

Vasodilatadores pulmonares Parte 2

Pulmonary Vasodilators. Part 2

CLARA PATRICIA GARCÍA, MD⁽¹⁾

Resumen

Los vasodilatadores pulmonares actualmente son fármacos empleados en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, los cuales se han introducido en los últimos años y muchos de ellos ya están disponibles en Colombia para su uso. Sin embargo, el advenimiento de estas terapias amerita un conocimiento más profundo de sus acciones, potenciales interacciones, mecanismos de acción y efectos adversos, así como de los beneficios demostrados en los diversos estudios clínicos que permiten que el médico haga una selección más adecuada para cada individuo que padece esta enfermedad según su grupo, comorbilidades y clase funcional, al igual que para educar tanto al médico como al paciente acerca del reconocimiento de sus potenciales eventos adversos.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, vasodilatadores, prostaciclina, endotelina, guanilato ciclasa.

Abstract

Pulmonary vasodilators are drugs which are currently used in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. They have been introduced over the last few years, and many of them are already available in Colombia. However, the advent of these therapies demands a deeper knowledge of their actions, potential interactions, mechanisms of action, and adverse effects, as well as the benefits which have been demonstrated in several clinical trials, so that the physician is able to make the best choice for each individual suffering from this disease according to group, comorbidities, and functional class, as well as to teach both the physician and the patient to recognize their potential adverse events.

Keywords: pulmonary hypertension, vasodilators, prostacyclin, endothelin, guanylate cyclase.

1. Antagonistas de la endotelina

La endotelina-1 es un factor derivado del endotelio con un potente efecto vasoconstrictor y mediador de la remodelación vascular. El gen de la endotelina-1 es el ET-1 gen, el cual genera un ARNm preproET1 que sufre un clivaje a la BIG ET-1, la misma que se procesa a cualquier forma de endotelina de la cual hay cuatro isoformas (endotelinas 1-4) (1).

La endotelina-1 es la forma principal cardiovascular; se produce principalmente en las células endoteliales vasculares pero también la producen otras células como macrófagos, leucocitos y células de músculo liso. Es un potente vasoconstrictor y modulador de la proliferación vascular, regulador del tono vascular. Su potencia es cien veces mayor que la de la noradrenalina y diez veces mayor que la de la angiotensina II (2, 3).

⁽¹⁾Internista, Neumóloga. Clínica Universitaria Bolivariana. Hospital Pablo Tobón Uribe. Fundación Antioqueña de Infectología. Medellín, Antioquia.

Correspondencia: Clara Patricia García. Correo electrónico: patogar@hotmail.com
Recibido: 26-01-2013. Aceptado: 15-06-2013.

Hay dos receptores de endotelina ETA y ETB. El primero se localiza en las células de músculo liso vascular y el segundo principalmente en el endotelio vascular pero también en células de músculo liso. Cuando se localizan en el músculo liso vascular, la activación de ambos subtipos promueve la vasoconstricción, pero el ETB también induce vasodilatación mediada a través del óxido nítrico (ON) y prostaciclina I4, al igual que depuración del 50% de la ET-1. Por otro lado, se ha visto que la estimulación de ETB induce la proliferación de fibroblastos e induce la producción de componentes de la matriz extracelular como colágeno, efecto profibrótico y proinflamatorio. En este último punto se apoyan en más utilidad en bloqueos duales que selectivos (1, 4).

El receptor de endotelina A en el músculo liso vascular, vasoconstruye a través de la activación de una fosfolipasa C mediante una proteína G. La fosfolipasa C induce la formación de 1,4,5-inositol trifosfato, lo cual permite la liberación del calcio intracelular (5).

En la actualidad hay antagonistas selectivos para endotelina A como el ambrisentán u otros como bosentán los cuales son no selectivos, con acción dual para receptores A y B. No obstante surge la duda de si es mejor el bloqueo dual o el selectivo. Si el bloqueo de receptores B es en el músculo liso, induce vasodilatación pero el receptor B que se localiza en el endotelio vascular por el contrario normalmente vasodilata y por eso algunos argumentan solo bloquear el A; sin embargo, esto pudiera tener menos efecto que el bloqueo dual, por lo cual el sistema es aún complejo y no se puede asegurar cuál de los dos es el mejor. Por esta razón, los fármacos no solo deben ser selectivos en su receptor sino en el tipo de receptor según su localización. No hay estudios de superioridad entre el bloqueo selectivo versus el dual (6).

