



Artículo de revisión

Tratamiento farmacológico de la hipertensión pulmonar asociada a la esclerosis sistémica: revisión sistemática de la literatura



Luis Javier Cajas Santana^{a,d,*}, Jorge Bruce Florez Suarez^{a,b}, Arnold Méndez Toro^c
y Gerardo Quintana López^{a,b}

^a Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Nacional, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^b Grupo REUMAVANCE, Bogotá, Colombia

^c Sección de Cardiología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Nacional, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^d Instituto de Reumatología Fernando Chalem, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de noviembre de 2019

Aceptado el 16 de mayo de 2020

Palabras clave:

Esclerosis sistémica

Escleroderma

Hipertensión pulmonar

Tratamiento

R E S U M E N

Antecedentes: La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune que puede afectar significativamente los órganos internos, aumentando la mortalidad asociada con dicho trastorno. La hipertensión pulmonar es una de las afecciones que aumentan la morbilidad de la enfermedad. El objetivo del estudio fue desarrollar una revisión sistemática de la literatura sobre los diferentes tratamientos farmacológicos para la hipertensión pulmonar asociada a la esclerosis sistémica.

Materiales y métodos: Se hizo una revisión sistemática de la literatura en Cochrane, PubMed y EMBASE. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados controlados, ensayos clínicos controlados, así como estudios de cohortes y de casos y controles utilizando alguno de los tratamientos disponibles, tales como los análogos de la prostaciclina, los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la fosfodiesterasa o los estimulantes de la guanilato ciclasa soluble. Se evaluó la calidad metodológica de los estudios utilizando la metodología Cochrane para los ensayos clínicos, y se aplicó la herramienta SIGN para los estudios de cohortes y de casos y controles.

Resultados: Inicialmente se encontraron 870 estudios, de los cuales finalmente se incluyeron 20 en la revisión sistemática, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión. La mayoría de los estudios incluyeron el bosentán en las estrategias de tratamiento ($n = 13$). Además, la mayoría de los estudios tomaron datos de los ensayos clínicos más importantes sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión pulmonar de diversas etiologías. Algunos estudios que utilizaron el bosentán no suministraron información sobre datos relacionados con algunos resultados. La mitad de los estudios seleccionados fueron ensayos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ljavierscs.77@hotmail.com (L.J. Cajas Santana).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.026>

0121-8123/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

clínicos, de los cuales dos fueron aleatorizados. La calidad de estos estudios fue buena. La otra mitad incluyó estudios observacionales, con evidencia de calidad moderada. En general, se encontró que los medicamentos aprobados mejoran la distancia en la caminata de seis minutos, la clase funcional de la OMS, la clasificación funcional de la NYHA, o el puntaje de disnea en la escala de Borg, dependiendo de la dosis administrada en los diferentes estudios, y también los desenlaces compuestos que incluyen hospitalizaciones, empeoramiento clínico, muerte, etc. En cuanto a la mortalidad, se encontraron diferencias significativas en las tasas de supervivencia al comparar los medicamentos aprobados versus placebo, siendo las terapias combinadas superiores a la monoterapia. Las mediciones de variables hemodinámicas tales como el índice cardíaco, las resistencias pulmonares y las presiones pulmonares mejoraron. Además, los niveles de NT-pro BNP se redujeron, con algunas excepciones.

Conclusiones: En la mayoría de los estudios con buena calidad de evidencia, se encontró una mejoría en los desenlaces clínicos y no clínicos, que favorece el uso de los medicamentos aprobados para el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a la esclerosis sistémica.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

Pharmacological treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: A systematic literature review

A B S T R A C T

Keywords:
Systemic sclerosis
Scleroderma
Pulmonary hypertension
Treatment

Background: Systemic sclerosis is an autoimmune disease that could significantly affect internal organs, increasing the mortality associated with the disorder. Pulmonary hypertension is one of the conditions that increase the morbidity and mortality of the disease. The aim of the study was to develop a systematic literature review about the different pharmacological treatments for systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension.

Materials and methods: A systematic literature review was made on Cochrane, PubMed and EMBASE. Randomized controlled clinical trials, controlled clinical trials, cohort and case-control studies using any of the available treatments such as prostacyclin analogs, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase inhibitors or soluble guanylate cyclase stimulants were included. The methodological quality of the studies was assessed using Cochrane methodology for clinical trials, and the SIGN tool was applied for cohort and case-control studies.

Results: Initially, 870 studies were found, and 20 studies were finally included in the systematic review after applying inclusion and exclusion criteria. Most studies included bosentan in the treatment strategies ($n = 13$). Also, most studies took data from the most important clinical trials for pharmacological treatment of pulmonary hypertension of several etiologies. Some studies using bosentan did not give information about data regarding some outcomes. Half of the selected studies were clinical trials, of which two were randomized. The quality of these studies was good. The other half were observational studies, with moderate quality of evidence. In general, it was found that approved medications improve the 6-minute walk distance, WHO functional class, NYHA functional classification, or Borg dyspnea score, depending on the given dose in several studies, and also compound outcomes that include hospitalizations, clinical worsening, death, etc. Regarding mortality, there were significant differences in survival rates when comparing approved medications vs. placebo, being combined therapies superior to monotherapy. Measurements of hemodynamic variables such as cardiac index, pulmonary resistances, and pulmonary pressures were improved. Also, NT-pro BNP levels were reduced, with some exceptions.

Conclusions: In most studies with good quality of evidence, it was found an improvement in clinical and non-clinical outcomes, favoring the use of approved medications for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Colombiana de Reumatología.

Introducción

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad autoinmune asociada al tejido conectivo, que se caracteriza por el desarrollo de lesión microvascular, fibrosis generalizada con compromiso multiorgánico, y una regulación inadecuada del sistema inmunológico. La prevalencia mundial de la enfermedad es variable dependiendo de la población estudiada. La enfermedad es menos frecuente en poblaciones del norte de Europa y Japón, mientras que en el sur de Europa, Norteamérica y Australia es más prevalente. Del mismo modo que otras enfermedades autoinmunes asociadas al tejido conectivo, es más frecuente en las mujeres. Sin embargo, la enfermedad tiene un peor pronóstico en los hombres, ya que está asociada con un mayor riesgo de compromiso cutáneo difuso y de mortalidad¹.

