

Evaluación del tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con bosentán e iloprost en adultos bajo cobertura del FNR

Fondo Nacional de Recursos
Unidad de Evaluación

Autores:

Dra. Mariana Guirado, Dra. Carolina Majó, Mag. Gustavo Saona

Colaboradores:

Dra. Valentina Zubiaurre y Dra. Marie-Ann Morín

2023

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	5
General	5
Específicos	5
METODOLOGÍA	6
Variables y eventos analizados.....	7
Análisis Estadístico	9
RESULTADOS	11
Análisis de supervivencia	19
Análisis de supervivencia con censura al cambio de tratamiento	19
Análisis de supervivencia considerando los tratamientos como variable tiempo dependientes	20
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	30
ANEXO 1: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR CON BOSENTÁN E ILOPROST BAJO COBERTURA FINANCIERA DEL FNR EN MENORES DE 18 AÑOS.	36

INTRODUCCIÓN

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) es un organismo público no estatal que comenzó a funcionar en diciembre de 1980 en Uruguay. En 2005, la Ley 17930 introdujo modificaciones a los fines del FNR que se materializaron en la incorporación de medicamentos de alto precio a su cobertura. ⁽¹⁾ Así, el FNR brinda actualmente cobertura financiera universal para procedimientos y medicamentos de alto precio a todas las personas radicadas en el país vinculadas al Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) de acuerdo a las normativas de cobertura oportunamente definidas. La financiación se implementa mediante un sistema de autorización previa que requiere, desde el prestador, la aplicación de protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento definidos en base a evidencia científica y comprendidos en las normativas de cobertura. El FNR, de acuerdo a sus cometidos, realiza evaluación de los resultados de los tratamientos y procedimientos de medicina altamente especializada que financia.

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno hemodinámico que se observa en una variedad de condiciones clínicas, conlleva un aumento en las resistencias vasculares pulmonares y de la presión arterial pulmonar, la confirmación diagnóstica requiere la realización de cateterismo cardíaco derecho (CCD), procedimiento que permite además valorar criterios de severidad y resulta fundamental en la definición de la causa subyacente. ⁽²⁻⁷⁾

La HP se clasifica en 5 categorías de las cuales el grupo 1 -Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)- es una entidad poco frecuente que comprende: la HP idiopática, la hereditaria, la asociada a medicamentos o toxinas, la HP asociada a situaciones clínicas diversas como son las enfermedades del tejido conectivo, la infección por VIH, la hipertensión portal, las cardiopatías congénitas y la esquistosomiasis; también incluye la HAP con características de afectación venosa o

capilar y la HP persistente del neonato.⁽²⁾ Más allá de la diversidad de patologías que ocasionan la HAP, se destaca que las lesiones anatomopatológicas que afectan a las arterias pulmonares distales son extremadamente similares.⁽⁸⁾

En el manejo de la HAP se han generado avances terapéuticos relevantes. Los fármacos para el tratamiento específico de la hipertensión arterial pulmonar actúan en forma dirigida a nivel de las vías principales de control del tono y la vascularización pulmonar que incluyen las vías del óxido nítrico, de la prostaciclina, y de la endotelina.⁽⁸⁻¹²⁾ En nuestro país los fármacos disponibles actualmente, dentro de estos 3 grupos, en el formulario terapéutico de medicamentos (FTM) comprenden inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil) desde los prestadores integrales e iloprost y bosentán desde el FNR.⁽¹³⁻¹⁴⁾ El enfoque terapéutico actual considera al momento de definir los fármacos a utilizar: la clasificación en grupos etiológicos, la respuesta al test de vasorreactividad, la clase funcional de la OMS y los factores de riesgo pronóstico que presenta el paciente.⁽²⁾

El bosentán es un fármaco antagonista dual de los receptores de endotelina tipo A y tipo B (ETA y ETB) que se administra por vía oral. Ha mostrado mejora en la capacidad de ejercicio, la clase funcional, parámetros hemodinámicos, variables ecocardiográficas y tiempo hasta el empeoramiento clínico.^(8,15,16)

El iloprost es un análogo de la prostaciclina. Su administración puede ser intravenosa, oral o inhalado. La vía inhalatoria, que es la que brinda el FNR, tiene la ventaja teórica adicional de ser selectivo para la circulación pulmonar y la desventaja de requerir su administración en 6 a 9 dosis diarias. Se ha evidenciado que su uso se asocia a un aumento de la capacidad de ejercicio, mejoría de los síntomas y la resistencia vascular pulmonar, siendo en general bien tolerado.^(8,17)

La combinación de fármacos dirigidos para el tratamiento de la HAP, asociada con los avances en los cuidados, ha mejorado notablemente el pronóstico de este grupo de pacientes en lo que refiere a supervivencia, calidad de vida, tolerancia al ejercicio y tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico.⁽⁹⁻¹²⁾

En el informe actual se presentan los datos de la evaluación de los resultados del tratamiento farmacológico con iloprost y bosentán para la HAP en nuestro país desde el inicio de la cobertura por parte del FNR.

OBJETIVOS

General

Analizar los principales resultados de los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico para la hipertensión pulmonar bajo cobertura financiera del FNR que iniciaron tratamiento farmacológico en el periodo enero de 2011 a marzo de 2023.

Específicos

- Describir las características epidemiológicas, clínicas y hemodinámicas de esta población.
- Valorar las características clínico-epidemiológicas y evolutivas según el tratamiento farmacológico bajo cobertura financiera del FNR.
- Analizar los resultados en el seguimiento respecto a: cambio en la categoría de clase funcional de la OMS y empeoramiento clínico.
- Describir los eventos adversos registrados con los tratamientos realizados.
- Evaluar la supervivencia global y según el tratamiento realizado.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional y analítico de la cohorte histórica de pacientes adultos que iniciaron tratamiento farmacológico para la hipertensión pulmonar bajo cobertura financiera del FNR, se incluyeron las solicitudes de tratamiento desde el inicio de la cobertura en enero de 2011 hasta el 31 de marzo de 2023. El seguimiento finalizó el 25 de mayo de 2023. Para el análisis de la mortalidad se consideraron los pacientes que iniciaron tratamiento hasta el 15 de mayo de 2022 a fin de contar con un seguimiento de al menos un año.

De los pacientes menores de 18 años se realizó un breve análisis descriptivo de algunas de sus características dado que fueron sólo 12 pacientes (Anexo 1).

Los datos se obtuvieron de los formularios de identificación, solicitud y dosis posteriores de tratamiento farmacológico de hipertensión pulmonar. Los datos de mortalidad se obtuvieron del Ministerio de Salud Pública y del Banco de Previsión Social.

De acuerdo a la normativa del FNR la cobertura para el tratamiento farmacológico de la hipertensión pulmonar se establece para aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de hipertensión pulmonar del grupo 1 con clase funcional III-IV luego de un período mínimo de 3 a 6 meses de tratamiento completo (oxígeno, dosis plenas de digoxina, diuréticos, anticoagulantes, bloqueadores de los canales de calcio de estar indicados e inhibidores de la fosfodiesterasa 5). Se excluyen los pacientes con mala calidad de vida y pobre expectativa de vida por otras situaciones comórbidas y aquellos con enfermedades psiquiátricas severas, drogodependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de la posibilidad de adhesión al tratamiento.

