



## Revisión

## Tratamiento combinado de la hipertensión arterial pulmonar

## Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension

Antonio Román Broto\* y Víctor Monforte Torres

Servei de Pneumologia, Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 1 de julio de 2008

Aceptado el 18 de julio de 2008

## Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se caracteriza por alteraciones vasculares en los pulmones que provocan una obstrucción de la microcirculación pulmonar. Este proceso se conoce como remodelación vascular pulmonar, que conlleva una progresiva elevación de las resistencias vasculares pulmonares e insuficiencia ventricular derecha como evento final. Se han reconocido diversos mecanismos fisiopatológicos, tales como la producción alterada de vasodilatadores y vasoconstrictores, alteraciones de los canales iónicos celulares y de los mecanismos angiogénicos, la sobreexpresión del sistema transportador de serotonina y un aumento de la matriz extracelular. Ante la evidencia de esta gran complejidad, no es extraño que los fármacos existentes no puedan revertir las lesiones vasculares de la enfermedad. Del mismo modo que en el tratamiento de otras muchas enfermedades se combinan distintos fármacos, los pacientes con HAP podrían beneficiarse teóricamente de un tratamiento que combinara varios de los medicamentos conocidos.

El objetivo de un tratamiento combinado ha de ser el incremento de la eficacia, con elevada seguridad y mínimas interacciones medicamentosas. Los escasos estudios realizados hasta hoy sobre el tratamiento combinado en la HAP han utilizado como objetivo principal la capacidad de esfuerzo de los pacientes y la hemodinámica pulmonar, tal como se había hecho en los estudios previos de los distintos fármacos de forma individual. Con los datos disponibles de estos estudios, quedan por responder las preguntas más importantes: de las posibles combinaciones, ¿cuál es la más eficaz?, ¿algunos subgrupos de pacientes con HAP pueden responder a una combinación determinada?, y ¿cuáles

son las interacciones farmacológicas, la seguridad y el coste-eficacia de las diferentes combinaciones de fármacos?

Los fármacos para la HAP actualmente disponibles actúan por 3 vías patogénicas: la de las prostaciclina, la de la endotelina y la del óxido nítrico<sup>1</sup>.

**1. Prostaciclina.** El epoprostenol o prostaciclina es un producto endotelial derivado del ácido araquidónico y tiene propiedades vasodilatadoras, antiagregantes plaquetarias y antiproliferativas a través de la vía del adenosinmonofosfato cíclico. La prostaciclina sintética y los metabolitos de la prostaciclina están reducidos o ausentes en los vasos y el suero de los pacientes con HAP. En la HAP idiopática y en la asociada a enfermedades del tejido conectivo, el epoprostenol mejora los síntomas, la calidad de vida, la capacidad de ejercicio medida por la prueba de la marcha de 6 min y la hemodinámica pulmonar<sup>2,3</sup>. Su principal inconveniente es la administración por vía intravenosa y los problemas derivados de ella. Este fármaco mejora la supervivencia a largo plazo y, por todo ello, fue aprobado por las agencias reguladoras para el tratamiento de la HAP a mediados de los años noventa. Después del epoprostenol se han desarrollado varios prostanoides para su uso en la HAP. El tratamiento con iloprost demostró que, cuando se utiliza por vía inhalada, mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio, la clase funcional, la hemodinámica pulmonar y la calidad de vida<sup>4</sup>. También fue aprobado por las agencias reguladoras en 2004 para pacientes en clases funcionales III y IV de la New York Heart Association. Su principal inconveniente radica en que, dada su corta vida media, es necesario que el paciente efectúe entre 6 y 9 inhalaciones al día. El treprostinil subcutáneo es otro análogo del epoprostenol que presenta una mayor estabilidad y una vida media más larga. Tiene un efecto, dependiente de la dosis, sobre la capacidad de ejercicio y mejora los síntomas, la calidad de vida y la hemodinámica pulmonar. A diferencia de otros ensayos clínicos, el ensayo fundamental sobre el treprostinil incluyó a un número importante de pacientes en clase funcional II, por lo que la Food and Drug

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aroman@vhebron.net (A. Román Broto).

