

Resultados a largo plazo del tratamiento con bosentán en la hipertensión arterial pulmonar

Antonio Román^a, Pilar Gispert^a, Víctor Monforte^a, Carlos Bravo^a, Enric Domingo^b y Ferran Morell^a

^aServei de Pneumologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^bServei de Cardiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

OBJETIVO: El tratamiento con bosentán mejora la capacidad de ejercicio de los pacientes con hipertensión pulmonar. Son muy escasos los estudios que evalúan este tratamiento a largo plazo, que es el objetivo propuesto en el presente trabajo.

PACIENTES Y MÉTODOS: Un grupo de 22 pacientes—18 mujeres y 4 varones, con una edad media de 45,5 años (rango: 19-77 años)— con hipertensión pulmonar en clase funcional III recibieron tratamiento con bosentán entre abril de 2002 y junio de 2005. La hipertensión pulmonar era idiopática en 10 casos y estaba asociada a cardiopatía corregida (n = 4), esclerodermia (n = 4), embolia periférica (n = 3) e hipertensión portal (n = 1) en los restantes. Se estudiaron los datos clínicos y hemodinámicos y los cambios que habían experimentado desde el inicio del tratamiento hasta el fin del estudio.

RESULTADOS: El seguimiento medio de los pacientes fue de 15,7 meses (rango: 12,6-31,8). La clase funcional mejoró o se estabilizó a los 3 meses de tratamiento en 21 (95%) y al año en 14 (64%). La distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 min se incrementó a los 3 meses de tratamiento una media de 64,5 m, mejoría que se mantuvo a los 6, 12 y 18 meses. El tratamiento se interrumpió en 4 pacientes (18%): por muerte en 2 casos, por empeoramiento en uno y por intolerancia a la medicación en otro. En otros 4 pacientes (18%) se objetivó falta de eficacia. Ningún paciente presentó hepatotoxicidad remarcable.

CONCLUSIONES: Los resultados del presente estudio apoyan la idea de que el tratamiento con bosentán se asocia a una mejoría clínica y de la capacidad de ejercicio a largo plazo en aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con hipertensión pulmonar.

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

Long-term Outcomes of Treatment With Bosentan in Pulmonary Hypertension

OBJECTIVE: Treatment with bosentan improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension. Few studies have assessed treatment with this drug over long periods. The aim was therefore to assess long-term treatment with bosentan.

PATIENTS AND METHODS: A group of 22 functional class III patients—18 women and 4 men, mean age, 45.5 years (range, 19-77 years)—with pulmonary hypertension were treated with bosentan between April 2002 and June 2005. Pulmonary hypertension was idiopathic in 10 patients. In the remaining patients, etiologies were associated with corrected congenital heart disease (n=4), scleroderma (n=4), peripheral embolism (n=3), and portal hypertension (n=1). Clinical and hemodynamic variables and their changes between baseline and the end of study were analyzed.

RESULTS: The mean duration of follow-up of the patients was 15.7 months (range, 12.6-31.8 months). Functional class improved or stabilized after 3 months of treatment in 21 (95%) and after 1 year in 14 (64%). At 3 months, the distance covered in the 6-minute walk test increased by a mean of 64.5 m, an improvement that was maintained at 6, 12, and 18 months. Treatment was interrupted in 4 patients (18%). Reasons for discontinuation were death in 2 patients, deterioration in 1 patient, and intolerance of the medication in 1 patient. Treatment was ineffective for 4 patients (18%). No patient experienced notable liver toxicity.

CONCLUSIONS: The results of this study suggest that treatment with bosentan is associated with long-term improvement in clinical variables and exercise capacity in approximately two thirds of the patients with pulmonary hypertension.

Key words: Bosentan. Endothelin receptors. Pulmonary hypertension.

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HTP) es una enfermedad grave y de curso progresivo, que cuando es idiopática presenta una mortalidad del 50% a los 3 años

del diagnóstico¹. El término HTP, tal como se propuso en la última reunión de consenso, celebrada en Venecia en 2003, incluye la HTP idiopática, la HTP familiar, la HTP asociada a enfermedades del tejido conectivo, enfermedades hepáticas, cardiopatías congénitas, consumo de tóxicos (p. ej., aceite tóxico) o fármacos, y también a los pacientes que desarrollan la enfermedad debido a estímulos como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Las alteraciones anatómicas de la vasculatura pulmonar son prácticamente idénticas en todas estas formas de la enfermedad. El tratamiento convencional incluye, fundamentalmente, vasodilatado

Estudio parcialmente financiado por Red Respira-ISCiii-RTIC-03/11 y RTIC Trasplantes.