Los fármacos incluidos en la cobertura son bosentán e iloprost. El inicio con terapia combinada con ambos fármacos se plantea para discusión

individualizada en pacientes jóvenes seleccionados que presenten elementos de alto riesgo.⁽¹⁴⁾

Variables y eventos analizados:

- Edad
- Sexo
- Procedencia
- Cobertura
- Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (1998), modificada según la clasificación funcional de la *New York Heart Association*, del estado funcional de los pacientes con hipertensión pulmonar: clase funcional (CF) en cuatro categorías de I a IV.^(2,18)
- Etiología de la hipertensión pulmonar.
- Fecha de solicitud de inicio del tratamiento financiado por el FNR. Se consideraron 3 períodos de acuerdo a la solicitud de inicio: 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2014, 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2018 y 1 de enero de 2019 al 3 de enero de 2023.
- Tiempo transcurrido desde la confirmación del diagnóstico de hipertensión pulmonar a la solicitud de inicio del tratamiento financiado por el FNR (tiempo diagnóstico al tratamiento).
- Presión arterial pulmonar media (PAPm) del CCD.
- Test de vasorreactividad: realización y resultado.
- Ecocardiograma: diámetro del ventrículo derecho (VD), diámetro de la aurícula derecha (AD), diámetro del ventrículo izquierdo (VI), presión sistólica en la arteria pulmonar (PSAP) y existencia de derrame pericárdico.
- Test de la marcha de 6 minutos: distancia recorrida en 6 minutos (DR6M), saturación de oxígeno (%) y disnea (escala de Borg).
- Tratamientos concomitantes que recibe el paciente para el manejo de la hipertensión pulmonar: oxigenoterapia, diuréticos, digoxina, anticoagulantes, calcioantagonistas (nifedipina,

- amlodipina y diltiazem), e inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil y tadalafilo).
- Fecha de inicio del tratamiento farmacológico financiado por el FNR.
 - Tratamiento farmacológico inicial específico para HAP bajo cobertura financiera del FNR: se definió como aquel o aquellos fármacos bajo cobertura financiera del FNR que el paciente comenzó a recibir en los primeros 3 meses desde el inicio del tratamiento para HAP a través del FNR: iloprost, bosentán o ambos.
 - Criterios de alto riesgo:^(19,20)
 - progresión clínica bajo tratamiento
 - síncope, signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha (ICD)
 - distancia recorrida en 6 minutos menor a 350 metros
 - disfunción severa del VD o presencia de derrame pericárdico por ecocardiograma
 - CCD: presión media de aurícula derecha (AD) >12 mmHg, IC<2L/min/m², saturación venosa de O₂ <63%
 - Efectos adversos (EA), se registró el total y la presencia de: tos irritativa, broncoespasmo, cefalea, hipotensión, alteraciones del hepatograma, anemia y edemas.
 - Peoría clínica, definida como la presencia durante el tratamiento de alguno de los siguientes eventos: aumento de la CF, cambio o suspensión del tratamiento por progresión o falta de respuesta y muerte.
 - Tiempo a la peoría: tiempo en meses transcurrido desde el inicio del tratamiento farmacológico específico para HAP financiado por el FNR hasta el primer evento definitivo de peoría clínica.
 - Mortalidad.
 - Supervivencia global libre de trasplante pulmonar: definida como el tiempo desde el inicio de tratamiento con iloprost y/o bosentán

financiado por el FNR hasta el fallecimiento por cualquier causa (evento) o hasta el fin del seguimiento o trasplante pulmonar (censura).

Análisis Estadístico

En la descripción de las variables cualitativas se calcularon proporciones y para las variables cuantitativas: mediana e intervalos de confianza al 95% (IC95%) o media y desvío estándar (DE); así como valores mínimos y máximos. Para la comparación de proporciones en pruebas de independencia se aplicó el test de Chi-cuadrado o el test de Fisher si la magnitud de las frecuencias esperadas fue menor a 5. En la comparación de medias por grupos se aplicó el análisis de varianza (más de 2 grupos) o el test de Student (2 grupos) cuando se cumplen sus supuestos de homocedasticidad y normalidad. Cuando no se cumplen dichos supuestos se aplicó Kruskal-Wallis o Wilcoxon, respectivamente.

Dado que los fármacos (iloprost, bosentán o ambos) analizados pueden alternarse unos a otros en el tratamiento se consideró dos estrategias de análisis para evaluar la supervivencia del paciente. La primera fue considerando el evento muerte y la censura en los casos de: cambio de tratamiento, trasplante o pérdida en el seguimiento (por ejemplo: abandono de tratamiento) y fin del estudio. La segunda consistió en considerar a los fármacos como variable tiempo dependiente (VTD) y ello implica que el análisis considera el tiempo de supervivencia dividido en tramos que corresponden con el tiempo de consumo de cada fármaco. En este último caso el evento es la muerte y la censura se debe a trasplante, pérdida en el seguimiento o fin del estudio.

Se realizó un análisis de supervivencia para el evento muerte mediante el método de Kaplan-Meier, se calcularon las medianas y/o percentil 25 de supervivencia y la probabilidad de supervivencia a uno, tres y cinco años.⁽²¹⁾

Se utilizó el modelo de Cox para relacionar un conjunto de posibles variables explicativas con la supervivencia de los pacientes y conocer su significación estadística en un análisis ajustado de regresión. ⁽²¹⁾

Se consideró que el análisis de supervivencia con el tratamiento como variable tiempo dependiente es el más apropiado para representar la trayectoria temporal de cada paciente. Sin embargo, resulta compleja su interpretación, en tal sentido un paciente que recibió más de un fármaco aportará tiempo a cada uno de ellos y el evento al último fármaco utilizado. Por otra parte, el tiempo en un fármaco previo también aporta al siguiente fármaco en la secuencia de tratamientos.

En el caso de un estudio de supervivencia con VTD el método de Kaplan-Meier promedia los tiempos de cada trayectoria obteniéndose una representación gráfica semejante a la clásica. Por otra parte, el modelo de Cox tiene además de las variables tiempo independientes otras VTD cuyo indicador de riesgo instantáneo (HR) se relaciona con unidades de tiempo (en nuestro caso años).

Para el cálculo de la mediana de seguimiento se utilizó el método de Kaplan – Meier invertido. ⁽²²⁾

Se consideró significativo un valor-p menor o igual a 0,05. Los análisis se realizaron en el programa Stata 18.0.

RESULTADOS

Se recibieron 151 solicitudes de tratamiento correspondientes a 143 pacientes. Se autorizaron 122 solicitudes de pacientes con HAP e iniciaron tratamiento con solicitud de al menos una dosis posterior un total de 112 pacientes.

De los 112 pacientes, 12 (10,7%) correspondieron a menores de 18 años (mínimo 2 años y máximo de 16 años) (Anexo 1).

Se presentan a continuación los resultados correspondientes a los tratamientos de los 100 pacientes adultos que recibieron al menos una dosis de tratamiento con iloprost y/o bosentán tras la autorización inicial.

En la Tabla 1 se resumen las características generales de la población. Del total de pacientes 80% correspondieron a mujeres. La media de edad fue de 48 años (desvío estándar de 15,4 años), con una edad mínima de 20 y máxima de 78 años. La media de edad de los hombres (49,7 años) fue algo superior a la de las mujeres (47,7 años), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,639$).

La cobertura asistencial correspondió a 66% del sector privado y 34% del sector público. El 55% de los pacientes procedían del interior del país (Tabla 1).