Los pacientes con hipertensión pulmonar tienen niveles elevados de endotelina en su plasma y aumento de expresión de la proteína ET-1 y su ARNm. Algunos proponen que la medición de BIG ET-1 se correlaciona más con actividad de la enfermedad pues hay estudios que demuestran una correlación

con la resistencia vascular pulmonar y la PAPm en correlación inversa con el gasto cardiaco, el índice cardiaco, la caminata de 6 minutos y la severidad de la enfermedad (7).

1.1 Ambrisentán

Es un ERA selectivo del receptor ETA. Bloquea la activación por parte de la ET-1 de los receptores ETA, lo cual causa reducción de la vasoconstricción y potencialmente de la proliferación de las células del músculo liso involucradas en la patogénesis de la HAP. Se espera que con la selectividad por el ETA sin actuar sobre ETB, se continúe la vasodilatación mediada por ON y prostaciclina mediada por ese receptor B.

La tableta se absorbe en el intestino y llega rápidamente a la circulación sistémica. Tiene un 98,8% de unión a proteínas plasmáticas. Su concentración máxima se logra en 1,5 horas después de la administración y no se afecta con la ingestión de alimentos; no obstante dura hasta 13,6 a 16,5 horas, por lo cual se administra solo una vez al día. Logra niveles estables en plasma luego de tres a cuatro días de su administración diaria (8). Es de metabolismo principalmente hepático, pues la mayor parte de la droga es de eliminación biliar y tiene metabolismo extra hepático, el 22% mediante orina y el 3,3% sin cambios.

No causa inducción ni inhibición de las enzimas de la citocromo p450 de ahí sus pocas interacciones con otras medicaciones. En estudio in vitro no inhibe o induce transportadores hepáticos como la bomba de exportación de sales biliares en el hepatocito, cuya función normalmente es limitar la exportación de sales biliares a través de la membrana plasmática canalicular del hepatocito, que media el paso de sales biliares de la sangre a la bilis. Cuando la bomba se inhibe se acumulan sales biliares en el hepatocito y se induce su daño mitocondrial y por ende se elevan las transaminasas. Esto sucede con bosentán pero al parecer no con ambrisentán por lo cual la hepatotoxicidad es más rara (9).

Pese a ello no se recomienda su uso en pacientes con enfermedad hepática significativa o con transaminasas por encima de tres veces su valor normal, y

en vista de su baja eliminación renal, no hay inconvenientes en su administración o su efectividad en pacientes con enfermedad renal (8).

1.1.1 Indicaciones

HAP en clase funcional II y III.

Está demostrada en HAP idiopática y asociada con enfermedad del tejido conectivo.

1.1.2 Eficacia

Los principales estudios que demostraron la eficacia del ambrisentán fueron el ARIES 1, 2 y el C. En el ARIES-1 los pacientes fueron aleatorizados a dosis de 5 mg y 10 mg una vez al día versus placebo por doce semanas.

En el ARIES-2, con 192 pacientes, se investigó la dosis de 2,5 y 5 mg una vez al día versus placebo. Como desenlaces primarios se buscaba la caminata de 6 minutos a las dos semanas del tratamiento y como secundarios el tiempo al deterioro clínico, la clase funcional, el SF36 (calidad de vida), el índice de disnea por BORG y el BNP.

En el ARIES 2 se evaluó la efectividad y la tolerancia a largo plazo como extensión de los otros dos estudios. Éste incluyó 383 pacientes.

Con relación a la capacidad de ejercicio, hubo mejoría en todos los grupos de dosis de ambrisentán en la semana 4,8 y 12, mientras en placebo hubo deterioro. Según el ARIES E, el efecto se mantuvo hasta la semana 48 (9) (Tabla 1).

Con relación a la hemodinámica, hubo mejoría significativa en IC, PAPm y RVP (9) (tabla 2).

Tabla 1.

Dosis	Caminata de 6 minutos (metros)	Valor de p
ARIES-1, 5 mg	+ 31	p=0,008
ARIES-1, 10 mg	+ 51	p ≤0,001
ARIES-2, 5 mg	+ 59	p ≤0,001

Tiempo al deterioro clínico

En el ARIES-2 se demostró retraso al deterioro clínico con la dosis de 5 mg versus placebo, donde el 22% experimentó deterioro vs. 5% con ambrisentán. En el ARIES-1 también hubo retardo al deterioro, pero no fue significativo (9).