Correspondencia: Dr. A. Román.
Servei de Pneumologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: aroman@vhebron.net

Recibido: 20-12-2005; aceptado para su publicación: 23-5-2006.

res y anticoagulantes. En los pacientes más graves está demostrado que el tratamiento más agresivo, mediante la infusión continua de epoprostenol intravenoso, consigue mejorar la supervivencia. Este éxito del epoprostenol ha estimulado el desarrollo de nuevos fármacos con efectos similares, pero que son más estables y pueden administrarse por otras vías distintas de la intravenosa.

Datos experimentales han demostrado que la endotelina 1 desempeña un papel importante en la patogenia de la HTP. De hecho, es un mediador importante en una gran variedad de procesos celulares y tisulares, especialmente vasoconstricción, hipertrofia, fibrosis, inflamación y activación neurohormonal. Es conocido que sus valores en sangre periférica y en tejido pulmonar se relacionan con la gravedad de la HTP². Sus efectos patológicos están mediados por 2 receptores, el A y el B. En los pacientes con HTP los receptores de la endotelina 1 están aumentados en la capa media de las arterias pulmonares pequeñas, con un predominio de receptores de tipo B³. La activación de éstos en las células endoteliales promueve la producción de óxido nítrico y, consiguientemente, provoca vasodilatación. Por el contrario, cuando estos receptores B se activan en la capa muscular media de las arterias pulmonares pequeñas, donde están aumentados en la HTP, el efecto es vasoconstrictor.

En los últimos años los antagonistas de los receptores de la endotelina, especialmente el bosentán, han incrementado las opciones de tratamiento de los pacientes con HTP. El bosentán es el primer representante de toda una nueva familia de fármacos administrados por vía oral que actúan bloqueando los receptores A y B de la endotelina 1. Los ensayos clínicos han demostrado mejoras de la capacidad de ejercicio, disnea y hemodinámica pulmonar, que persisten a los 7 meses⁴⁻⁶. Se dispone de muy pocos datos sobre el seguimiento a largo plazo de los pacientes en tratamiento con bosentán⁷, y aún es más escasa la información sobre los efectos de éste en los pacientes con HTP asociada a otras enfermedades como los defectos congénitos cardíacos corregidos, la embolia crónica periférica o la hipertensión portal.

En el presente artículo se describe la experiencia de un centro en el tratamiento a largo plazo con bosentán en pacientes con HTP tanto idiopática como asociada a otros problemas, fuera del ambiente de un ensayo clínico.

Pacientes y métodos

Pacientes

Tras la publicación en 2002 de las primeras evidencias que demostraban la eficacia del bosentán en el tratamiento de la HTP, decidimos adaptar nuestro protocolo de tratamiento para estos pacientes e introducir dicho fármaco como tratamiento de primera opción en los pacientes en clase funcional III. En el presente estudio analizamos los datos clínicos y hemodinámicos de 22 pacientes consecutivos con HTP a quienes se indicó tratamiento con bosentán en nuestro hospital desde junio de 2002 hasta junio de 2004. Se estableció el cierre del estudio con un mínimo de un año de seguimiento en junio de 2005. Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión en el estudio: *a*) HTP confirmada por cateterismo derecho; *b*) tratamiento con bosentán con seguimiento mínimo de un año, y *c*) la utilización previa de antagonistas de los canales de calcio