En la Tabla 1 y el Gráfico 2 se presentan los datos de las etiologías de los pacientes, se destaca que los pacientes con hipertensión arterial idiopática (HAPI) fueron el grupo más numeroso, representando 42% del total de pacientes adultos que recibieron tratamiento farmacológico en el período; seguido de los pacientes con HAP asociado a colagenopatías que representaron el 36% y correspondieron a: esclerosis sistémica en 21 pacientes, lupus eritematoso sistémico (LES) en 6 pacientes y otras en 9 pacientes.

La mayor parte de los pacientes tenían CF III (73%) y criterios de alto riesgo 92,9%. El número de criterios de alto riesgo por paciente tuvo una media de 2,15 (desvío estándar de 1,31) y el más frecuentemente reportado fue la progresión bajo tratamiento (70,6% de la población) (Tabla 1).

En la población analizada más de la cuarta parte requería oxigenoterapia al momento de la solicitud de inicio de tratamiento a través del FNR. En cuanto a los pacientes con test de vasorreactividad positivo el 47% (8 de 17 pacientes) estaba recibiendo calcioantagonistas.

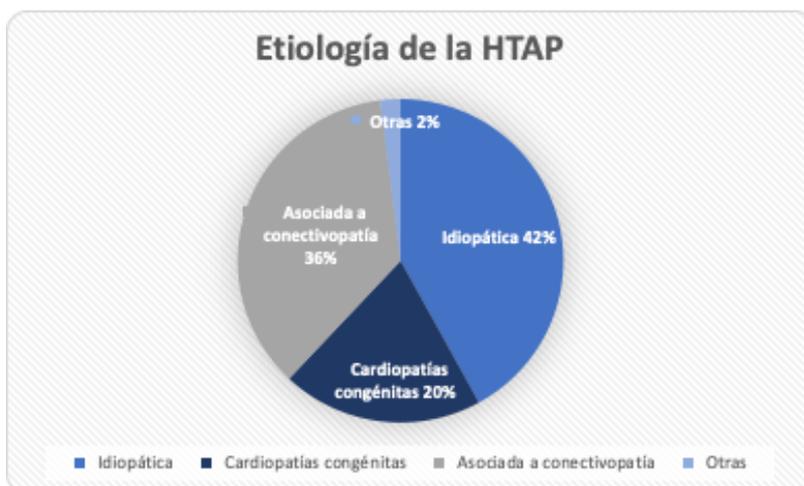
El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de HP y la solicitud de tratamiento farmacológico específico financiado por el FNR fue de 22,9 meses y la mediana de 7 meses (IC 95% 5,4 - 8,3), con un tiempo mínimo de 0,1 meses y máximo de 215,7 meses.

Tabla 1. Características de los pacientes bajo tratamiento financiado por el FNR

Características de los pacientes	Total
Sexo femenino, % (n)	80,0 (80)
Edad años, media (DE)	48,0 (15,4)
Cobertura privado, % (n)	66,0 (66)
Procedencia interior, % (n)	55,0 (55)
Etiología, % (n)	
Idiopática	42,0 (42)
Cardiopatía congénita	20,0 (20)
Asociada a colagenopatía	36,0 (36)
Otras	2,0 (2)
Clase funcional OMS, % (n)	
I	2,0 (2)
II	15,0 (15)
III	73,0 (73)
IV	10,0 (10)
Criterios de alto riesgo, % (n)	92,9 (91)
• Progresión bajo tratamiento	70,6 (55)
• Síncope o signos ICD	46,7 (42)
• Disfunción severa del VD o derrame pericárdico por ECOCG	42,2 (38)
• DR6M < 350m	33,7 (33)
• CCD: PADm > 12 mmHg o IC < 2 L/min/m ² o SVO ₂ < 63 %	41,1 (37)
Número de criterios de alto riesgo, media (DE)	2,15 (1,3)
Cateterismo cardíaco derecho	
PAPm (mmHg), media (DE)	52,3 (15,7)
Test de vasoreactividad positivo, % (n)	20,2 % (17)
Ecocardiograma	
Diámetro VD (mm), media (DE)	44,4 (17,2)
Diámetro de AD (mm), media (DE)	30,1 (28,7)
Diámetro de VI (mm), media (DE)	42,4 (37,1)
PSAP (mmHg), media (DE)	79,7 (22,5)
Derrame pericárdico, % (n)	24,7 (24)
Test de la marcha 6 min	
DR6M (m), media (DE)	369,2 (121,9)
Saturación de O ₂ , media (DE)	89,4 (7,1)
Disnea mediante escala de Borg, media (DE)	8,7 (5,9)
Tratamiento concomitante, % (n)	
Oxígeno	27,0 (27)
Calcioantagonistas	21,0 (21)
Diuréticos	89,0 (89)
Anticoagulantes	46,0 (46)
Digoxina	55,5 (55)
Inhibidores de la fosfodiesterasa 5	97,0 (97)
Sildenafil	88,0 (88)
Tadalafilo	10,0 (10)
Tiempo diagnóstico al tratamiento, mediana (IC95%)	7,0 (5,4 a 8,3)

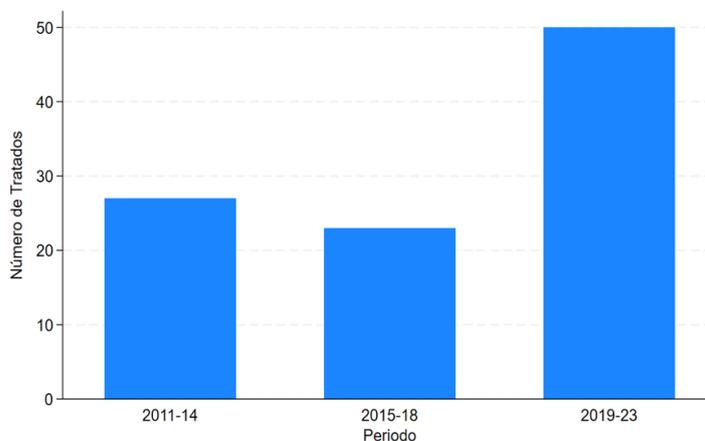
N: número. DE: desvío estándar. OMS: Organización Mundial de la Salud. Criterios de alto riesgo n=91. Progresión bajo tratamiento: n=92. ICD: insuficiencia cardíaca derecha. Síncope o signos ICD n=90. VD: ventrículo derecho. ECOCG: ecocardiograma. Disfunción severa del VD o derrame pericárdico por ECOCG n=90. DR6M: distancia recorrida en 6 minutos. DR6M < 350m n=90. CCD: cateterismo cardíaco derecho. CCD: PADm > 12 mmHg o IC < 2 L/min/m² o SVO₂ < 63 % n=90. PADm: presión media de aurícula derecha. IC: índice cardíaco. SVO₂: saturación venosa mixta de O₂. PAPm: presión arterial pulmonar media. PAPm n=97. Test de vasoreactividad n=84. Diámetro VD n=87. AD: aurícula derecha. Diámetro de AD n=56. Diámetro de VI n=79. PSAP: presión arterial sistólica de la arteria pulmonar. PSAP n=96. Derrame pericárdico n=97. DR6M n=72. IC95%: intervalo de confianza al 95%.

Gráfico 1. Etiología de la HAP de los pacientes que reciben tratamiento



Al analizar la cantidad de inicios de tratamiento por períodos de tiempo, se observa que la cantidad de pacientes tratados prácticamente se duplicó en el último período respecto a los anteriores (Gráfico 2).