Según la extensión del compromiso cutáneo, la enfermedad se clasifica en: SSc limitada, SSc difusa y SSc sin esclerodermia (*sine*). Adicionalmente, puede presentarse como un síndrome de superposición, en el que están presentes algunas características clínicas de otras enfermedades autoinmunes asociadas con el tejido conectivo, tales como el lupus eritematoso sistémico. Considerando la historia natural de la enfermedad, se ha determinado que la extensión del compromiso cutáneo y la tasa de progresión son marcadores de un posible compromiso de los órganos internos, incluyendo el esófago, los pulmones, los riñones, etc.¹.

El compromiso pulmonar es una de las complicaciones más frecuentes, y tiene un alto impacto en la morbilidad. Las principales complicaciones pulmonares que se pueden desarrollar en estos pacientes son la fibrosis (asociada con la tendencia de la enfermedad a generar un proceso aberrante de cicatrización de las heridas) y la hipertensión pulmonar (asociada con vasculopatía proliferativa)². Las complicaciones pulmonares han reemplazado a la crisis renal como la principal causa de mortalidad en los pacientes con SSc.

Hipertensión pulmonar asociada a la esclerosis sistémica

La hipertensión pulmonar asociada a la esclerosis sistémica (SSc-HTP) es una complicación frecuente y severa en estos pacientes. Afecta aproximadamente al 10% de los pacientes, y se asocia con una baja supervivencia desde el diagnóstico, que es de aproximadamente tres años³.

La hipertensión pulmonar se definió como una presión media en la arteria pulmonar por encima de 25 mmHg, y una presión en cuña de la arteria pulmonar inferior a 15 mmHg, medidas mediante cateterismo cardíaco derecho, en ausencia de enfermedad pulmonar intersticial⁴.

La fisiopatología de la enfermedad es muy compleja, abarca principalmente el desarrollo de lesiones vasculares secundarias a lesión del endotelio pulmonar y disfunción endotelial, produciendo una fibrosis aberrante y una reparación vascular inadecuada, que da lugar a una vasculopatía obliterante. Las arteriolas presentan un engrosamiento importante debido a un aumento del tejido muscular y cambios inflamatorios perivasculares asociados a una función inadecuada de los monocitos/macrófagos. Adicionalmente, la presencia de disfunción endotelial y estrés oxidativo contribuye en gran medida a la patogénesis de la enfermedad².

La Organización Mundial de la Salud clasifica la hipertensión pulmonar en cinco categorías según las características clínicas y fisiopatológicas:

- I. Hipertensión arterial pulmonar
- II. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad cardiaca izquierda
- III. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar o hipoxia
- IV. Hipertensión pulmonar debida a obstrucción arterial
- V. Hipertensión pulmonar multifactorial o mecanismo no conocido

En los pacientes con SSc, la forma más frecuente es el tipo I, aunque también pueden presentar formas mixtas de la enfermedad².

La definición fenotípica de hipertensión pulmonar que afecta a cada paciente sigue siendo un proceso difícil debido a la tendencia de dicha afección a presentar múltiples etiologías en el contexto de la SSc. Las comorbilidades de hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar están presentes en 25 a 50% de los pacientes, especialmente en aquellos con enfermedad difusa. Estos pacientes tienen un peor pronóstico y una mala respuesta al tratamiento. La enfermedad pulmonar venooclusiva se caracteriza por una obstrucción difusa de las venas pulmonares pequeñas, y se puede encontrar en el 61% de los pacientes con SSc-HTP. Esta afección también se asocia con una menor supervivencia y un mayor riesgo de edema pulmonar después de iniciar el tratamiento. Adicionalmente, el compromiso cardíaco dado por fibrosis miocárdica puede ser una causa de SSc-HTP, especialmente de tipo II, al generar disfunción del ventrículo izquierdo³.

El tratamiento farmacológico de la SSc-HTP ha presentado grandes avances en los últimos años, especialmente con el desarrollo de nuevos medicamentos para ser administrados por vía oral y el beneficio de las terapias combinadas con diferentes mecanismos de acción². Los tratamientos se basan en la inducción de vasodilatación, y para ello se han utilizado los siguientes mecanismos de acción: antagonistas de los receptores de la endotelina-1 (bosentán, ambrisentán, macitentán, etc.), inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafil), inhibidores de la guanilato ciclase (riociguat), y análogos de la prostaciclinina (epoprostenol, treprostilin)¹.

El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura es evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos farmacológicos disponibles para el manejo de la SSc-HTP.

Materiales y métodos

Criterios de selección

Tipos de estudios: ensayos clínicos controlados aleatorizados, ensayos clínicos controlados no aleatorizados, y estudios observacionales que incluyen estudios de cohortes y de casos y controles.

Se excluyeron los estudios observacionales sin grupo de comparación, los estudios que no evaluaron los desenlaces propuestos, las publicaciones duplicadas, los estudios en curso, y los estudios sin suficiente información para extraer resultados de interés para los pacientes con SSc.

Población

Se incluyeron los estudios con pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico de SSc-HTP que utilizaron cualquiera de los tratamientos farmacológicos disponibles.

Tipos de intervención

Estudios en los que algunos de los tratamientos disponibles para la SSc-HTP (análogos de la prostaciclina, antagonistas de los receptores de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa y estimuladores de la guanilato ciclase soluble) se compararon con placebo o con un medicamento de otro grupo que se utiliza para tratar la SSc-HTP.

Desenlaces

Los desenlaces primarios incluidos en el estudio fueron la capacidad de ejercicio medida con la prueba de caminata de seis minutos, la funcionalidad medida con la clase funcional de la OMS o con la clasificación funcional de la NYHA, y el puntaje de disnea de Borg. Los desenlaces secundarios incluyeron mediciones hemodinámicas cardiopulmonares, niveles de NT-pro BNP, mortalidad y efectos adversos.