Administration estadounidense autorizó su uso a partir de dicha clase funcional<sup>5</sup>. Su efecto adverso más importante es el dolor en el lugar de la punción. También se ha demostrado que el treprostínil es efectivo por vía intravenosa en los pacientes con HAP<sup>6</sup>. En la actualidad hay varios estudios pendientes de publicar en los que se demuestra su efectividad por vía inhalada, y están en marcha ensayos clínicos en fase III de este fármaco por vía oral.

El beraprost, otro análogo de la prostaciclina de administración oral, demostró una eficacia moderada para incrementar la capacidad de caminar de los pacientes, eficacia que sin embargo desaparecía al año del tratamiento<sup>7</sup>.

2. *Endotelina-1*. Es un potentísimo vasoconstrictor y mitógeno de las células musculares lisas, cuyos valores están elevados en el plasma y los pulmones de los pacientes con HAP. Actúa a través de 2 tipos de receptores, A y B. Entre finales de los noventa e inicios de la actual década se completó el desarrollo clínico del bosentán, que es el primer bloqueador dual de los receptores A y B de la endotelina-1. En los 2 ensayos clínicos en fase III se demostró una mejoría clara de la capacidad de ejercicio en pacientes con HAP idiopática y asociada a esclerodermia<sup>8,9</sup>. A partir de estos datos el bosentán se aprobó en Europa y EE.UU. como el primer tratamiento oral de la HAP. Su efecto adverso más relevante es la toxicidad hepática. La frecuencia de hepatotoxicidad se sitúa en torno al 5-7% de los casos, sin que se haya documentado toxicidad hepática mortal hasta la fecha. Por todo ello, se recomienda controlar la función hepática mensualmente durante el tratamiento. El sitaxentán y ambrisentán son 2 nuevos bloqueadores selectivos del receptor A de la endotelina que se han desarrollado en los últimos años. Ambos han mostrado una mejoría de la capacidad de ejercicio, de la clase funcional y de la hemodinámica de los pacientes con HAP<sup>10,11</sup>. Actualmente no hay evidencias de que el antagonismo dual de los receptores A y B de la endotelina con bosentán, o el antagonismo selectivo de los receptores A con sitaxentán o ambrisentán, suponga una diferencia relevante en el comportamiento de la enfermedad. Para poder avanzar en este punto son necesarios ensayos clínicos bien diseñados que comparen estos fármacos entre sí.

3. *Óxido nítrico*. Es la tercera vía implicada en la fisiopatología de la HAP. El tono vascular pulmonar está influido por la producción de óxido nítrico, que actúa a través del guanosinmonofosfato cíclico como segundo mensajero. La fosfodiesterasa-5 metaboliza este guanosinmonofosfato cíclico, y en los pacientes con HAP se observa un exceso de esta enzima en los vasos pulmonares. El sildenafil, al inhibir la fosfodiesterasa-5, produce vasodilatación. Además, tiene un efecto antiproliferativo de las células musculares lisas de los vasos, con inducción de apoptosis celular<sup>12</sup>. El tratamiento con sildenafil ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio, la clase funcional y la hemodinámica de los pacientes con HAP<sup>13</sup>, motivo por el cual las agencias reguladoras lo han aprobado para el tratamiento de la HAP. Los resultados del tratamiento con tadalafil, fármaco del mismo grupo, están en fase de publicación.

Además de los grandes ensayos clínicos multicéntricos, se han publicado bastantes estudios observacionales con muchos de estos fármacos. En el caso del bosentán hay datos de supervivencia<sup>14,15</sup> y experiencias de centros de referencia con el uso del fármaco a largo plazo<sup>16,17</sup>. También se dispone de bastantes datos fuera de los ensayos clínicos con sildenafil<sup>18-21</sup> y con todos los prostanoides, pero sería prolijo enumerarlos.