Gráfico 2. Número de pacientes bajo tratamiento de HAP por período de tiempo



En la Tabla 2 se observan las principales características epidemiológicas y clínicas de los pacientes según el período de tiempo en que iniciaron tratamiento farmacológico.

El tiempo entre el diagnóstico de la HAP y la solicitud del tratamiento específico financiado por el FNR se redujo progresivamente en forma significativa, pasando de 11,6 a 5,2 meses. El tratamiento inicial más solicitado fue bosentán (75%), seguido de iloprost (14%) y en menor proporción de ambos fármacos (11%). La proporción de solicitudes de

bosentán como tratamiento inicial aumentó en los diferentes períodos considerados (Tabla 2).

Con el paso de los años se observó un aumento significativo de la proporción de pacientes con cobertura privada (de 48,2 a 78%).

Se observa una disminución de la media del número de criterios de alto riesgo que tenían los pacientes (2,6 a 1,8) al momento de la solicitud de tratamiento, a expensas sobre todo del criterio de progresión bajo tratamiento (92,6 a 70,6%) (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los pacientes por períodos de tiempo.

Características de los pacientes	Período de inicio del tratamiento				Valor p
	2011-14	2015-18	2019-23	Total	
Sexo femenino, % (n)	77,8 (21)	78,3 (18)	82,0 (41)	80,0 (0)	0,8817
Edad años, media (DE)	47,6 (14,0)	45,9 (17,0)	49,3 (15,6)	48,0 (15,4)	0,675
Cobertura privado, % (n)	48,2 (13)	60,9 (14)	78,0 (39)	66,0 (66)	0,026
Procedencia interior, % (n)	51,85 (14)	56,52 (13)	56,0 (28)	55,0 (55)	0,928
Etiología, % (n)					
Idiopática	37,1 (10)	47,8 (11)	42,0 (21)	42,0 (42)	0,9227
Cardiopatía congénita	25,9 (7)	17,4 (4)	18,0 (19)	20,0 (20)	
Asociada a collagenopatía	33,3 (9)	34,8 (8)	38,0 (19)	36,0 (36)	
Otras	3,7 (1)	0 (0)	2,0 (1)	2,0 (2)	
Clase funcional OMS, % (n)					
I	0,0 (0)	4,4 (1)	2,0 (1)	2,0 (2)	0,4647
II	3,7 (1)	17,4 (4)	20,0 (10)	15,0 (15)	
III	85,2 (23)	65,2 (15)	70,0 (35)	73,0 (73)	
IV	11,1 (3)	13,0 (3)	8,0 (4)	10,0 (10)	
Criterios de alto riesgo, % (n)	96,3 (23)	100,0 (23)	87,5 (42)	92,9 (91)	0,174
• Progresión bajo tratamiento	92,6 (25)	65,2 (15)	59,5 (25)	70,6 (65)	0,0105
• Síncope o signos ICD	44,0 (11)	52,2 (12)	45,2 (19)	46,7 (42)	0,8244
• Disfunción severa del VD o derrame pericárdico por ECOCG	48,0 (12)	34,8 (8)	42,9 (18)	42,2 (38)	0,6470
• DR6M < 350m	44,0 (11)	39,1 (9)	30,9 (13)	36,7 (33)	0,5407
• CCD: PADm > 12 mmHg o IC < 2 L/min/m ² o SVO ₂ < 63 %	48,0 (12)	47,8 (11)	33,3 (14)	41,1 (37)	0,3738
Número de criterios de alto riesgo, media (DE)	2,6 (1,24)	2,4 (0,99)	1,8 (1,4)	2,15 (1,31)	0,0132
Fármaco inicial					
Bosentán	66,7 (18)	69,6 (16)	82,0 (41)	75,0 (75)	0,044
Iloprost	29,6 (8)	13,0 (3)	6,0 (3)	14,0 (14)	
Ambos	3,7 (1)	17,4 (4)	12,0 (6)	11,0 (11)	
Tiempo diagnóstico al tratamiento, Mediana (IC95%)	11,6 (7,0- 38,9)	7,5 (3,7-15,7)	5,2 (2,4-7,1)	7,0 (5,4-8,3)	0,0172

N: número. DE: desvío estándar. OMS: Organización Mundial de la Salud. Criterios de alto riesgo n=91. Progresión bajo tratamiento n= 92. ICD: insuficiencia cardíaca derecha. Síncope o signos ICD n= 90. VD: ventrículo derecho. ECOCG: ecocardiograma. Disfunción severa del VD o derrame pericárdico por ECOCG n=0. DR6M: distancia recorrida en 6 minutos. DR6M < 350m n=90. CCD: cateterismo cardíaco derecho. SVO₂: saturación venosa mixta de O₂. IC: índice cardíaco. CCD: PADm > 12 mmHg o IC < 2 L/min/m² o SVO₂ < 63 % n=90. IC95%: intervalo de confianza al 95%.

En la Tabla 3 se presentan las características de los pacientes según el tratamiento farmacológico inicial financiada por el FNR. Se destaca que la cobertura privada fue significativamente menor en los pacientes que recibieron iloprost como tratamiento inicial. Los pacientes que iniciaron tratamiento con iloprost o bosentán tuvieron significativamente mayor tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento respecto a quienes iniciaron con ambos fármacos. Se resalta que en el último período aumentó la proporción de pacientes con inicio de tratamiento con bosentán y ambos fármacos respecto a los períodos previos.

Tabla 3. Características de los pacientes según tratamiento inicial financiado por el FNR

Características de los pacientes	Tratamiento inicial			Total (n=100)	Valor p
	bosentán (n=75)	iloprost (n=14)	ambos (n=11)		
Sexo femenino, % (n)	76,0 (57)	100,0 (14)	81,8 (9)	80,0 (80)	0,118
Edad años, media (DE)	48,8 (15,7)	41,6 (11,9)	50,9 (16,5)	48,0 (15,4)	0,222
Cobertura privado, % (n)	72,0 (54)	28,6 (4)	72,7 (8)	66,0 (66)	0,006
Procedencia interior, % (n)	56,0 (42)	64,3 (9)	36,4 (4)	55,0 (55)	0,357
Etiología, % (n)					
Idiopática	38,7 (29)	57,1 (8)	45,4 (5)	42,0 (42)	0,354
Cardiopatía congénita	24,0 (18)	0 (0)	18,2 (2)	20,0 (20)	
Asociada a colagenopatía	36,0 (27)	35,7 (5)	36,4 (4)	36,0 (36)	
Otras	1,3 (1)	7,2 (1)	0 (0)	2,0 (2)	
Clase funcional OMS, % (n)					
I	2,7 (2)	0 (0)	0 (0)	2,0 (2)	0,085
II	16,0 (12)	14,3 (2)	9,1 (1)	15,0 (15)	
III	76,0 (57)	71,4 (10)	54,6 (6)	73,0 (73)	
IV	5,3 (4)	14,3 (2)	36,3 (4)	10,0 (10)	
Criterios de alto riesgo, % (n)	95,9 (70)	85,7 (12)	81,8 (9)	92,9 (91)	0,081
• Progresión bajo tratamiento	71,4 (50)	76,9 (10)	55,6 (5)	70,6 (55)	0,624
• Síncope o signos ICD	42,0 (29)	58,3 (7)	66,7 (6)	46,7 (42)	0,278
• Disfunción severa del VD o derrame pericárdico por ECOCG	39,1 (27)	41,7 (5)	66,7 (6)	42,2 (38)	0,299
• DR6M < 350m	31,9 (22)	66,7 (8)	33,3 (3)	33,7 (33)	0,082
• CCD: PADm > 12 mmHg o IC < 2 L/min/m ² o SVO ₂ < 63 %	33,3 (23)	58,3 (7)	77,8 (7)	41,1 (37)	0,017
Número de criterios de alto riesgo, media (DE)	2,0 (1,2)	2,6 (1,5)	2,4 (1,7)	2,15 (1,3)	0,182
Período de inicio del tratamiento, % (n)					
2011-2014	24,0 (18)	57,1 (8)	9,1 (1)	27,0 (27)	0,044
2015-2018	21,3 (16)	21,5 (3)	36,4 (4)	23,0 (23)	
2019-2023	54,7 (41)	21,4 (3)	54,5 (6)	50,0 (50)	
Tiempo diagnóstico al tratamiento, Mediana (IC95%)	7,3 (5,7 a 9,2)	7,2 (1,4 a 23,4)	3,0 (0,7 a 13,5)	7,0 (5,4 a 8,3)	0,017