Métodos de búsqueda

La búsqueda de publicaciones se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas científicas: Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL) (Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE y EMBASE. La búsqueda se llevó a cabo entre enero de 1966 y abril de 2019.

Los términos de búsqueda incluidos fueron: *hypertension, pulmonary (meSH) OR pulmonary hypertension OR pulmonary arterial hypertension AND scleroderma, systemic [MeSH] OR systemic sclerosis AND treatment OR therapeutics [MeSH]* OR bosentan OR ambrisentan OR macitentan OR sitaxsentan OR sildenafil OR tadalafil OR vardenafil OR riociguat OR seleipipag OR epoprostenol OR iloprost OR treprostinal OR beraprost.

Recolección y análisis de los datos

Selección de los estudios

Los estudios seleccionados fueron evaluados por dos investigadores. Se obtuvieron los siguientes datos: detalles de la publicación (título, primer autor, fecha de publicación), diseño del estudio, detalles de los participantes en el estudio (número de pacientes incluidos, características demográficas), tipo de intervención, tipo de comparador, tiempo de seguimiento, y desenlaces con su correspondiente medición del efecto.

Evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo

La calidad metodológica de los estudios se evaluó basándose en el tipo de diseño del estudio, siguiendo el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones⁵, incluyendo el riesgo de sesgo. En los estudios de cohortes y de casos y controles se aplicó la lista de verificación de la Red Escocesa Intercollegiate de Guías (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) para la evaluación metodológica⁶.

Medición de los efectos del tratamiento

Para la medición de los efectos del tratamiento farmacológico se presentó un análisis descriptivo y exploratorio de cada variable cuantitativa mediante medidas de tendencia central y dispersión, y para las variables cualitativas mediante medidas de frecuencia, incluyendo gráficos descriptivos. Finalmente, con base en los datos disponibles, se desarrolló un metaanálisis cuando fue posible.

Resultados

Durante la búsqueda inicial se encontraron en total 870 estudios. De éstos, se seleccionaron 195 basándose en el título; y luego se seleccionaron 120 basándose en los resúmenes para su lectura completa. Finalmente se incluyeron 20 estudios, ya que cumplieron con los criterios de inclusión (fig. 1). La definición de hipertensión arterial pulmonar ha sido cambiada a partir del año 2019, reduciendo el valor normal de la presión pulmonar mediana a 20 mmHg; sin embargo, todos los estudios utilizaron el punto de corte anterior de 25 mmHg. De los 20 estudios, ocho fueron ensayos clínicos aleatorizados, dos fueron ensayos clínicos no aleatorizados, nueve cohortes y un estudio de casos y controles. De estos, 13 estudios incluyeron al bosentán como monoterapia o en combinación. En las tablas 1 y 2 se describe un resumen de las características de los estudios.

Después de esta búsqueda y análisis de los datos, se realizó una búsqueda activa específicamente para macitentán, vardenavil y beraprost, sin encontrar ninguna referencia adicional.

La evaluación de la calidad de la evidencia encontró que, en general, los ensayos clínicos tienen una adecuada calidad global. El riesgo de sesgo en los ensayos clínicos se presenta en las figuras 2 y 3. El estudio con más limitaciones fue el realizado por Badesch et al.¹³ que utiliza epoprostenol. Es importante que el otro estudio que utiliza este medicamento es de baja calidad¹⁰, como se mostrará más adelante. Los sesgos más frecuentes en los estudios se relacionaron con el cegamiento de los participantes, el personal y los investigadores.

La evaluación de la calidad de los estudios de cohortes y de casos y controles utilizando la lista de verificación SIGN específica para cada tipo de estudio se presenta en la tabla 3 y en la tabla 4, respectivamente. En general, la calidad de los estudios no fue la mejor, ya que pudieron presentarse varios sesgos, según la lista de verificación. Los sesgos más frecuentes fueron la falta de datos relacionados con la deserción de los participantes, el análisis de los datos de los participantes que desertaron y el cegamiento durante el análisis de los resultados.

Los estudios que no incluyeron el bosentán como tratamiento son en su mayoría ensayos clínicos. Se incluyeron en total 342 pacientes con SSc-HTP con tratamiento, y 187 pacientes con placebo. A excepción de dos estudios, todos utilizaron medicamentos diferentes. Los dos estudios que usaron el epoprostenol como tratamiento^{10,13} no pudieron ser utilizados en el análisis posterior debido al tipo de estudio y a la cantidad limitada de pacientes incluidos. Dadas estas características de los estudios, no fue posible realizar un metaanálisis en el grupo que no utilizó el bosentán.

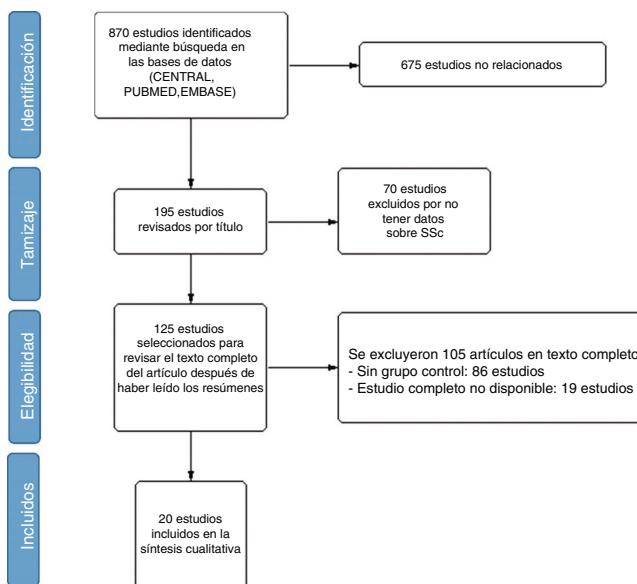


Figura 1 – Diagrama de flujo de la selección, evaluación e inclusión de los estudios.