La supervivencia para la población general fue de 94% al primer año y de 88% al segundo año. Para el grupo de HAP idiopática, la supervivencia fue del 96% al primer año y del 89% al segundo, mientras en el *National Institutes of Health Registry* la supervivencia fue del 72% un año y del 61% al segundo. En el grupo con enfermedad del tejido conectivo fue 91% al año y del 83% a los dos años, similar respecto a los idiopáticos (10).

Con relación al péptido natriurético cerebral (BNP) se sabe que los niveles se correlacionan inversamente con la supervivencia, donde valores de 155 pg/mL se asocian con mayor mortalidad así como con falla en disminuir a valores por debajo de 180 pg/mL post-tratamiento. En ambos ARIES los valores de BNP eran similares respecto al grupo placebo y a la semana doce el BNP aumentó 9% en el grupo placebo y 13% en el ARIES-1 y 2 respectivamente, mientras que con 5 mg de ambrisentán disminuyó el 30% y con 10 mg el 45% en el ARIES-1 y 29% con la dosis de 2,5 mg y 30% con la dosis de 5 mg en ARIES-2 (p<0,003) con valores por debajo de 100 pg/mL en todos los grupos (11).

1.1.3 Seguridad

Los principales efectos adversos en dos años de tratamiento fueron, en su orden, edema periférico,

Tabla 2.

Parámetro	5 mg	10 mg
IC (L/min/m ²)	0,47±0,62	0,37±0,16
PAP m	- 4,3±4,8	- 13,3±5,1
RVP (mm Hg)	- 277±261	- 345±266

cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior y mareo. La mayoría tenía edema leve o moderado y solo un paciente discontinuó el tratamiento por esta causa en dos años.

El principal efecto que llevó a la discontinuación de la droga fue la falla ventricular derecha (3,9%), seguida de hipertensión pulmonar (3,7%), falla respiratoria aguda (1%) o paro cardiaco (0,8%). Estos efectos fueron similares en todos los grupos y solo la HAP fue mayor en el grupo de 2,5 mg. El riesgo de desarrollar alteraciones en las aminotrasferasas (mayor a tres veces su valor normal) fue de 1,8% al primer año y de 3,9% a dos años, lo que equivale a un riesgo anual del 2%. En ninguno de los estudios ARIES hubo pacientes con elevaciones a doce semanas. Estos resultados son más favorables que el incremento en las transaminasas tres veces su valor normal en el 4% al 14% de pacientes con bosentán, y en el 3% al 6% con sitaxsentán.

Sin embargo, se recomienda la medición de la función hepática mensual con AST y ALT; si se presentan elevaciones con signos clínicos, se sugiere discontinuarla (10, 11).

Con relación al uso de sildenafil más ambrisentán, no es necesario ajustar la dosis cuando se coadministran (12). La coadministración con warfarina tampoco altera la dosis (11).

Las concentraciones de hemoglobina se han visto reducidas durante el tratamiento con ambrisentán y parecen independientes de la dosis, en promedio 1,2 g/dL a 108 semanas, por lo cual se recomienda monitorear la hemoglobina y el hematocrito periódicamente y no iniciarla en caso de anemia severa (10). De otra parte, está contraindicada en el embarazo, y se recomiendan pruebas de embarazo mensuales a mujeres en edad reproductiva. Adicionalmente, no se sabe si se excreta por leche materna, motivo por el cual no se recomienda la lactancia (13).

1.2 Bosentán

Es un antagonista de los receptores ETA y ETB. Hay algunos estudios que han demostrado cómo el bloqueo dual produce mayor vasodilatación que el bloqueo de cualquiera de los dos subtipos, y, por

otro lado, disminuye más la producción de colágeno inducida por la endotelina (14).

Hay un estudio en ratas a las que se les indujo hipertensión pulmonar mediante la administración de monocrotolina durante un periodo de dos semanas. Posterior a esto, se les administraron antagonistas selectivos de ETA y no selectivos ETA y ETB, y se encontró que el bloqueo no selectivo tuvo mejores resultados en cuanto a la sobrevida, si bien ambos mejoraron la resistencia vascular pulmonar sistólica (15).