N: número. DE: desvío estándar. OMS: Organización Mundial de la Salud. Progresión bajo tratamiento n=92. Síncope o signos ICD n=90. ICD: insuficiencia cardíaca derecha. VD: ventrículo derecho. ECOCG: ecocardiograma. Disfunción severa del VD o derrame pericárdico por ECOCG n=90. DR6M: distancia recorrida en 6 minutos. DR6M < 350m n= 90. CCD: cateterismo cardíaco derecho. CCD: PADm > 12 mmHg o IC < 2 L/min/m² o SVO₂ < 63 % n=90. PADm: presión media de aurícula derecha. SVO₂: saturación venosa mixta de oxígeno. IC: índice cardíaco. IC95%: intervalo de confianza al 95%.

Se evaluaron en el seguimiento los cambios en la clase funcional de la OMS, el empeoramiento clínico, el tiempo a la peoría y el tiempo al cambio del tratamiento.

En el Gráfico 3 y la Tabla 4 se presentan los datos de la mediana de clase funcional de la OMS al inicio del tratamiento y a intervalos de 3, 6, 12, 18 y 24 meses desde el inicio. Se observa un descenso inicial de la clase funcional desde los 3 meses del inicio del tratamiento y que se mantiene en el tiempo hasta los 24 meses.

Gráfico 3. Mediana de clase funcional de la OMS según tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento

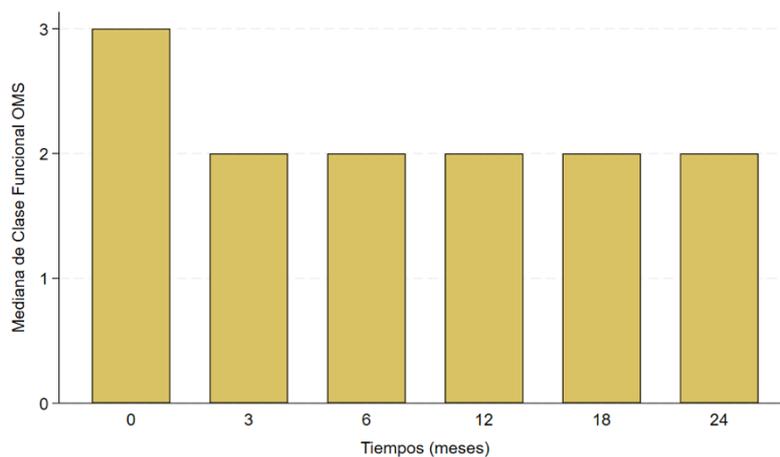


Tabla 4. Mediana de clase funcional de la OMS según intervalo de tiempo desde el inicio de tratamiento.

	Número de pacientes	Mediana CF OMS
Inicio	100	3,0
3 meses	71	2,0
6 meses	77	2,0
12 meses	64	2,0
18 meses	51	2,0
24 meses	47	2,0

CF OMS: clase funcional de la OMS

Los cambios en el tratamiento fueron frecuentes y la mediana de tiempo al cambio de tratamiento indicado a través del FNR fue de 1,6 años (IC95%: 1,0 a 3,0), con un mínimo de 0,1 y un máximo de 7,7 años.

La Tabla 5 muestra la proporción de pacientes que presentaron peoría en algún momento del seguimiento y el tiempo en meses hasta la peoría según el tratamiento inicial financiado por el FNR.

Del total de la población analizada evolucionó a la peoría el 57%, evento que ocurrió con más frecuencia en la población que inició tratamiento con iloprost (78,6%) y menor frecuencia en la población que inició ambos fármacos (45,5%). El conjunto de la población tuvo una mediana de tiempo a la peoría 19,1 meses, tiempo que fue significativamente menor en el grupo que inició con ambos fármacos 1,7 meses (IC95%: 0,1-10,3) (Tabla 5).

Tabla 5. Proporción de pacientes que evolucionan a la peoría y tiempo a la peoría según tratamiento inicial.

	Tratamiento inicial			Total (n=100)	Valor p
	Bosentán (n=75)	Iloprost (n=14)	Ambos (n=11)		
Peoría, % (n)	54,7 (41)	78,6 (11)	45,5 (5)	57,0 (57)	
Tiempo a la peoría (meses), Mediana (IC95%)	20,7 (16,5-37,6)	13,1 (5,3-36,1)	1,7 (0,1-10,3)	19,1 (13,8-25,5)	<0,001

N: número. IC al 95%: intervalo de confianza al 95%

En la Tabla 6 se presentan los efectos adversos (EA) según el tratamiento (bosentán, iloprost o ambos).

En total 19% de pacientes que presentaron EA, con una media de 0,3 (desvío estándar de 0,6) y hasta 3 EA por paciente (Tabla 6).

Considerados globalmente los EA más frecuentes fueron la cefalea (8%), seguido de aquellos agrupados como otros (7%) y las alteraciones del hepatograma (5%) (Tabla 6). Tres pacientes suspendieron el tratamiento debido a EA.

El tratamiento que presentó con más frecuencia EA fue iloprost (42,9% de los casos), seguido de ambos fármacos (27,3%). Los tipos de EA reportados con mayor frecuencia con iloprost fueron la cefalea y la hipotensión.

Tabla 6. Número y proporción de efectos adversos según tratamiento

Efectos adversos	Tratamiento			
	Bosentán (n=75)	Iloprost (n=14)	Ambos (n=11)	Total (n=100)
Pacientes con al menos 1 EA, % (n)	13,3 (10)	42,9 (6)	27,3 (3)	19,0 (19)
Número de EAs, media (DE)	0,2 (0,5)	0,6 (1,0)	0,3 (0,5)	0,3 (0,6)
Mínimo-máximo	0-3	0-3	0-1	0-3
Tipo de EA				
Tos irritativa, % (n)	1,3 (1)	0 (0)	9,1 (1)	2,0 (2)
Cefalea, % (n)	5,3 (4)	21,4 (3)	9,1 (1)	8,0 (8)
Alteraciones del hepatograma, % (n)	5,3 (4)	7,1 (1)	0 (0)	5,0 (5)
Edemas, % (n)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Broncoespasmo, % (n)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipotensión, % (n)	0 (0)	21,4 (3)	0 (0)	3,0 (3)
Anemia, % (n)	0 (0)	7,1 (1)	0 (0)	1,0 (1)
Otros, % (n)	6,7 (5)	7,1 (1)	9,1 (1)	7,0 (7)

N: número. EAs: efectos adversos.

