramer D, Ward S, et al. Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger Physiology. *Int J Cardiol*. 2005;98:147-51.
- Galié N, Beghetti M, Gatzoulis M, Granton J, Berger R, Lauer A, et al. (Breathe-5 investigators): Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter double-blind randomized placebo controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54.
- Reffelmann T, Klones RA. Therapeutic potential of phosphodiesterase 5 inhibition for cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;239:239-44.
- Mikhail GW, Prasad SK, Li W, Rogers P, Chester AH, Bayne S. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: acute and mid-term effects. *Eur Heart J*. 2004;25:431-6.
- Karatzas AA, Bush A, Magee AG. Safety and efficacy of sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2005;100:267-73.
- Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
- Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2004;24:1007-10.
- Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoan MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9:838-47.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. 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.