Tabla 1 – Resumen de los estudios que no incluyen el bosentán como tratamiento

Estudio	Año	Tipo de estudio	Tratamiento	Control	Desenlaces	Pacientes con SSc con tratamiento	Pacientes con SSc sin tratamiento
Gaine ⁷	2017	ECA	Selexipag	Placebo	PC6M NYHA Mortalidad NT-Pro BNP Hospitalizaciones Seguridad	77	93
Coghlan ⁸	2017	ECA	Ambrisentán Tadalafil	Monoterapia	PC6M NYHA Mortalidad NT-Pro BNP Hospitalizaciones Seguridad	118	
Humbert ⁹	2017	ECA	Riociguat	Placebo	PC6M NYHA Borg Hemodinamia NT-Pro BNP Hospitalización	43	16
Shirai ¹⁰	2013	COO	Epoprostenol	Placebo	Mortalidad	4	4
Galié ¹¹	2005	ECA	Sildenafil	Placebo	PC6M	30	8
Oudiz ¹²	2004	ECA	Treprostinal	Placebo	PC6M NYHA Hemodinamia	25	20
Badesch ¹³	2000	ECNA	Epoprostenol	Terapia previa diferente al placebo	PC6M Borg Hemodinamia	45	46

Borg: puntaje de disnea de Borg; COO: cohorte; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECNA: ensayo clínico no aleatorizado; NYHA: New York Heart Association; PC6 M: prueba de caminata de seis minutos; SSc: esclerosis sistémica.

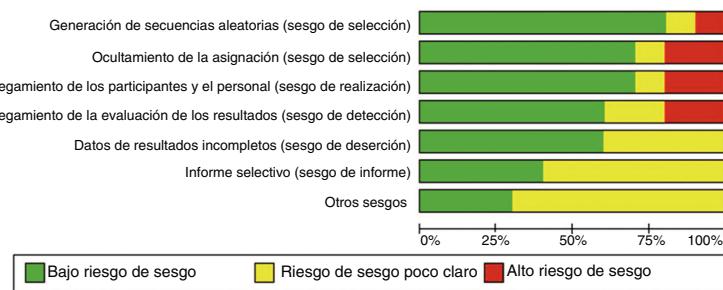
En cuanto a los resultados en pacientes con SSc, el selexipag⁷ redujo el riesgo de eventos con base en un desenlace compuesto (incluyendo mortalidad, cambios en la clase funcional, hospitalizaciones y eventos adversos, requerimiento de trasplantes de pulmón, requerimiento

de septostomía auricular con balón, y uso de prostanoïdes intravenosos), en comparación con el placebo (HR 0,59; IC 95% 0,41-0,85). Los pacientes seleccionados en el análisis del estudio formaron parte del ensayo GRIPHON, y fueron agrupados con aquellos con una etiología autoinmune de la HTP, inclu-

Tabla 2 – Resumen de los estudios que incluyen el bosentán como tratamiento

Estudio	Año	Tipo de estudio	Tratamiento	Control	Desenlaces	Pacientes con SSc con tratamiento	Pacientes con SSc sin tratamiento
Pestaña-Fernández ¹⁴	2019	COO	Bosentán Sildenafil	Combinado	Mortalidad Seguridad PC6M NYHA NT-Pro BNP	76	
Rotondo ¹⁵	2017	COO	Bosentán	Placebo		21	52
Lammi ¹⁶	2016	COO	Bosentán Ambrisentán Sildenafil Tadalafil	Combinado	NYHA Mortalidad Hospitalización	98	
Launay ¹⁷	2010	COO	Bosentán	Bosentán	Mortalidad	49	
Simeoni ¹⁸	2008	C-C	Bosentán	Placebo	NT-Pro BNP	10	10
Mathai ¹⁹	2007	COO	Bosentán Sildenafil	Combinado	PC6M NYHA	12	
Murdaca ²⁰	2016	ECNA	Bosentán	Placebo	PC6M Borg Mortalidad NT-Pro BNP	25	44
McLaughlin ²¹	2006	COO	Bosentán	Placebo	Mortalidad	50	
Barst ²²	2006	ECA	Bosentán Sitaxentán	Bosentán Placebo	PC6M Borg NYHA	57	17
Williams ²³	2006	COO	Bosentán Epoprostenol Iloprost Treprostinil	Epoprostenol Iloprost Treprostinil	PC6M NYHA Mortalidad Hemodinamia	92	
Girgis ²⁴	2005	COO	Bosentán	Bosentán	PC6M Mortalidad Seguridad	17	
Rubin ²⁵	2002	ECA	Bosentán	Placebo	PC6M NYHA Borg	33	14
Channick ²⁶	2001	ECA	Bosentán	Placebo	PC6M NYHA Hemodinamia Seguridad	21	11

Borg: puntaje de disnea de Borg; C-C: casos y controles; COO: cohorte; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECNA: ensayo clínico no aleatorizado; NYHA: New York Heart Association; PC6 M: prueba de caminata de seis minutos; SSc: esclerosis sistémica.

**Figura 2 – Gráfico del riesgo de sesgo: revisa los dictámenes de los autores sobre cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios de ensayos clínicos incluidos.**

yendo a los pacientes con SSc, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, e indiferenciada.