Análisis de supervivencia

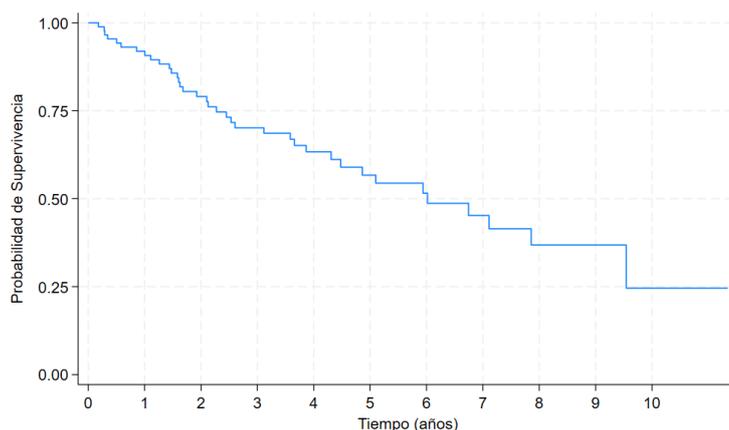
Se presentan a continuación los resultados de supervivencia libre de trasplante pulmonar. La mediana de seguimiento fue de 4,2 años (IC95% de 3,6 a 5,8 años).

Se detallan los datos de supervivencia libres de trasplante pulmonar con censura al cambio de tratamiento y separadamente los datos de supervivencia libre de trasplante pulmonar considerando los tratamientos como variable tiempo dependientes.

Análisis de supervivencia con censura al cambio de tratamiento

En el Gráfico 4 se presenta la curva de supervivencia global libre de trasplante pulmonar por método de Kaplan -Meier.

Gráfico 4. Curva de supervivencia global libre de trasplante pulmonar



En el Gráfico 5 se presenta a curva de supervivencia libre de trasplante pulmonar según fármaco inicial financiado a través del FNR con censura al cambio de tratamiento. En la Tabla 7 se detalla el percentil 25 de la supervivencia libre de trasplante pulmonar según el tratamiento farmacológico inicial financiada por el FNR con censura al cambio de tratamiento; en ningún caso se alcanzó la mediana de supervivencia.

Gráfico 5. Curva de supervivencia libre de trasplante pulmonar según tratamiento inicial con censura al cambio de tratamiento.

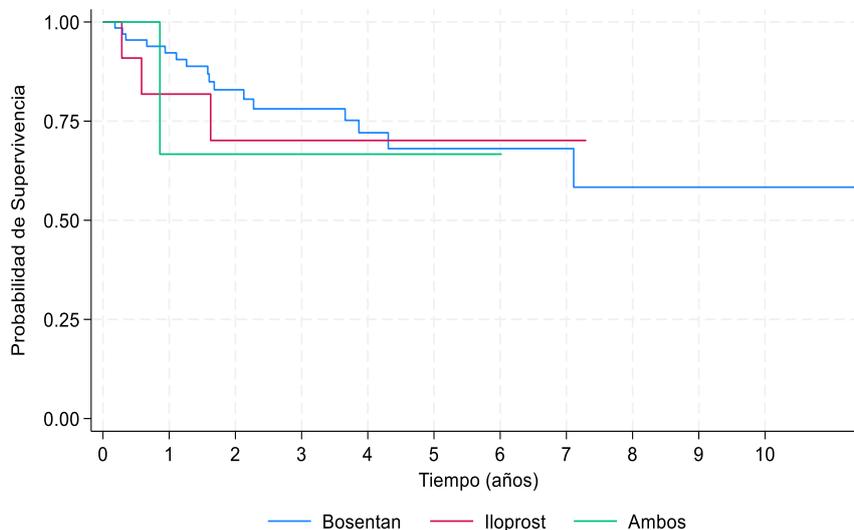


Tabla 7. Supervivencia libre de trasplante pulmonar según tratamiento inicial con censura al cambio de tratamiento

Tratamiento	P 25 (IC 95%)
Bosentán	3,9 (1,6 - .)
Iloprost	1,6 (0,3 - .)
Ambos	0,9 (0,9 - .)
Total	3,7 (1,6 - .)

P25: percentil 25. IC95%: intervalo de confianza al 95%

Análisis de supervivencia considerando los tratamientos como variable tiempo dependientes

En la Tabla 8 se presentan el percentil 50 (mediana) y el percentil 25 de supervivencia libre de trasplante pulmonar según tratamiento y en la Tabla 9 la probabilidad de supervivencia libre de trasplante pulmonar a 1, 3 y 5 años.

Tabla 8. Supervivencia libre de trasplante pulmonar según tratamiento recibido.

Tratamiento	P25 IC 95%	P50 IC95%
Bosentán	3,9 (1,6 - 7,9)	7,9 (6,7 - *)
Iloprost	0,6 (0,3 - *)	-
Ambos	2,1 (0,9 - 2,6)	4,5 (2,1 - 6,0)
Total	2,3 (1,6 - 3,7)	6,0 (4,3 - 9,5)

P25: percentil 25. P50: percentil 50 (mediana). IC95%: intervalo de confianza al 95% * indica que no pudo ser estimado.

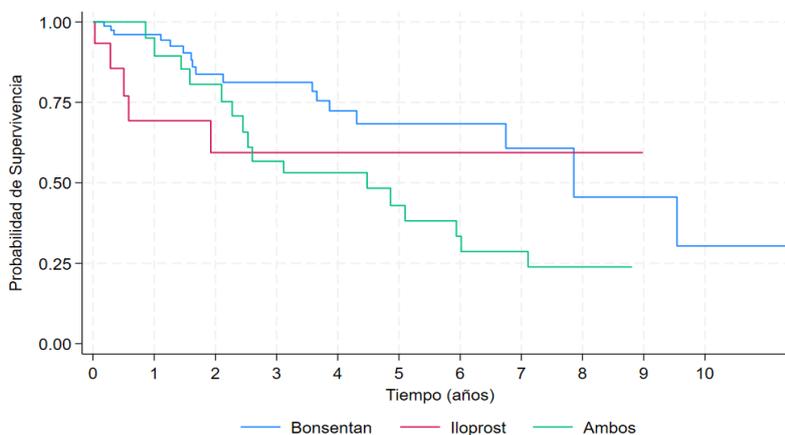
Tabla 9. Probabilidad de supervivencia libre de trasplante pulmonar por tiempo según tratamiento recibido.

	Tiempo (años)	PS	IC95%
Bosentán	1	95,5	86,8 - 98,5
	3	80,6	66,7 - 89,3
	5	68,0	50,5 - 80,4
Iloprost	1	71,8	35,6 - 89,9
	3	61,6	26,9 - 83,6
	5	61,6	26,9- 83,6
Ambos	1	94,4	66,6 - 99,2
	3	56,1	32,6 - 74,1
	5	42,4	21,5 - 62,0
Todos	1	91,9	83,8 - 96,1
	3	70,2	58,4 - 79,2
	5	56,7	43,4 - 68,0

PS: probabilidad de supervivencia, IC95%: intervalo de confianza al 95%.