(5 pacientes) no excluyó la participación en el estudio. Sin embargo, se excluyó a los pacientes enviados a nuestro centro en tratamiento con bosentán. La población de estudio estaba formada por 18 mujeres y 4 varones con una edad media de 45,4 años (rango: 19-77) en el momento del inicio del tratamiento. La HTP era de origen idiopático en 10 pacientes, estaba asociada a esclerodermia difusa en 4, a una enfermedad cardíaca congénita corregida en 4 (transposición de grandes vasos corregida en 2 pacientes; comunicación interventricular en uno, y anomalía de cojinetes endocárdicos en otro), era debida a embolia pulmonar crónica periférica en 3 y estaba relacionada con hipertensión portal en un paciente. El tiempo medio entre el diagnóstico de la HTP y el inicio del tratamiento con bosentán fue de 27,2 meses (rango: 0,2-120). Todos los pacientes se encontraban en clase funcional III de la New York Heart Association (NYHA) cuando comenzaron el tratamiento. A todos ellos se les diagnosticó mediante cateterismo derecho. En 16 el cateterismo derecho se realizó en el momento de iniciar el tratamiento con bosentán. En estos últimos pacientes se efectuó una prueba vasodilatadora aguda mediante la infusión intravenosa de epoprostenol. En estos 16 pacientes la presión arterial pulmonar sistólica/diastólica/media (PAPs/d/m) fue de 83/31/48 mmHg y el índice cardíaco medio de 2,3 l/min/m². De los 22 pacientes, 17 no habían recibido previamente tratamiento específico para su HTP, mientras que los 5 restantes habían sido tratados con antagonistas del calcio con anterioridad.

Métodos

El tratamiento con bosentán se inició a una dosis de 62,5 mg cada 12 h durante el primer mes, para incrementarla a 125 mg cada 12 h siempre que el paciente lo tolerase. La función hepática, el hemograma, la función renal y el ácido úrico se estudiaron antes del inicio del tratamiento, mensualmente durante los primeros 6 meses y, con posterioridad, cada 3 meses. La clase funcional (NYHA) se estableció antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente, cada 3 meses de tratamiento, mientras el paciente permaneció en monoterapia con bosentán. Antes de comenzar el tratamiento y cada 3 meses una vez iniciado, los pacientes realizaron una prueba de la marcha de 6 min (PM6M), que se efectuó de una forma protocolizada. Se recogió el número de metros caminados y no se utilizaron valores teóricos⁸. Otras variables recogidas fueron la supervivencia, la necesidad de un trasplante pulmonar o de otro fármaco específico para la HTP. Se consideró fracaso terapéutico el fallecimiento, la necesidad de trasplante pulmonar o de otro fármaco específico para HTP o el empeoramiento clínico del paciente.

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar y rango. El proyecto fue revisado y aceptado por el Comité Ético del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Resultados

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 15,7 meses (rango: 12,6-31,8). Murieron 2 pacientes, uno a los 3 meses de iniciado el tratamiento por quemaduras extensas accidentales (fallecimiento no relacionado) y el otro a los 6 meses por muerte súbita. La supervivencia global a los 18 meses fue del 91%. El tratamiento se interrumpió en 4 pacientes (18%) a los 134 días (rango: 30-255) de media. Las causas de la retirada del tratamiento fueron: fallecimiento (2 pacientes), empeoramiento (un caso) y síndrome pseudogripal (un paciente). Se consideró que 4 pacientes más (18%) presentaban fracaso terapéutico, definido por la necesidad de otro fármaco

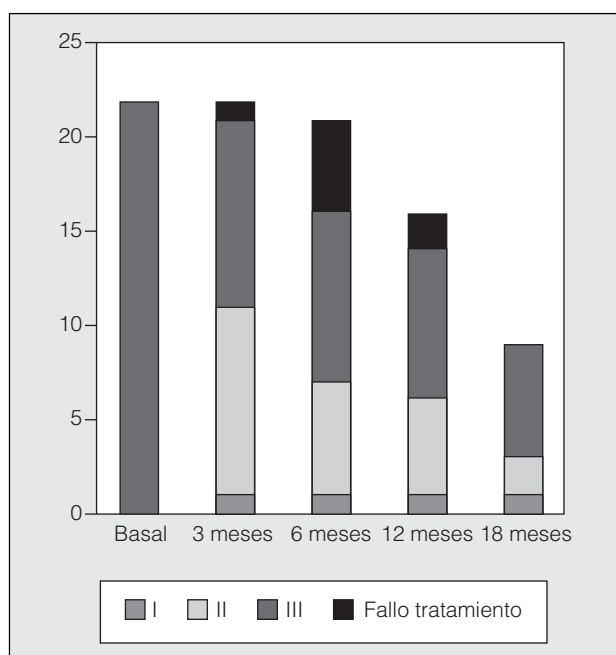


Fig. 1. Cambios en la clase funcional según la clasificación de la New York Heart Association en 22 pacientes en tratamiento con bosentán. A los 3 meses: 22 pacientes, y uno deja el tratamiento el día 30. A los 6 meses: 21 pacientes, 2 fallecidos y 3 empeoran. A los 12 meses: 16 pacientes, 2 empeoran. A los 18 meses: 9 pacientes.