El riociguat⁹ a una dosis de 2,5 mg/día, mejoró la distancia en la prueba de caminata de seis minutos (18 ± 51 m), comparado con el placebo (-8 ± 110 m) después de 12 meses

durante el ensayo PATENT-1, con pacientes que presentaron diferentes enfermedades autoinmunes. El efecto fue menor en los pacientes con SSc, en quienes la mejoría fue de 4 ± 47 m, aunque el grupo control sin tratamiento presentó un mayor deterioro de -37 ± 120 m. Este beneficio continuó hasta los

Tabla 3 – Evaluación de la calidad de la evidencia de los estudios de cohortes utilizando la lista de verificación SIGN

Lista de verificación SIGN para la apreciación crítica de la evidencia en estudios de cohortes

	Pestaña-Fernández (2019)	Lammi (2016)	Rotondo (2015)	Shirai (2013)	Launay (2009)	Mathai (2007)	Williams (2006)	McLaughlin (2006)	Girgis (2005)
El estudio aborda una cuestión apropiada y claramente enfocada	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No está claro	Sí	No está claro	Sí
Selección de los sujetos	Los dos grupos que se estudian son seleccionados de poblaciones de origen que son comparables en todos los aspectos, excepto el factor que se investiga	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	El estudio indica cuántas de las personas a quienes se les pidió que tomaran parte lo hicieron, en cada uno de los grupos que están siendo estudiados	N/A	N/A	No	N/A	No está claro	N/A	No	N/A
	La probabilidad de que algunos sujetos elegibles puedan tener el desenlace en el momento de la inscripción es evaluada y tenida en cuenta en el análisis	Sí	N/A	Sí	N/A	Sí	N/A	Sí	No está claro
	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo del estudio se retiró antes de que el estudio se hubiera completado?	N/A	N/A	< 20%	N/A	< 20%	N/A	No está claro	N/A
	Se hizo una comparación entre todos los participantes y los que se perdieron durante el seguimiento, por estado de exposición	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	No
Evaluación	Los desenlaces están claramente definidos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	La evaluación del desenlace se hace cegada al estado de exposición. Si el estudio es retrospectivo esto puede no ser aplicable	N/A	N/A	No está claro	N/A	No está claro	N/A	No está claro	N/A
	Cuando el cegamiento no fue posible, hay cierto reconocimiento de que el conocimiento del estado de exposición podría haber influido en la evaluación del resultado	N/A	N/A	No está claro	N/A	No está claro	Sí	No	Sí
	El método de evaluación de la exposición es fiable	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	La evidencia de otras fuentes se utiliza para demostrar que el método de evaluación del desenlace es válido y confiable	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No está claro	No
	El nivel de exposición o el factor pronóstico se evalúa más de una vez	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	N/A	Sí
Factores de confusión	Los principales factores de confusión potenciales están identificados y tenidos en cuenta en el diseño y en el análisis	No está claro	Sí	No está claro	No está claro	Sí	No está claro	Sí	No
Análisis estadístico	¿Se han proporcionado los intervalos de confianza?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No

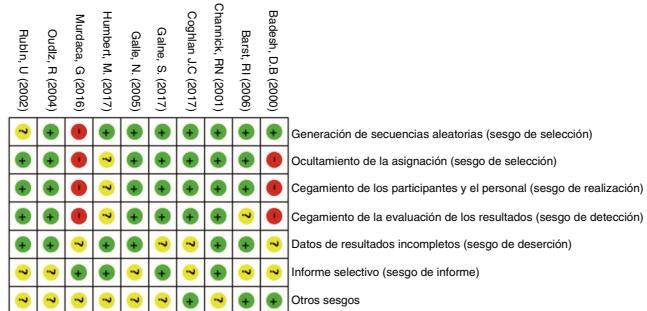


Figura 3 – Resumen del riesgo de sesgo: revisa los dictámenes de los autores sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio de ensayo clínico incluido.

dos años de seguimiento, de acuerdo con los resultados del ensayo PATENT-2. Además, las variables hemodinámicas tales como la resistencia vascular pulmonar mejoraron, los niveles séricos de NT-pro BNP se redujeron y la clase funcional de la NYHA mejoró o se estabilizó en el 97% de los pacientes, siendo 22% mayor en comparación con el grupo control. No se encontraron diferencias en la mortalidad a dos años en comparación con los pacientes con HTP no autoinmune.

El sildenafilo¹¹ administrado a cualquier dosis mejoró la distancia en la prueba de caminata de seis minutos en 45-50 m ($p = 0,001$), redujo las presiones pulmonares en 2-4 mmHg de acuerdo con la dosis administrada ($p > 0,05$), y mejoró la clase funcional de la NYHA en un nivel en 20-30% de los pacientes, en comparación con el placebo, de acuerdo a la dosis administrada (IC 95% 16-42%; $p > 0,05$). Los eventos adversos tales como sofoco, diarrea y otros síntomas gastrointestinales aumentaron.

El treprostinalil¹² mejoró las variables hemodinámicas, incluyendo el índice cardíaco y la resistencia pulmonar ($p = 0,006$), mejoró la distancia promedio en la caminata de seis minutos a 25 m ($p = 0,05$) con un efecto dependiente de la dosis, siendo aquellos pacientes que recibieron más de 9 ng/kg/min los que presentaron mejorías mayores. Los puntajes de disnea mejoraron en comparación con el pla-

cebo después de 12 semanas de tratamiento. Se identificaron más efectos colaterales tales como reacciones en el sitio de la inyección y aquellos relacionados con el uso de prostanoïdes; sin embargo, los pacientes tuvieron una tolerancia adecuada en la mayoría de los casos, sin tener que suspender el tratamiento.

El uso del epoprostenol en el ensayo clínico no aleatorizado¹³ aumentó la distancia promedio de caminata de seis minutos en 46 m, en comparación con una reducción media de -48 m en el grupo control que utilizó la terapia convencional, después de 12 semanas de tratamiento. La diferencia de 108 metros fue significativa (IC 95% 58-180 m; $p = 0,001$). Se encontró una reducción de las presiones pulmonares de 6 mmHg, así como de las resistencias vasculares pulmonares; 21 pacientes del grupo de tratamiento presentaron mejoría en la clase funcional de la NYHA, mientras que ningún paciente del grupo control mejoró. El fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales también mejoraron en los pacientes que recibieron epoprostenol. El estudio de casos y controles¹⁰ no permite sacar conclusiones adicionales debido a la muestra limitada de cuatro pacientes, aunque refiere una mejoría en la mortalidad.