Con cualquiera de los tratamientos descritos, la mayoría de los pacientes continúa presentando limitaciones en su capacidad de esfuerzo y una clara limitación en las actividades de la vida diaria. Esta falta de efecto terapéutico de los distintos fármacos administrados de forma aislada es la razón fundamental que lleva a plantear que la combinación de diferentes medicamentos puede mejorar estos resultados. Con todo, lo más importante es la

posibilidad de que el tratamiento combinado pueda retrasar la progresión de la enfermedad. La mayor parte de los estudios sobre tratamiento combinado son series de pacientes, y son muy pocos los ensayos clínicos publicados. Hay 3 posibles combinaciones dobles, que analizaremos a continuación.

### Antagonistas de los receptores de la endotelina con prostanoides

La combinación de antagonistas de los receptores de la endotelina con prostanoides ya demostró en un modelo animal que era más eficaz en la prevención de las lesiones de la HAP que ambos fármacos por separado<sup>22</sup>. En la clínica, el estudio BREATHE-2<sup>23</sup> fue el primer ensayo clínico que se realizó en tratamiento combinado. Comparó la seguridad y eficacia del bosentán en combinación con epoprostenol frente a epoprostenol solo en 33 pacientes con HAP idiopática o asociada a enfermedad sistémica. Los pacientes estaban en clase funcional III o IV. A las 16 semanas se observó un descenso medio de la resistencia vascular pulmonar total del 36% en el grupo tratado con ambos fármacos, frente a un descenso del 22% en el que recibió sólo epoprostenol ( $p = 0,08$ ). Se observó además cierta tendencia a la mejoría de otros parámetros hemodinámicos, pero sin significación estadística. No se apreciaron diferencias en la capacidad de esfuerzo, medida por la prueba de la marcha de 6 min, ni en la variación de la clase funcional. El tratamiento combinado fue bien tolerado, pero se registraron algunos efectos secundarios más en el grupo que lo recibió, especialmente edemas (un 27 frente a un 9%). Los autores señalan que la ausencia de diferencias en los objetivos principal y secundarios puede deberse al tamaño de la muestra o a la distribución de los pacientes con esclerodermia en ambos grupos.

El segundo ensayo clínico sobre el tratamiento combinado es el estudio STEP<sup>24</sup>, en el que se añadió iloprost inhalado o placebo, a una dosis de 5 µg/inhalación, al tratamiento con bosentán. Los 67 pacientes incluidos debían realizar 6 inhalaciones al día durante 12 semanas. El 94% estaba en clase III al inicio del estudio, el 55% presentaba HAP idiopática y el 45%, enfermedad sistémica o cardiopatía congénita corregida. Todos ellos llevaban un mínimo de 4 meses en tratamiento con bosentán antes de participar en el estudio, y durante éste se objetivó un cumplimiento terapéutico superior al 90% de las dosis. Al finalizar el estudio, los pacientes del grupo de tratamiento combinado caminaron una media de 26 m más en la prueba de la marcha de 6 min que los del grupo de placebo ( $p < 0,05$ ). También se observaron diferencias significativas en la mejoría de la clase funcional, el tiempo hasta el empeoramiento clínico y los parámetros hemodinámicos tras la inhalación. Los efectos secundarios atribuibles al iloprost, como el enrojecimiento facial, la cefalea y las artralgias, fueron más frecuentes en los pacientes que lo recibieron por vía inhalada. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a efectos secundarios y anomalías analíticas graves entre ambos grupos. A partir de estos resultados la Food and Drug Administration reconoció en 2005 esta combinación para el tratamiento de la HAP. Un estudio similar llevado a cabo en Alemania, en el que se planeó incluir a una muestra de 72 pacientes, se finalizó tras realizar un análisis intermedio con 40 pacientes en el que no se observaron diferencias entre los 2 grupos<sup>25</sup>. La combinación de bosentán con treprostínil se está estudiando en varios ensayos clínicos. De hecho, la formulación oral de treprostínil se estudiará en el grupo de estudios FREEDOM, en los que utilizará en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Estos estudios se encuentran en una fase avanzada de inclusión de pacientes. En fase de publicación está el estudio TRIUMPH, que evalúa el efecto de la inhalación de treprostínil en pacientes en tratamiento con bosentán o

sildenafil. Sus resultados se han comunicado en el congreso de la American Thoracic Society de 2008.