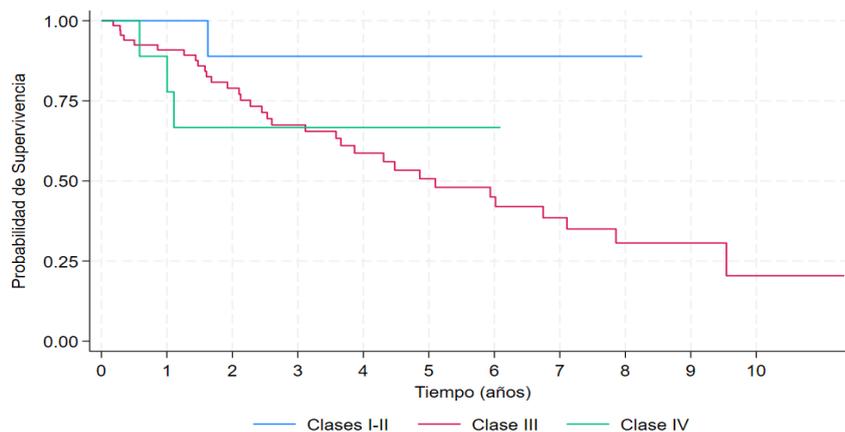
En el Gráfico 6 se presenta la curva de supervivencia global libre de trasplante pulmonar según tratamiento recibido desde el FNR.

Gráfico 6. Curva de supervivencia libre de trasplante pulmonar según tratamiento recibido a través del FNR



En el Gráfico 7 podemos observar la supervivencia libre de trasplante pulmonar según clase funcional de la OMS al inicio del tratamiento.

Gráfico 7. Curva de supervivencia libre de trasplante pulmonar según clase funcional de la OMS al momento de la solicitud



Se realizó un análisis multivariado mediante modelo de Cox, para identificar factores asociados a supervivencia en pacientes con HAP bajo tratamiento dirigido que se presenta en la Tabla 10. Se asociaron como factores de riesgo para mortalidad la edad, las categorías de CF de la OMS III y IV respecto a la conjunción de las categorías I y II, así como el tratamiento con ambos fármacos (tomando como categoría de referencia el recibir tratamiento con bosentán). Otros factores considerados no alcanzaron significancia estadística.

Tabla 10. Análisis multivariado por modelo de Cox

Variable	Hazard ratio	p	IC95%	
Sexo: masculino	1,1927	0,7112	0,4693	3,0310
Edad (años)	1,0353	0,0398	1,0016	1,0702
Procedencia: Montevideo	1,2977	0,4812	0,6284	2,6801
Cobertura: público	1,5744	0,3224	0,6407	3,8689
Clase funcional OMS ^a				
Clase III	1,28e+10	0,0000	1,01e+09	1,62e+11
Clase IV	1,16e+10	0,0000	7,07e+08	1,91e+11
Etiología				
Idiopática	1,4337	0,5392	0,4540	4,5277
Asoc. a colagenopatía	1,9224	0,2780	0,5902	6,2612
Otras	7,89e+10	.	.	.
Criterios de alto riesgo	0,8742	0,4136	0,6334	1,2066
Tiempo desde el diagnóstico al inicio de tratamiento	1,0030	0,6134	0,9914	1,0148
Fármaco recibido ^o				
Iloprost	0,2888	0,0853	0,0702	1,1884
Ambos	2,0936	0,0380	1,0419	4,2069

IC95%: intervalo de confianza al 95%. Para la comparativa se tomó como referencia: ^a la CF I aunada a la clase funcional II y ^o bosentán. La variable fármaco recibido fue considerada en forma tiempo dependiente.

DISCUSIÓN

Este trabajo representa la segunda parte de la evaluación propuesta para abordar la hipertensión pulmonar bajo cobertura del FNR y se presentan los resultados de los pacientes adultos bajo tratamiento específico de la HAP con bosentán e iloprost.

En el informe anterior, vimos que desde la incorporación del financiamiento del CCD a través del FNR se ha duplicado el número de procedimientos realizados y de diagnósticos de HP. Aunque el crecimiento de los diagnósticos fue principalmente a expensas del grupo 2, poco más de la mitad de los pacientes (50,9%) que tuvieron CCD diagnóstico de HP en el período 2011-2022 correspondieron a pacientes del grupo 1. ⁽²³⁾

En el presente informe se presentan y analizan los datos de los pacientes adultos que recibieron tratamiento para la HAP en el período 2011-2023 financiado por el FNR. Se observa un aumento del número de tratamientos iniciados en el último período de tiempo (2019-2023) respecto a los anteriores.

En cuanto a las características de los pacientes se destaca que la proporción de pacientes procedentes del interior del país fue discretamente menor a la distribución de la población (55,0% en la presente cohorte respecto a 60% según datos del Instituto Nacional de Estadística para el año 2018).⁽²⁴⁾ En cuanto a la cobertura del subsector privado de salud la proporción de pacientes fue algo superior (66,0%) a la proporción correspondiente a nivel nacional (59,4% para el 2018).⁽²⁵⁾

Se observa un predominio de mujeres que alcanzó el 80% en la presente cohorte y una media de edad de 48 años, valores que se encuentran dentro de lo esperado para patologías que afectan principalmente a sujetos jóvenes (con medias de edad entre 33 y 67 años en otras cohortes) y en su mayoría mujeres; las que representan entre el 58 y el 83% en datos de registros que incluyen pacientes bajo tratamiento dirigido.^(11,26-29)

La proporción de los distintos subgrupos etiológicos en la población del presente estudio (HAPI 42%, HAP asociada a colagenopatías 36% y HAP asociada cardiopatías congénitas 20%) es comparable con datos provenientes de otros registros (en regiones donde no es endémica la esquistosomiasis), en que la HAPI es el subtipo más común (39-60%), seguida de HAP asociada a colagenopatías (15-30%) y la HAP asociada a cardiopatías congénitas (10-23%).^(11,26,30-32) aunque se destaca una proporción más elevada de pacientes con HAP asociada a colagenopatías en nuestra cohorte.

Se observó que la población al momento de la solicitud del tratamiento inicial se encontraba en etapas avanzadas de la enfermedad, con un 83% de los pacientes en CFIII/IV de la OMS, en su mayoría con criterios de alto riesgo (92,9%) y la cuarta parte requería oxigenoterapia. El tratamiento indicado con más frecuencia fue bosentán lo que es concordante con la mayor parte de las recomendaciones y casi todos (97%) recibían tratamiento dirigido con inhibidores de la fosfodiesterasa 5, constituyendo el tratamiento solicitado una bi o triterapia combinada. Cuando se analiza la población por períodos de tiempo encontramos que se ha acortado el tiempo desde el diagnóstico de la HP a la solicitud del tratamiento, pasando de una mediana de 11,6 meses en el primer período a una de 5,2 meses en el último. Esta disminución en el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento bajo cobertura del FNR refleja, al menos en parte, el inicio de la cobertura del mismo; y, es probable que incida también un inicio más precoz del tratamiento dirigido en los últimos años, en concordancia con la evidencia creciente de mejores resultados y acompasando los cambios en las recomendaciones internacionales de tratamiento de esta patología. Se observó que los pacientes tienden a bajar el perfil de riesgo con menor proporción de pacientes en clase funcional III/VI (de 96,3% a 83%), significativamente menor cantidad de criterios de alto riesgo por paciente (media de 2,6 a 1,8). También aumentó la proporción de pacientes con indicación inicial de bosentán y de ambos fármacos respecto al primer período. Todos estos aspectos están alineados con la tendencia actual de combinar distintas terapias dirigidas en forma temprana, especialmente en pacientes con enfermedad severa, priorizando bosentán frente a iloprost.^(2,33,34)