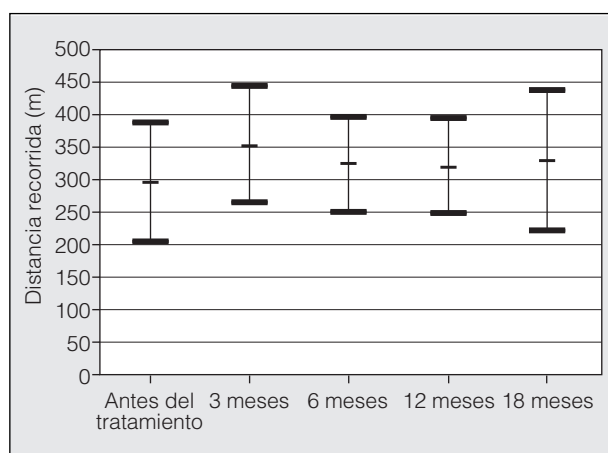


Fig. 2. Cambios en la distancia caminada en la prueba de la marcha de 6 min en 22 pacientes (media \pm desviación estándar).

co específico para la HTP. El fármaco añadido fue iloprost inhalado en 3 pacientes entre el quinto y sexto meses de iniciado el bosentán, y treprostinil subcutáneo en otro paciente a los 8 meses de comenzar el tratamiento con bosentán (tabla I).

A los 3 meses de iniciar el tratamiento con bosentán se observó una mejoría o estabilización de la clase fun-

cional en 21 pacientes (95%); el paciente restante había interrumpido el tratamiento precozmente por un síndrome seudogripal que se interpretó como efecto secundario. Esta mejoría o estabilización de la clase funcional se mantuvo en 16, 14 y 9 pacientes a los 6, 12 y 18 meses, respectivamente (fig. 1). Antes de iniciar el tratamiento con bosentán los pacientes caminaron una media (desviación estándar) de 296 ± 90 m (rango: 180-471) en la PM6M. La distancia recorrida en la misma prueba fue mayor a los 3 meses (351 ± 81 m; incremento medio de 64,5 m) y se mantuvo a los 6 meses (323 ± 73 m; incremento medio respecto a la basal de 39,6 m), 12 meses (319 ± 72 m; incremento medio respecto a la basal de 76 m) y 18 meses (330 ± 106 m; incremento medio respecto a la basal de 118 m), tal como se expresa gráficamente en la figura 2.

TABLA I

Datos demográficos, diagnóstico y evolución de 22 pacientes con hipertensión arterial pulmonar en tratamiento con bosentán

Sexo	Edad (años)	Diagnóstico	Seguimiento (días)	Evolución clínica desde el inicio con bosentán hasta el fin del estudio
Mujer	24	Comunicación interventricular corregida	564	Mejoría
Mujer	59	Embolia crónica periférica	715	Mejoría
Mujer	50	Idiopática	956	Mejoría
Mujer	44	Cardiopatía congénita compleja corregida	535	Mejoría
Mujer	46	Idiopática	30*	Síndrome seudogripal
Mujer	67	Idiopática	705	Estable
Varón	26	Embolia crónica periférica	835	Mejoría
Mujer	19	Transposición de grandes vasos corregida	98*	Muerte súbita
Varón	44	Idiopática	118*	Mejoría. Muerte por quemadura accidental
Mujer	77	Embolia crónica periférica	726	Estable
Mujer	41	Esclerodermia	248*	Empeoramiento. Se añade treprostinil subcutáneo
Mujer	69	Idiopática	255*	Se retira bosentán por empeoramiento
Varón	55	Hipertensión portal	537	Mejoría
Mujer	55	Idiopática	139*	Empeoramiento. Se añade iloprost inhalado
Mujer	61	Esclerodermia	685	Estable
Mujer	67	Esclerodermia	820	Estable
Mujer	31	Idiopática	501	Mejoría
Mujer	31	Idiopática	135*	Empeoramiento. Se añade iloprost inhalado
Mujer	19	Transposición de grandes vasos corregida	613	Estable
Mujer	27	Idiopática	380	Estable
Varón	46	Idiopática	420	Estable
Mujer	64	Esclerodermia	180*	Empeoramiento. Se añade iloprost inhalado

*Día en el que se interrumpe el tratamiento con bosentán o se define el fracaso terapéutico.