En estudios observacionales se han descrito otras combinaciones, como beraprost o iloprost más bosentán. Por ejemplo, Hoepfer et al<sup>26</sup> observan que 9 y 11 pacientes en tratamiento con iloprost y beraprost, respectivamente, a los que se añadió bosentán oral, incrementaron una media de 58 m la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 min a los 3 meses de haber iniciado el tratamiento combinado. Otro estudio observacional encontró resultados similares: una mejoría de la capacidad de esfuerzo y de la función ventricular derecha a medio plazo en pacientes que combinaron prostanoides no parenterales con bosentán<sup>27</sup>. Por último, el resto de información publicada sobre este tipo de combinación corresponde a casos aislados.

### Antagonistas de los receptores de la endotelina con inhibidores de la fosfodiesterasa-5

El tratamiento oral combinado de bosentán y sildenafil, hasta ahora el único oral disponible, tiene un gran interés para los clínicos que asistimos a pacientes con HAP. Esto es así porque son 2 fármacos que se administran por vía oral, actúan por diferentes vías patogénicas y se toleran bien. Algunos estudios no controlados han evaluado esta combinación durante unas pocas semanas y, en general, han objetivado un incremento de algunos metros en la capacidad de caminar, incremento que parece mantenerse a medio plazo. Un estudio con 9 pacientes con HAP idiopática mostró una mejoría de la capacidad de esfuerzo, medida con la prueba de la marcha de 6 min, que pasó de una media ( $\pm$  desviación estándar) de  $277 \pm 80$  a  $392 \pm 61$  m a los 3 meses de haber añadido sildenafil al bosentán<sup>28</sup>. Otro estudio observacional evidenció una mejoría de la capacidad de esfuerzo en 13 pacientes con HAP idiopática cuando se añadió sildenafil al tratamiento con bosentán. En este mismo estudio no se apreció ninguna mejoría en 12 pacientes con HAP asociada a enfermedad sistémica<sup>29</sup>.

La combinación de bosentán y sildenafil presenta una interacción farmacocinética, ya que el segundo inhibe la actividad del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), lo que provoca un incremento de los valores plasmáticos del bosentán. Además, éste induce el sistema CYP3A4, lo que da lugar a una reducción de las concentraciones plasmáticas de sildenafil, tal como se ha observado en un grupo de 10 pacientes con HAP<sup>30</sup>. En un estudio muy reciente se distribuyó de forma aleatoria a 51 voluntarios sanos en 3 grupos de tratamiento: a) 80 mg de sildenafil 3 veces al día; b) 125 mg de bosentán 2 veces al día, o c) los 2 tratamientos simultáneamente. El día 16 del estudio se observó que el bosentán disminuía las concentraciones máximas de sildenafil en un 55%, mientras que éste incrementaba las de aquél en un 42%. A pesar de esta interacción, la combinación fue bien tolerada<sup>31</sup>. Sin embargo, no sabemos con certeza qué importancia clínica tiene este hecho, pero es necesario tenerlo en cuenta porque potencialmente puede afectar a la eficacia y seguridad del tratamiento. A pesar de esta preocupación, los datos del sistema de vigilancia poscomercialización de bosentán, con unos 5.000 pacientes incluidos, de los que 218 recibían concomitantemente sildenafil, no han demostrado diferencias en cuanto a efectos secundarios entre los pacientes que recibían bosentán solo o combinado con sildenafil<sup>32</sup>.