1.2.1 Farmacocinética

La biodisponibilidad del bosentán es del 50% y no varía con el tratamiento crónico ni se modifica con la ingestión de alimentos a la dosis recomendada de 125 mg vía oral cada doce horas. Su concentración plasmática se alcanza en tres a cinco horas y su vida media de eliminación terminal es de 5,4 horas. Tiene una unión a proteínas plasmáticas del 98% y no penetra en los eritrocitos.

Se elimina por excreción biliar al ser metabolizada en el hígado y menos del 3% sale por la orina. Una vez metabolizado, genera tres metabolitos de los cuales solo uno es activo y sale por vía biliar, por lo cual se aumentan sus niveles en colestasis. Debido a lo anterior se dice que la administración concomitante con ciclosporina A aumenta cuatro a treinta veces las concentraciones de bosentán ya que inhibe la CYP3A4; por tanto está contraindicada. Con glibenclamida, aumenta las transaminasas a la dosis de 125 mg cada doce horas de bosentán. Las administraciones concomitantes inhiben la bomba exportadora de sales biliares y por lo cual no se recomienda el uso concomitante. Y con anticonceptivos hormonales estos pueden no funcionar eficazmente debido a que los estrógenos y los progestágenos se metabolizan por la citocromo p450 y el bosentán aumenta su eliminación.

Se considera que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con enfermedad renal pero la diálisis puede afectar eventualmente su eliminación dada su alta unión a proteínas; por ello está contraindicado su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave con clasificación de Child-Pugh B o C. Se recomienda monitorización de las pruebas de

función hepática mensual y cada dos semanas de algún ajuste de una dosis y siempre antes del inicio del tratamiento (14).

En la tabla 3 se observan los valores para enzimas hepáticas (AST o ALT) y sus recomendaciones.

Ya que es teratogénico en ratas, está contraindicado en el embarazo y se desconoce si se elimina por leche materna, de ahí que tampoco se recomiende la lactancia.

Se ha observado una disminución de la hemoglobina y el hematocrito con su uso pero parece ser un efecto de hemodilución por redistribución de líquidos aunque no hay evidencia de toxicidad medular o hemólisis.

Los efectos adversos a las dosis de 125 x 2 ó 250 mg x 2 mayores al 3% fueron: rubor facial, nasofaringitis, alteración en la función hepática, edema de miembros inferiores, hipotensión, palpitations, dispepsia y prurito.

Las reacciones adversas que ocurrieron en el 1-3% de los casos fueron: anemia, reflujo gastroesofágico y hemorragia rectal.

Dosis

Se recomienda su inicio con 62,5 mg dos veces al día por cuatro semanas y luego aumentar a 125 mg dos veces al día; si hay progresión de la enfermedad se aumenta a 250 mg dos veces al día. Hay experiencia en sanos con dosis única de 2.400 mg dosis, reportándose cefalea o hipotensión que

requiere soporte vasopresor, por lo cual no se recomienda a esas dosis. No se requieren ajustes en mayores de 65 años y no hay mucha experiencia en menores de 40 kg (14).

1.2.2 Estudios

En el BREATHE-1 (*Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy*) se investigó el efecto del bosentán en la capacidad para hacer ejercicio en pacientes con HAP, incluido el grupo IV y con la comparación de dos dosis: la de 125 y la de 250 mg vía oral cada doce horas.

N = 213 (74 pacientes con bosentán 125 mg, 70 con 250 mg y 69 con placebo).

A las dieciséis semanas la distancia caminada en 6 minutos aumentó 36 m en los grupos de bosentán combinados vs. una caída en 8 m con el placebo ($p < 0,001$). La mejoría fue más notable con la dosis de 250 mg x 2 que con la de 125 mg cada doce horas (54 y 35 m, respectivamente).

El índice de disnea del BORG también mejoró en promedio -0,6 puntos a favor del tratamiento con bosentán vs. un deterioro con el placebo (IC95% -1,2 a -0,1), con una mejoría significativa entre la dosis de 250 mg x 2 que con la de 125 mg x 2 ($p = 0,42$).

La mayoría de los pacientes estaba en clase funcional OMS III al inicio y para la semana dieciséis, en los de 125 mg x 2; el 38% habían pasado a clase II y de los de 250 mg x 2 el 34% había pasado a clase II. Es decir, el 42% con bosentán mejoró una clase

Tabla 3. Valores de enzimas hepáticas y recomendaciones.