En 2 (9%) de los 22 pacientes tratados se detectó una elevación transitoria de las enzimas hepáticas (en uno al mes y en el otro a los 3 meses de iniciar el tratamiento con bosentán). Ninguno de los 2 tuvo que interrumpir el tratamiento por este motivo.

Discusión

El resultado más importante del presente estudio es que el tratamiento a largo plazo con bosentán en pacientes con HTP permite mejorar o estabilizar la capacidad de esfuerzo en 2 de cada 3 pacientes tratados. Este resultado se da tanto cuando se mira la clase funcional mediante la escala de la NYHA como la capacidad de esfuerzo medida con la PM6M. Además, este resultado se mantiene a largo plazo en muchos de estos pacientes. En los ensayos clínicos de desarrollo en fase III de bosentán se observaron mejorías de la clase funcional y de la PM6M, alargamiento del tiempo hasta que los pacientes empeoran y mejoría de los datos hemodinámicos, pero con un período de estudio de 12 semanas^{5,6}. En el más importante de los 2 estudios citados, el grupo de pacientes tratados con placebo presentó un descenso de 7,8 m en la distancia recorrida en la PM6M, mientras que esta misma distancia se incrementó en 36,4 m en el grupo de pacientes tratados con bosentán a las 12 semanas. Por lo tanto, el efecto del tratamiento fue de 44,2 m. Los resultados del presente estudio, con una mejoría de 64 m a los 3 meses, pueden considerarse similares a los observados en estos ensayos clínicos.

Se dispone de mucha menos información sobre el resultado a largo plazo (a partir del tercer mes) del tratamiento con bosentán en pacientes con HTP. Los datos de seguimiento de 29 pacientes que participaron en los primeros ensayos clínicos se publicaron después de una media de tratamiento con bosentán de 15 meses⁷. Según los autores del trabajo, el 41% de ellos experimentó una mejoría de la clase funcional de la NYHA a los 3 meses de tratamiento. También se incrementó la distancia caminada en la PM6M, incremento que se mantuvo a los 9 meses de tratamiento. Sobre la base de estos hallazgos, los autores señalan que la eficacia del tratamiento con bosentán se mantiene al año. Más recientemente Provencher et al⁹ han comunicado los datos de 103 pacientes tratados con bosentán en un solo centro durante una media de 24 meses. Se trata de un estudio retrospectivo en el que los autores concluyeron que, a los 4 meses, el 49% de los pacientes habían mejorado su clase funcional medida por la NYHA y el 42% permanecía estable. En este momento la media de incremento de la distancia caminada en la PM6M fue de 42 m, y esta distancia no se incrementó en el año siguiente. Durante el seguimiento, en el 43% de los pacientes fue necesario añadir algún prostanóide al tratamiento por considerarse que el bosentán no era lo bastante eficaz. Nuestros resultados coinciden claramente con esta extensa serie: a los 3 meses de tratamiento, el 50% de los pacientes ha mejorado su clase funcional y el 45% ha permanecido estable. Además, el incremento medio de la distancia caminada en la PM6M a los 3 meses fue de 64 m, incremento que se mantuvo en los pacientes que llegaron a

los 18 meses de seguimiento. Durante éste, en 8 pacientes (36%) fue preciso interrumpir el tratamiento o combinar el bosentán con otros fármacos. En resumen, la eficacia del bosentán, fuera del peculiar ambiente de los ensayos clínicos, se observa en dos tercios de los pacientes tratados. Este dato es crucial para evaluar la eficacia del fármaco en la HTP.

El impacto del tratamiento con bosentán en la supervivencia de los pacientes con HTP no está totalmente establecido. Resultados preliminares apuntan a que el bosentán, administrado como tratamiento de primera línea, se asocia a una mortalidad menor que los controles históricos. En los principales ensayos clínicos no se hallaron diferencias en la mortalidad entre el grupo placebo y el grupo de tratamiento⁶. Muy recientemente se han publicado los datos de mortalidad a 1, 2 y 3 años de los pacientes participantes en los ensayos clínicos¹⁰. Este estudio demuestra una clara ganancia en términos de supervivencia a los 3 años en el grupo de pacientes tratados con bosentán, comparados con una cohorte histórica de pacientes norteamericanos de la década de los ochenta¹, dada la ausencia de una cohorte contemporánea sin tratamiento. En la serie de pacientes tratados por el grupo de París⁹, la supervivencia fue del 93, el 90 y el 85% a 1, 2 y 3 años, respectivamente. Los resultados de la presente serie están en consonancia con esta información previa, ya que el 91% de los pacientes están vivos a 1,5 años.