Muy recientemente se han publicado los resultados del estudio EARLY<sup>33</sup>, en el que a 29 pacientes en clase funcional II que recibían sildenafil se les añadió bosentán. Esto mejoró las resistencias vasculares pulmonares un 20% y retrasó el tiempo hasta el empeoramiento clínico, aunque no se objetivaron cambios significativos en la capacidad de esfuerzo. Finalmente, están en curso 2 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo,

patrocinados por la industria. Se trata de los estudios COMPASS, cuyo objetivo principal es el agravamiento del paciente o la muerte. En la primera parte del estudio se evalúan parámetros hemodinámicos de la combinación bosentán-sildenafil frente a sildenafil solo (COMPASS-1), y en la segunda (COMPASS-2), la morbimortalidad en 600 pacientes. Por último, el estudio PHIRST, que está en fase de publicación, cuenta con un subgrupo de pacientes en tratamiento con bosentán a los que se añadió tadalafil. De estos estudios no se dispone de datos en el momento de escribir estas líneas.

### Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y prostanoides

Un estudio inicial en 3 pacientes que recibían tratamiento con epoprostenol y que presentaron deterioro clínico experimentaron una importante mejoría hemodinámica y de la capacidad de ejercicio tras añadirles sildenafil a una dosis de 75 a 200 mg al día<sup>34</sup>. En otro estudio inicial realizado en 8 pacientes estables y en tratamiento con epoprostenol, a los que se añadió una dosis de 50 mg de sildenafil, se observaron un aumento del gasto cardíaco y un descenso de las resistencias pulmonares en un 24%<sup>35</sup>. Además de estos estudios, el más relevante sobre la combinación de epoprostenol y sildenafil es el estudio PACES, en vía de publicación, en el que se aleatorizó a recibir sildenafil o placebo a un total de 267 pacientes en tratamiento con epoprostenol, que se hallaban estables en los últimos 3 meses. A las 16 semanas se observó una menor incidencia de episodios de empeoramiento clínico en el grupo tratado con los 2 fármacos. También se evidenció una clara mejoría de la capacidad de esfuerzo en este grupo respecto al placebo. El estudio aún no se ha publicado, pero se presentó en el congreso anual de 2007 de la American Thoracic Society<sup>36</sup>.

La combinación de iloprost inhalado con sildenafil oral es otra sobre la que se dispone de datos publicados. En una publicación inicial Wilkens et al<sup>37</sup>, que compararon los efectos del iloprost inhalado con sildenafil oral y la combinación de ambos, demuestran que esta última consigue un descenso de la presión arterial pulmonar media de  $13,8 \pm 1,4$  mmHg, efecto que es superior al obtenido con cualquiera de los 2 fármacos por separado. Ghofrani et al<sup>38</sup> realizaron un estudio en 30 pacientes con HAP idiopática o embólica, ingresados en una unidad de cuidados intensivos, a los que se administraron 20-40 ppm de óxido nítrico por vía inhalada y, seguidamente, 2,8  $\mu$ g de iloprost inhalado. A continuación se les aleatorizó a 4 grupos de tratamiento: a) 12,5 mg de sildenafil; b) 50 mg de sildenafil; c) 12,5 mg de sildenafil más 2,8  $\mu$ g de iloprost, y d) 50 mg de sildenafil más 2,8  $\mu$ g de iloprost. Los resultados obtenidos indican que la combinación de 50 mg de sildenafil más iloprost es la que mayor impacto tiene sobre las variables hemodinámicas de los pacientes, particularmente un aumento del gasto cardíaco y un descenso de las resistencias pulmonares. No se observaron efectos negativos en la saturación de oxígeno en ninguno de los grupos. Estos mismos investigadores<sup>39</sup> publicaron poco más tarde los resultados clínicos de un grupo de 14 pacientes en tratamiento con iloprost inhalado, en quienes se había objetivado un deterioro de la capacidad de esfuerzo. Se añadió sildenafil oral al tratamiento, con lo cual mejoró de forma significativa su capacidad de esfuerzo, que pasó de  $256 \pm 30$  a  $349 \pm 32$  m, mejoría que se mantenía al cabo de un año. Durante este período se produjeron 2 muertes por neumonía que no se consideraron relacionadas con el tratamiento. A partir de estos resultados preliminares se planeó inicialmente un ensayo clínico multicéntrico (VISION), que no ha finalizado, y actualmente está en fase de inclusión de pacientes un segundo estudio.