La terapia combinada se evaluó con los pacientes del ensayo AMBITION⁸, en el que se comparó el tratamiento combinado de ambrisentán más tadalafil frente a la monoterapia con los mismos agentes. Los desenlaces primarios, incluyendo el fracaso terapéutico (definido como un empeoramiento de la clase funcional, de la prueba de caminata de seis minutos, el uso de prostanoïdes, el requerimiento de trasplante o septostomía ventricular) se produjeron en menor proporción en los pacientes que recibieron terapia combinada (20%), en comparación con los que recibieron monoterapia (41%) (HR 0,44; IC 95% 0,22-0,89). Considerando los desenlaces secundarios, se encontró una reducción de los niveles NT-pro BNP y un incremento de 404 ± 12 m en la prueba de caminata de seis minutos. Con respecto a los eventos adversos, se desarrolló edema periférico en 44% de los pacientes con terapia combinada, en comparación con el 26% de los pacientes que recibieron monoterapia con ambrisentán y el 33% de los pacientes con monoterapia con tadalafil. No se

Tabla 4 – Evaluación de la calidad de la evidencia de los estudios de casos y controles utilizando la lista de verificación SIGN

Lista de verificación SIGN para la evaluación crítica de la evidencia en los estudios de casos y controles		Estudio
El estudio aborda una cuestión apropiada y claramente enfocada		Simeoni (2008)
Selección de los sujetos	Los casos y los controles se toman de poblaciones comparables Se utilizan los mismos criterios de exclusión tanto para los casos como para los controles ¿Qué porcentaje de cada grupo (casos y controles) participó en el estudio? Se hace una comparación entre los participantes y no participantes para establecer sus similitudes o diferencias	Sí Sí Sí No está claro No
Evaluación	Los casos están claramente definidos y diferenciados de los controles Está claramente establecido que los controles no son casos Se habrán tomado medidas para evitar que el conocimiento de la exposición primaria influya en la comprobación del caso	Sí Sí Sí
Factores de confusión	El estado de exposición se mide de forma estándar, válida y fiable Los principales factores de confusión potenciales son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis	Sí No
Análisis estadístico	Se proporcionan los intervalos de confianza	No

encontraron diferencias en el desarrollo de cefalea, anemia o síncope.

La mayoría de los estudios que incluyeron el bosentán fueron de cohortes, seguidos de tres ensayos clínicos controlados (dos evaluaron al bosentán vs. placebo, y uno también evaluó el sitaxsentán), y un estudio de casos y controles. Se incluyeron en total 504 pacientes con SSc-HTP que recibieron tratamiento, y 148 pacientes sin tratamiento para los grupos de control.

El ensayo clínico piloto²⁶ agrupó a 32 pacientes con SSc con funcionalidad clase III de la NYHA, aleatorizados en una relación 2:1 para el bosentán 125 mg cada 12 horas o placebo. Después de 12 semanas de tratamiento, se encontró un incremento de 76 m en la prueba de caminata de seis minutos (IC 95% 12-139 m; $p = 0,02$). La mejoría se mantuvo después de 20 semanas de tratamiento. También se encontró una mejoría en los parámetros hemodinámicos, incluyendo el índice cardíaco y una reducción de las resistencias vasculares ($p = 0,002$), y en los desenlaces preestablecidos (puntaje de disnea de Borg, clase funcional de la NYHA, y suspensión de la medicación debida a empeoramiento clínico). Sin embargo, estos datos se obtuvieron de todo el grupo de pacientes, y no se hizo un análisis de estratificación para identificar las mejorías únicamente en los pacientes con SSc.

El ensayo BREATHE-1²⁵ comparó el bosentán vs. placebo en pacientes con HTP, incluyendo a aquellos con SSc. Se encontró una mejoría en la prueba de caminata de seis minutos (44 m; IC 95% 21-67 m; $p > 0,001$), el puntaje de disnea de Borg y la clase funcional de la OMS. Basándose en el análisis de subgrupos, los autores consideraron que el bosentán puede tener un efecto preventivo en los pacientes con SSc, considerando una disminución de la capacidad de ejercicio, con una mejora de 3 m en comparación con el placebo (reducción de 40 m) utilizando la prueba de caminata de seis minutos. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad. El perfil de seguridad mostró que la presencia de perfiles bioquímicos hepáticos anormales era dependiente de la dosis.

Los seguimientos durante tres años de los pacientes incluidos en estos ensayos se compararon con controles históricos, mostrando una supervivencia a un año del 85%, y una tasa de supervivencia a dos años del 70% con la monoterapia con bosentán. La supervivencia de los pacientes con bosentán vs. epoprostenol fue del 82% durante el primer año de tratamiento, y del 67% durante el segundo año, en 30% de los pacientes. Los seguimientos también mostraron que la supervivencia fue más baja en los pacientes con SSc, comparada con la de aquellos con HTP idiopática²¹.

El estudio que evaluó el uso del sitaxsentán vs. placebo y vs. bosentán²² en la distancia de la caminata de seis minutos utilizó un brazo abierto sin cegamiento para el bosentán. Se incluyeron pacientes con HTP de diferentes etiologías (30% de los pacientes con HTP estaban asociados a enfermedades del tejido conectivo, sin especificar cuántos pacientes tenían SSc). En todos los pacientes se observó una mejoría de 31,4 m con una dosis de 100 mg ($p = 0,03$); de 24,2 m con una dosis de 50?mg ($p = 0,07$), y de 29,5 m con el bosentán ($p = 0,05$), comparada con placebo. Adicionalmente, el sitaxsentán mejoró la clase funcional de la OMS ($p = 0,04$).

Entre los estudios no aleatorizados, se encontró una cohorte retrospectiva del registro español RESCLE¹⁴. De 1.817

pacientes con SSc, 76 tenían SSc-HTP, y estaban recibiendo monoterapia con inhibidores de la fosfodiesterasa o con antagonistas de los receptores de la endotelina como terapia inicial combinada, o como terapia secuencial combinada. Ellos compararon las tasas de mortalidad entre los grupos a uno, tres y cinco años. El grupo de la combinación secuencial tuvo la mortalidad más baja (HR 0,11; IC 95% 0,03-0,5; $p = 0,004$). La supervivencia a un año fue del 78% para la monoterapia, del 94% para la terapia combinada inicial, y del 95% para la terapia secuencial; la supervivencia a tres años fue del 40% para la monoterapia, del 51% para la terapia inicial combinada, y del 81% para la terapia secuencial; la supervivencia a cinco años fue del 31% para la monoterapia, del 34% para la terapia inicial combinada, y del 56% para la terapia secuencial ($p = 0,007$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto al desarrollo de eventos adversos.