El tratamiento con bosentán a una dosis de 125 mg cada 12 h ha sido bien tolerado. Tan sólo un paciente ha presentado una reacción adversa al fármaco. Fue necesario interrumpir el tratamiento en 4 pacientes (18%), y en otros 4 (18%) hubo que añadir otro fármaco específico para la HTP durante el período descrito. A pesar de que en un caso el tratamiento se interrumpió por muerte no relacionada con la HTP, el número de pacientes a quienes se retiró el tratamiento parece mayor que los publicados previamente¹¹. Una causa que podría explicar en parte estas diferencias es que en nuestra práctica habitual la dosis de bosentán no se incrementa más allá de 125 mg cada 12 h en los pacientes en los que se observa falta de mejoría o deterioro. En ensayos clínicos previos se observó una relación dosis-respuesta en la capacidad de ejercicio; sin embargo, la incidencia de hepatotoxicidad también fue mayor en el subgrupo de pacientes que recibieron dosis más altas⁶. En el estudio de seguimiento se observó que 3 de los 4 pacientes a los que se había incrementado la dosis por este motivo presentaron mejoría de la capacidad de esfuerzo. Así pues, teniendo en cuenta esta información, el riesgo potencial de hepatotoxicidad del bosentán y la posibilidad de prescribir a los pacientes un tratamiento combinado o alternativo, decidimos no utilizar sistemáticamente dosis altas de bosentán. Por último, un paciente desarrolló un síndrome seudogripal que obligó a la retirada del fármaco. Aunque se ha descrito claramente este efecto¹¹, no se considera una causa para interrumpir el tratamiento.

La hepatotoxicidad es un tema que ha preocupado durante la introducción de este fármaco. Por ello se aconseja estudiar la función hepática antes de empezar el tratamiento y posteriormente cada mes. Esta recomendación se basa en que estudios previos demostraron la existencia

de incrementos asintomáticos de las enzimas hepáticas, que fueron más importantes y frecuentes en los pacientes que tomaban dosis más altas de bosentán⁶. En el presente estudio se observó este fenómeno en 2 pacientes (9%) que recibían una dosis de 125 mg cada 12 h. Esta frecuencia está en consonancia con los resultados de los ensayos clínicos⁶ y series de seguimiento a más largo plazo¹¹. Para tratar esta complicación se disminuyó la dosis a 62,5 mg cada 12 h, con lo que se consiguió la recuperación total de los valores de las enzimas hepáticas.

En resumen, los resultados del presente estudio apoyan el efecto beneficioso del bosentán en estos pacientes a largo plazo, aunque el estudio adolece de algunas limitaciones inherentes al diseño y al número de pacientes incluidos. Sin embargo, hemos de considerar que el hallazgo más importante es el resultado positivo, que coincide con estudios previos, si bien el nuestro se ha realizado en pacientes fuera de la disciplina y restricciones propias de un ensayo clínico, lo cual permite conocer el funcionamiento del fármaco en la situación clínica real. Por lo tanto, a la luz de lo expuesto, el tratamiento con bosentán presenta un efecto beneficioso a largo plazo en aproximadamente 2 de cada 3 pacientes tratados. Se necesitan más series de pacientes y con un seguimiento más prolongado para establecer el valor definitivo de este tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky 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.
2. Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2001;120:1562-9.
3. Bauer M, Wilkens HC, Langer F, Schneider SO, Lausberg H, Schafers HJ. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation.* 2002;105:1034-6.
4. Galie N, Hinderliter 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.
5. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;358:1119-23.
6. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903.
7. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax.* 2005;60:1025-30.
8. Van Stel HF, Bogaard JM, Rijssenbeek-Nouwens LHM, Colland VT. Multivariable assessment of the 6-min walking test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1567-71.
9. 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.
10. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005;25:942.
11. 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.