Sobre otras combinaciones de sildenafil con otros prostanoides se dispone de escasos datos publicados. En un estudio abierto en el que se añadió sildenafil a 9 pacientes estables en tratamiento con treprostinil subcutáneo<sup>40</sup>, a las 12 semanas se objetivó un incremento del 42% de la capacidad de caminar en una cinta. Hay también publicaciones con otras combinaciones, como beraprost con sildenafil<sup>41</sup> o sildenafil con óxido nítrico.

### Estrategias de combinación

En la mayoría de los centros que tratan a pacientes con HAP, la introducción de un segundo fármaco se lleva a cabo cuando se evidencia una respuesta insuficiente con el primero. Otra posibilidad menos utilizada, aunque en determinadas circunstancias pueda plantearse, es iniciar tratamiento con 2 fármacos simultáneamente. Con la información existente hoy día en la literatura médica no puede hacerse una recomendación específica de qué combinación es la adecuada y cuándo introducirla. Por este motivo las guías publicadas no emiten recomendaciones específicas sobre qué tratamiento combinado utilizar y en qué situación<sup>42-45</sup>. Por lo tanto, las estrategias de combinación que se están empleando dependen exclusivamente de la opinión del médico que las indica, porque no hay una respuesta basada en la evidencia a los interrogantes que plantea este tipo de tratamiento<sup>46</sup>. La situación real del tratamiento combinado es que en muchos centros de referencia más del 50% de los pacientes recibe actualmente más de un fármaco específico para la HAP<sup>47</sup>. En la mayoría de las ocasiones se utiliza un escalado terapéutico en los pacientes no graves. Se suele empezar con un tratamiento oral, al que puede añadirse un segundo tratamiento oral si no se cumple el objetivo terapéutico y, posteriormente, una prostaciclina. Para la elección de ésta han de tenerse en cuenta varios factores; por ejemplo, el rápido agravamiento del paciente invita a la indicación de epoprostenol intravenoso. Es probable que un paciente joven y activo que no presenta una situación de deterioro grave se beneficie más del treprostinil por vía subcutánea, que le permitirá mantener una mayor autonomía. En cambio, a un paciente menos activo o de edad más avanzada puede convenirle más la vía inhalada. Por último, los pacientes en que la enfermedad comienza en situación grave, en clase funcional IV, deben recibir tratamiento con epoprostenol intravenoso. Una opción en estos pacientes graves es la combinación de entrada de sildenafil oral e iloprost inhalado<sup>38,39</sup>. Aunque hay pocos datos publicados, en opinión de los autores, basada en su experiencia personal, esta estrategia puede ser eficaz y representar una opción para evitar la complejidad del tratamiento con epoprostenol intravenoso en dicha situación. Dado que hay opiniones críticas respecto al tratamiento combinado, todas estas pautas deberían demostrar su eficacia en estudios bien diseñados. En este sentido, algunos expertos apoyan la idea de que los pacientes que no consiguen la mejoría adecuada con la monoterapia deben pasar directamente al tratamiento con epoprostenol intravenoso como medida más eficaz. Sin embargo, en nuestra experiencia son muchos los pacientes que con un tratamiento combinado pueden mejorar o estabilizarse durante un tiempo prolongado, lo que permite retrasar la introducción de tratamientos más agresivos como el epoprostenol intravenoso o el trasplante pulmonar.

En conclusión, la gravedad de la enfermedad y el número creciente de fármacos disponibles invitan a explorar el efecto de la combinación de éstos. Sin embargo, en concordancia con lo establecido en las guías nacionales<sup>45</sup> e internacionales<sup>43,44</sup>, no pueden emitirse recomendaciones claras sobre cuál es la pauta más adecuada y en qué situación debe aplicarse, pues faltan estudios bien diseñados para resolver estas preguntas. Quizá el futuro del tratamiento de la HAP no esté en los fármacos

actualmente aprobados para ella ni en su combinación, y es posible que nuevos fármacos capaces de inhibir los factores de crecimiento<sup>48</sup>, u otras estrategias completamente diferentes de las actuales, sean los que al final consigan revertir las lesiones vasculares pulmonares y curar la enfermedad.