El estudio realizado por Launay et al.¹⁷ también analizó la mortalidad con el uso de la terapia combinada con inhibidores de la fosfodiesterasa. Se compararon los datos de supervivencia con una cohorte del mismo grupo de estudio que fue publicada anteriormente. Las tasas de supervivencia a uno, tres y cinco años fueron del 92%, 89% y 79%, respectivamente con el bosentán; y del 80%, 56% y 51% para los pacientes con SSc-HTP ($p = 0,001$). Otro estudio que incluyó un análisis de la mortalidad²³ mostró diferencias entre el grupo control y aquellos pacientes que utilizaban el bosentán. Sin embargo, el grupo control estaba utilizando prostacilinas, y los pacientes tenían una fibrosis pulmonar más severa, y una peor capacidad pulmonar, lo que hizo que los resultados no fueran fiables, ya que estas afecciones no fueron consideradas durante el análisis.

Los demás estudios de casos y controles y de cohortes reunieron a 449 pacientes y mostraron desenlaces variables. Dos estudios en pacientes con SSc-HTP evaluaron los niveles de NT-pro BNP como el principal resultado^{17,18}, sin descubrir una reducción significativa después del primer o segundo año utilizando el bosentán. No se encontró una relación con el cambio significativo en la clase funcional de la NYHA ($p = 0,01$) y la mejoría en la distancia de la caminata de seis minutos ($p = 0,04$). El otro estudio con menos pacientes encontró una reducción del NT-pro BNP después de siete meses de tratamiento, pero no fue estadísticamente significativa ($p = 0,6$).

Un tercer estudio²⁰ evaluó los niveles de NT-pro BNP en pacientes con SSc que desarrollaron úlceras digitales y fueron tratados con bosentán. También evaluó el desarrollo de HTP mediante estimación ecocardiográfica, encontrando una reducción de la presión pulmonar media. Ningún paciente del grupo que recibió bosentán desarrolló HTP, comparado con aquellos del grupo control en el que siete pacientes desarrollaron dicha afección. Los pacientes del grupo de bosentán lograron una reducción de los valores de la presión pulmonar, mientras que los del grupo control presentaron un aumento de estos valores ($p = 0,001$). Los puntajes de disnea de Borg mejoraron en el grupo de bosentán ($p = 0,001$) y los valores de NT-pro BNP disminuyeron en comparación con los iniciales, en contraste con el grupo control ($p = 0,004$).

Una cohorte de 98 pacientes¹⁶ de la base de datos del registro PHAROS comparó el efecto de adicionar inhibidores de la fosfodiesterasa a la monoterapia de antagonistas de los receptores de endotelina con bosentán o ambrisentan. El

desenlace del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico se definió como un aumento de los síntomas, muertes, hospitalizaciones o de la necesidad de prostanoides. El empeoramiento clínico se desarrolló más temprano en el grupo de pacientes con monoterapia, en comparación con aquellos que recibieron terapia combinada o inhibidores de la fosfodiesterasa. El análisis multivariado mostró que el uso inicial de la monoterapia con antagonistas de los receptores de endotelina se asoció con un tiempo más corto hasta el empeoramiento clínico, en comparación con la terapia combinada o con los inhibidores de la fosfodiesterasa (HR 2,63; IC 95% 1,28-5,56; $p = 0,009$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos al inicio del seguimiento.

Otro estudio analizó la combinación de antagonistas de los receptores de la endotelina con inhibidores de la fosfodiesterasa en pacientes con HTP en quienes fracasó la monoterapia con bosentán. Se encontró que en los pacientes con SSc, la mejoría de la clase funcional de la NYHA y de la distancia de la caminata de seis minutos fue inferior. Esta misma comparación entre los grupos (SSc-HTP vs. HTP idiopática) utilizando la monoterapia con bosentán²⁴ encontró los mismos resultados, con mejores desenlaces de respuesta en los pacientes con HTP idiopática vs. aquellos con SSc, respecto a la clase funcional de la OMS.

Los investigadores intentaron desarrollar un metaanálisis, especialmente para aquellos estudios que utilizaron el bosentán. Sin embargo, la falta de datos específicos y la heterogeneidad en los grupos de comparación no permitió hacerlo para resultados tales como los puntajes de disnea o la clase funcional de la NYHA.

Dos ensayos clínicos del bosentán vs. placebo evaluaron la prueba de caminata de seis minutos como el desenlace principal. En el estudio de Rubin et al.²⁵ los datos pudieron haber sido extraídos en forma inexacta como un gráfico. Sin embargo, en el estudio realizado por Channick et al.²⁶ no se suministraron datos específicos para los pacientes con SSc, lo que imposibilitó el desarrollo de un metaanálisis. En los estudios observacionales, no se hizo un metaanálisis respecto a la distancia de caminata de seis minutos porque: 1) un estudio no utilizó un grupo control como comparación¹⁵, y 2) otro estudio comparó los resultados con los de un grupo de pacientes con HTP idiopática^{19,23}.

Discusión

Después de la revisión sistemática de la literatura, se encontró que hay evidencia disponible, derivada de ensayos para el tratamiento de la HTP que incluyen pacientes con SSc. Estos ensayos muestran un efecto beneficioso con el uso de diferentes agentes farmacológicos, representado especialmente por la mejora de la distancia de caminata de seis minutos, que fue la prueba utilizada más frecuentemente durante el seguimiento de los pacientes. Los efectos positivos en la prueba de caminata de seis minutos se observaron con el uso de antagonistas de los receptores de endotelina tales como el ambrisentán y el bosentán (este último con la mayor cantidad de estudios), prostanoides, inhibidores de la fosfodiesterasa como el sildenafil, y el riociguat que también presenta mejoras en otros desenlaces incluyendo la clase funcional de la NYHA y el puntaje de disnea de Borg. El desenlace de mortalidad

también fue satisfactorio en varios estudios, ya que las tasas de supervivencia presentaron un aumento en comparación con las cohortes históricas e incluso mostraron tasas similares a las de los pacientes con diferentes etiologías de HTP con mejor pronóstico, tales como las de la HTP idiopática. Asimismo, varias mediciones hemodinámicas y marcadores bioquímicos como el NT-pro BNP mostraron mejorías durante el seguimiento.