Valores	Recomendación
> 3 y ≤ 5 límite superior normal (LSN)	Confirme con otra determinación Si se confirma, reduzca o suspenda y reevalúe las transaminasas al menos cada dos semanas. Si las concentraciones están normales considere reinstaurar el tratamiento si hay más beneficio que riesgo, y repita el control en tres días y luego a las dos semanas. Considere asesoría de un hepatólogo
> 5 y ≤ 8 LSN	Confirme el resultado. Suspenda en tratamiento. Revise al menos cada dos semanas. Si retornan al valor normal, considere reinstaurar el tratamiento si hay más beneficio que riesgo, y repita el control en tres días y luego en dos semanas. Considere asesoría de un hepatólogo
> 8 LSN	Suspenda y no reinicie el producto.

funcional vs. 30% con placebo. También se demostró retraso al empeoramiento clínico en comparación con el placebo ($p=0,002$).

En relación con eventos adversos, la dosis de 125 mg cada doce horas no se asoció con un aumento de éstos al compararlo con placebo, mientras que la dosis de 250 mg vía oral cada doce horas sí llevó a un aumento en los niveles de aminotrasferasas, por lo cual se optó por la dosis de 125 cada doce horas como la indicada (16).

En cuanto a parámetros hemodinámicos, la dosis de 125 mg doce horas versus placebo, demostró mejoría en IC, RVP; PAPm, cuña y presión de la AD (17) (tabla 4).

Con base en estos dos estudios, está aprobado por la FDA para HAP en grupos III y IV. Ambos estudios incluyeron pacientes idiopáticos con escleroderma o con lupus.

Los efectos benéficos se mantuvieron al año de tratamiento como se observó en el estudio de Sitbon y colaboradores en los parámetros hemodinámicos y la clase funcional de la NYHA (18).

En otras causas de HAP

Enfermedad congénita cardíaca

El síndrome de Eisenmenger se define como un defecto congénito cardíaco que produce un shunt grande de izquierda a derecha que conlleva

hipertensión arterial pulmonar con reversión del shunt. Su calidad de vida no es buena pese a que su progresión es lenta y tiene mejor pronóstico que pacientes con HAP idiopática. Con base en algunos estudios que sugerían que podía mejorar con el uso de bosentán, se llevó a cabo este estudio con 24 pacientes y un seguimiento a doce meses.

Durante el tratamiento sólo tres pacientes experimentaron elevaciones de las transaminasas, las cuales mejoraron al disminuir la dosis a 62,6 mg cada doce horas.

En el momento del inicio del estudio cuatro pacientes tenían clase funcional OMS II, doce en la III y seis en la IV: tras doce meses catorce pacientes de los veintidós habían mejorado al menos una clase funcional, lo cual fue estadísticamente significativo. La caminata de 6 minutos había mejorado, al igual que el puntaje de disnea por BORG, la oximetría de pulso y la resistencia vascular pulmonar y sistémica, lo cual se avala en otro estudio (19, 20).

Hay indicación y evidencia en (14, 21):

- VIH.
- Enfermedades del tejido conectivo.
- Hipertensión portal.
- Niños.
- Tromboembólica crónica inoperable (14, 21)

En el estudio EARLY se demostró que podía ser usado en pacientes con clase funcional II (22).

Tabla 4. Resultados estudio BREATHE.

Variable	Cambios respecto al basal			Valor de p
	Placebo (n=10)	Bosentán (n=20)	Diferencias entre tratamientos (IC95%)	
IC (L/min/m ²)	-0,5	0,5	1 (0,6-1,4)	< 0,001
RVP (dyn.s.cm ⁻⁵)	191	-223	-415 (608 a -221)	< 0,001
PAPm (mm Hg)	5,1	-1,6	-6,7 (-11,9 a -1,5)	0,013
Cuña (mm Hg)	3,9	0,1	-3,8 (-7,3 a -0,3)	0,035
PAD (mm Hg)	4,9	-1,3	-6,2 (-9,6 a -2,7)	0,001

1.3 Macitentan

Es otro antagonista de acción dual desarrollado a partir del bosentan para aumentar su efectividad y seguridad. Tiene mayor duración de unión a su receptor y más alta penetración tisular.

1.3.1 Estudio

Su estudio es el SERAPHIN que incluyó 742 pacientes tratados por cien semanas con 3-10 mg/día de macitentan versus placebo (24).