### Bibliografía

- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351:1425-36.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, The Primary Pulmonary Hypertension Study Group, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334:296-302.
- Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132:425-34.
- Olshewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottan T, Naeije R, Rubin L, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge R, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:800-4.
- Gomberg-Maitland M, Tapson VF, Benza RL, McLaughlin VV, Krichman A, Widlitz AC, et al. Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1586-9.
- Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Oudiz R, Shapiro S, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2119-25.
- 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.
- 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.
- Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:529-35.
- Barst RJ, Langelen D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin—a receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2049-56.
- Wharton J, Strange JW, Moller GM, Growthcott EJ, Ren X, Franklyn AP, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:105-13.
- Galie 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.
- 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.
- 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;25:244-9.
- 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.
- Roman A, Gispert P, Monforte V, Bravo C, Domingo E, Morell F. Resultados a largo plazo del tratamiento con bosentan en la hipertensión arterial. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:616-20.
- Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2007;34:2417-22.
- Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, Fechtali EE, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:922-7.
- Otero G, Blanco AM, Souto AA, Raposo S, Vereza HH. Hipertensión pulmonar: eficacia clínica del sildenafil en clases funcionales II-III. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:272-6.
- Croom KF, Curran MP, Abman SH, Channick RN, Heresi GA, Rubin LJ, et al. Sildenafil: a review of its use in pulmonary arterial hypertension. *Drugs*. 2008;68:383-97.
- Ueno M, Miyauchi T, Sakai S, Yamauchi-Kohno R, Goto K, Yamaguchi I. A combination of oral endothelin—a receptor antagonist and oral prostacyclin analogue is superior to each drug alone in ameliorating pulmonary hypertension in rats. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:175-81.
- Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24:353-9.

24. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1257–63.
25. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2006;28:691–4.
26. Hoeper MM, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekerkoetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J.* 2003;22:330–4.
27. Seyfarth HJ, Pankau H, Hammerschmidt S, Schauer J, Wirtz H, Winkler J. Bosentan improves exercise tolerance and Tei index in patients with pulmonary hypertension and prostanoid therapy. *Chest.* 2005;128:709–13.
28. Hoeper 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.
29. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007;29:469–75.
30. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60:107–12.
31. Burgess G, Hoogkamer H, Collings L, Dingemans J. Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:43–50.
32. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30:338–44.
33. Galie N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:2093–100.
34. Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, Funk G, Sxhenk P, Ziesche R, et al. Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2003;123:1293–5.
35. Kuhn KP, Wickersham NE, Robbins IM, Byrne DW. Acute effects of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension receiving epoprostenol. *Exp Lung Res.* 2004;30:135–45.
36. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming T, Burgess G, et al. Safety and efficacy of sildenafil-epoprostenol combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension [resumen]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:A300.
37. Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;104:1218–22.
38. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 2002;136:515–22.
39. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:158–64.
40. Gombert-Maitland M, McLaughlin V, Gulati M, Rich S. Efficacy and safety of sildenafil added to treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2005;96:1334–6.
41. Miwa K, Matsubara T, Uno Y, Yasuda T, Sakata K, Tsuda T, et al. Combination therapy with oral sildenafil and beraprost for pulmonary arterial hypertension associated with CREST syndrome. *Int Heart J.* 2007;48:417–22.
42. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126:355–62S.
43. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007;131:1917–28.
44. Galie 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.
45. Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Arch Bronconeumol.* 2008;44:87–99.
46. Hoeper MM, Dinh-Xuan AT. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: still more questions than answers. *Eur Respir J.* 2004;24:339–40.
47. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2005;26:858–63.
48. Balóira A. Futuro del tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:131–5.