A pesar de estos hallazgos, aún existen varias dificultades e interrogantes por resolver sobre este tema. Se requieren más datos para resolver las siguientes incógnitas: identificar la mejor terapia para este grupo de pacientes, saber si estos pacientes se benefician más con una terapia combinada temprana, si alguno de los agentes farmacológicos es superior a otros, y el impacto de tratamientos no farmacológicos tales como la rehabilitación. También hay datos limitados sobre pacientes con patologías pulmonares concomitantes, que son frecuentes en los que tienen SSc.

Los beneficios presentados por la evidencia disponible deben ser evaluados con herramientas que puedan demostrar también mejoras directas de los síntomas y la calidad de vida, especialmente considerando que el resultado más frecuente evaluado en los estudios fue la prueba de caminata de seis minutos, que tiene alguna relación con la mortalidad en las mediciones iniciales, pero su variación con respecto a la medición inicial tiene un significado pronóstico limitado. Aun así, otros resultados hemodinámicos y bioquímicos tienen mayor valor pronóstico para la mortalidad, pero no fueron utilizados con frecuencia en los estudios incluidos.

La calidad global de la evidencia para los estudios incluidos fue moderada para los ensayos clínicos, según la clasificación GRADE, y en algunos casos fue alta^{7,11,12,16}, ya que se derivaron de los principales ensayos sobre tratamiento farmacológico. La clasificación GRADE para los ensayos no aleatorizados fue baja, y en algunos casos muy baja debido a su riesgo de sesgo.

En cuanto al desarrollo de un metaanálisis de los estudios seleccionados, no fue posible en ningún caso debido a la heterogeneidad del diseño, al número de los distintos agentes farmacológicos estudiados, a las poblaciones de comparación, a las diferencias en los tiempos de seguimiento para la medición de los desenlaces, y a la ausencia de datos específicos para los pacientes con SSc.

Conclusión

La evidencia disponible sobre el tratamiento farmacológico de la SSc-HTP muestra que el uso de medicamentos aprobados se asocia a una mejora de los desenlaces clínicos y no clínicos, favoreciendo su implementación en los esquemas terapéuticos para esta enfermedad. La mayoría de los estudios sugieren el uso de terapias combinadas con múltiples agentes farmacológicos para lograr una mejor respuesta. Sin embargo, la evidencia disponible sigue siendo limitada para los pacientes con SSc, y se requieren investigaciones futuras para desarrollar recomendaciones específicas con respecto al mejor tratamiento farmacológico y la mejor terapia combinada.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15002, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.2>.
2. Denton CP, Wells AU, Coghlan JG. Major lung complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14:511-27, <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-018-0062-0>.
3. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev.* 2017;26:170056, <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0056-2017>.
4. Sundaram SM, Chung L. An update on systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a review of the current literature. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:10, <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-018-0709-5>.
5. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: www.handbook.cochrane.org
6. Healthcare Improvement Scotland. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Critical appraisal: notes and checklists. Disponible en <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>
7. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50:1602493, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02493-2016>.
8. Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1219-27, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210236>.
9. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He J-G, Riemeckasten G, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:422-6, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-209087>.
10. Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M. Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center. *Mod Rheumatol.* 2013;23:1211-20, <http://dx.doi.org/10.1007/s10165-012-0828-1>.
11. Galiè N, Ghofrani H, Torbicki A, Barst R, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med.* 2005;353:2148-57, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050010>.
12. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galié N, Rich S, Rubin LJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest.* 2004;126:420-7, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.2.420>.
13. Badesch DB, Tapson VF, McGoone 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, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002>.
14. Pestaña-Fernández M, Rubio-Rivas M, Tolosa-Vilella C, Guillén-Del-Castillo A, Freire M, Vargas-Hitos J, et al. Longterm efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective RESCLE Registry Study. *J Rheumatol.* 2019;47:89-98, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.180595>.
15. Rotondo C, Praino E, Nivuori M, di Serio F, Lapadula G, Iannone F. No changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a longitudinal cohort of patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension on therapy with bosentan. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:90-6, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12721>.
16. Lammi MR, Mathai SC, Saketkoo LA, Domsic RT, Bojanowski C, Furst DE, et al. Association between initial oral therapy and outcomes in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:740-8, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39478>.
17. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, Savale L, Tchérakian C, Yaïci A, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostacyclins or sildenafil. *Rheumatology.* 2010;49:490-500, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep398>.
18. Simeoni S, Lippi G, Puccetti A, Montagnana M, Tinazzi E, Prati D, et al. N-terminal pro-BNP in sclerodermic patients on bosentan therapy for PAH. *Rheumatol Int.* 2008;28:657-60, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-007-0510-7>.
19. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Housten-Harris T, Zaiman A, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J.* 2007;29:469-75, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00081706>.
20. Murdaca G, Lantieri F, Puppo F, Bezante G, Balbi M. Beneficial effects of long-term treatment with bosentan on the development of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *J Int Med Res.* 2016;44 1 suppl.:85-9, <http://dx.doi.org/10.1177/0300060515593257>.
21. McLaughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest.* 2006;36 suppl. 3:10-5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01688.x>.
22. Barst RJ, Langleben 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2006.01.057>.
23. Williams MH, Das C, Handler CE, Akram MR, Davar J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart.* 2006;92:926-32, <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2005.069484>.
24. Girgis RE, Mathai SC, Krishnan JA, Wigley FM, Hassoun PM. Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1626-31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2004.12.113>.
25. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med.* 2002;346:896-903, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012212>.
26. 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 randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;358:1119-23, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06250-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06250-X).