Su objetivo primordial fue el tiempo desde el inicio de la droga a un desenlace como muerte, septostomía atrial, trasplante o necesidad de prostanoideos IV o SC o deterioro de la hipertensión arterial pulmonar, con importante retardo de morbilidad y mortalidad.

El HR para la dosis de 3 mg macitentan vs. placebo fue de 0,70 (IC 97,5% de 0,52-0,96; $p=0,01$), y para la dosis de 10 mg versus placebo fue de 0,55 (IC 97,5% de 0,39-0,76; $p<0,001$); el deterioro clínico fue el desenlace más común. También hubo mejoría en la capacidad de ejercicio con ambas dosis versus placebo medido en caminata de 6 minutos (24).

Se encontró una disminución de la hemoglobina a menor de 8 g/dL en 4,3% de los estudiados con la dosis de 10 mg (23).

Resumen de evidencia (23) (tabla 5)

Conclusión

La hipertensión arterial pulmonar es una entidad que ha tenido grandes avances en su manejo en las últimas dos décadas, hecho que ha tenido un impacto en la mortalidad y en la sobrevida de los pacientes. Esto ha llevado a la introducción de un número considerable de medicamentos con diversos mecanismos de acción y dirigidos a dianas diferentes que se ven afectadas en la fisiopatogenia de la enfermedad. Sin embargo, son medicamentos de muy alto costo económico y con interacciones medicamentosas potenciales, así como efectos adversos que ameritan una comprensión más profunda al momento de su selección individual.

La primera parte de esta revisión se encuentra en el en el número previo. Rev Col Neumol 2013; 25 (2): 98-109.

Bibliografía

1. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2008;32:503-512.
2. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1993;328:1732-1739.
3. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by the vascular endothelial cells. Nature 1988;332:411-15.

Tabla 5. Evidencia de los medicamentos vasodilatadores en hipertensión pulmonar.

Nivel de evidencia	Clase funcional II	Clase funcional III	Clase funcional IV
A o B	Ambrisentan Bosentan Macitentan Riociguat Sildenafil Tadalafil	Ambrisentan Bosentan Epoprostenol IV Iloprost inhalado Macitentan Riociguat Sildenafil Tadalafil Treprostinil SC o inhalado	Epoprostenol IV
C		Iloprost IV Treprostinil IV	Ambrisentan Bosentan Iloprost inhalado e IV Macitentan Riociguat Sildenafil/tadalafil Treprostinil SC, inhalado, IV

No hay medicaciones aprobadas en el grupo con clase funcional I.

4. Hoger G, Schwarz A, Fagan KA, et al. Pulmonary Fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 Transgenic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:19-26.
5. Channick R, Sitbon O, Barst RJ, Manes A, Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:62S-67S.
6. Dupuis J. Endothelin/receptor antagonists in pulmonary hypertension. *Lancet*. 2001;358:1113-1114.
7. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;120:1562-1569.
8. Barst RJ. A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3:11-22.
9. Mano Y, Usui T, Kamimura H. Effects of bosentan, an endothelin receptor antagonist, on bile salt export pump and multidrug resistance-associated protein 2. *Biopharm Drug Dispos*. 2007;28:13-18.
9. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117:3010-9.
10. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, et al. *Am Coll Cardiol*. 2009;54:1971-81.
11. Casserly B, Klinger JR. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Drug Design, Development and Therapy*. 2008;2:265-280.
12. Dufton C, Gerber M, Yin O, et al. No clinically relevant pharmacokinetic interaction between ambrisentan and sildenafil. *Chest*. 2006;130:254S.
13. Volibris®. Monografía del producto. 2008.
14. Tacleer® Monografía del producto. 2004.
15. Jasmin J, Lucas M, Cernacek P, Dupuis J. Effectiveness of a nonselective ETA/B and a selective ETA antagonist in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103:314-318.
16. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
17. Channick R, Sunomeau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
18. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, et al. Effects of the dual endothelin antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003;124:247-54.
19. D'Alto M, Vizza CD, Romeo E, et al. Long term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and haemodynamic effect. *Heart* 2007;93:621-625.
20. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA; et al. For the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) investigators. bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54.
21. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *CHEST* 2005;128:2363-2367.
22. Galie N, Rubin LJ, Hoeper MM 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.
23. Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D60-72.
24. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-18.