Es bajo el número de pacientes que inician con terapia combinada, de acuerdo a la normativa del FNR, que incluye la terapia combinada con ambos fármacos para pacientes seleccionados con elementos de alto riesgo. Se consignó la evolución a la peoría en el 57% de los casos,

evento que fue menos frecuente en pacientes bajo tratamiento inicial con ambos fármacos (45,5%). Es probable que esta menor cifra de evolución al empeoramiento sea debido a que estos pacientes ya comienzan con 2 fármacos y más de la tercera parte inician en CFIV, lo que limita la posibilidad de empeoramiento. Concordante con esto se evidenció que cuando empeoran estos últimos pacientes, lo hacen en forma significativamente más temprana (1,7 meses frente a los 19,1 meses de tiempo a la peoría en la cohorte considerada globalmente).

En la cohorte se observó una mejoría en la clase funcional de la OMS desde los 3 meses del inicio del tratamiento y que fue sostenida en el seguimiento durante al menos dos años. Estos datos resultan concordantes con lo reportado en otros trabajos y cohortes, como el registro REVEAL de Estados Unidos de HAP con cifras de mejoría de clase funcional de pacientes CFIII-IV entre un 23,4 y 35,5% dentro del primer año de seguimiento, estudio que demostró que la mejoría de CF III a I/II se asocia significativamente a mejor supervivencia que en aquellos pacientes que mantienen o empeoran la CF. ⁽³⁵⁾

La supervivencia global en nuestra cohorte presentó una mediana de 6 años (IC95% de 4,3 – 9,5 años) francamente superior a los 2,8 años que reportaba el National Institute of Health de Estados Unidos de 1991 para pacientes con HAP previo a la introducción de los tratamientos dirigidos.⁽³⁶⁾ Datos posteriores de registros, que incluyen pacientes bajo tratamiento específico, muestran que la supervivencia pasó a tener valores similares a los descritos en nuestra cohorte con supervivencia entre 82 y 96% al año (91,9% en nuestra cohorte), entre 55 y 84% a 3 años (70,2% entre nuestros pacientes) y 58 a 61% a los 5 años (56,7% en la presente cohorte).^(27,28,37)

En nuestro país, contamos con datos de seguimiento clínico del grupo de referencia en HAP del Hospital Maciel que realizó 2 publicaciones

con sus pacientes, muchos de ellos probablemente incluidos de esta cohorte. ^(38,39) En el último estudio incluyeron 52 pacientes adultos entre los años 2006 y 2016, todos iniciaron con monoterapia con sildenafil y a partir de 2009 se empleó tratamiento combinado secuencial con 2 o 3 fármacos en 44% de su población. La supervivencia a 1, 3 y 5 años fue de 98, 89 y 52% respectivamente.

Los cambios de tratamiento entre fármacos o la adición de un segundo fármaco financiado por el FNR fueron frecuentes y precoces en la población analizada, lo que complejiza el análisis comparativo de los resultados entre los fármacos. Así, en el análisis de supervivencia con censura al cambio de tratamiento es difícil poder obtener conclusiones, dado que no se visualizan diferencias importantes, probablemente dado el alto número de cambios en el tratamiento y que los mismos son relativamente precoces.

En el análisis de supervivencia, considerando al tratamiento farmacológico como variable tiempo dependiente, es posible observar la evolución de los pacientes hasta su muerte, trasplante pulmonar o censura final. Este análisis, que permite determinar los centiles de supervivencia de los pacientes teniendo en cuenta los fármacos recibidos, evidencia un percentil 25 y 50 de supervivencia mayor para el bosentán (que alcanza los 7,9 años de mediana). Para los pacientes de nuestra cohorte que reciben bosentán (97% de ellos concomitantemente con inhibidores de la fosfodiesterasa 5) la supervivencia al año fue similar a la reportada por la cohorte francesa bajo tratamiento con biterapia inicial basada en inhibidores de la fosfodiesterasa 5 combinado con bosentán o ambrisentán siendo 95,5% la cohorte uruguaya y 97% la cohorte francesa.⁽⁴⁰⁾

La clase funcional de la OMS tanto a nivel basal como en el seguimiento es un predictor de mucha relevancia. Se han descrito otros factores que

se asocian a mal pronóstico, y que han dado lugar a varios modelos de riesgo validados.^(2,33) Incluyen, entre otras, características clínicas, ecocardiográficas y hemodinámicas.⁽²⁾ Otros factores de riesgo de mortalidad conocidos son: el sexo masculino, la edad (mayores de 50 - 60 años)^(41,42) y la existencia de algunas comorbilidades.^(2,43) Algunas etiologías se asocian con peor pronóstico, como son: HAP asociada a colagenopatías, HAP hereditaria e HAP portopulmonar.⁽⁴⁴⁾ Así como también, se ha observado peor pronóstico en quienes se incluyen en los estudios con diagnóstico reciente (menor a 90 días desde el diagnóstico).⁽³⁵⁾ En el presente estudio, los factores de riesgo para mortalidad fueron: la edad, las categorías de CF de la OMS III y IV (respecto a CF I/II), así como el tratamiento con ambos fármacos (frente a bosentán). Como se mencionó previamente la edad y la CF coinciden con lo reportado en otras series, pero otros factores considerados no evidenciaron ser factores pronósticos con riesgo independiente en nuestra población.

El tratamiento con ambos fármacos se asoció como un factor predictor de mortalidad en el modelo multivariado, lo que es concordante con el hecho de quienes reciben tratamiento combinado desde el inicio son pacientes seleccionados con elementos de alto riesgo y que quienes empeoran en la evolución pasan en muchos casos a recibir bosentán más iloprost si recibían sólo uno de ellos.

CONCLUSIONES

Se observa un aumento en el número de tratamientos iniciados, siendo los mismos más precoces respecto al diagnóstico e incluyendo pacientes con menos elementos de mal pronóstico o menor perfil de riesgo. El fármaco más empleado es Bosentán, y los cambios de tratamiento fueron frecuentes y relativamente precoces a lo largo del seguimiento.

La mediana de supervivencia fue francamente superior a la que se reporta en la literatura previo al uso de tratamientos dirigidos a la HAP, implicando un aumento sustancial de la expectativa de vida en esta población y con valores similares a los observados en otras cohortes con tratamientos dirigidos. También observamos elementos de mejoría funcional como es el descenso de la CF de la OMS sostenido, y un importante período de tiempo transcurrido hasta el empeoramiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ley 17930. Presupuesto Nacional de sueldos, gastos e inversiones. Ejercicio 2005-2009. Registro Nacional de Leyes y Decretos. Poder Legislativo, Montevideo, Uruguay, 2005.. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/17930-2005/313>. Consultado el 25 de julio de 2023
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2022;00:1–114.
3. Coronel LM, Diez M, Lema LR, Lescano AJ, Moris MC, Soracio G y cols. Recomendaciones para la realización de cateterismo cardíaco derecho en hipertensión pulmonar. *Rev Argent Cardiol*. 2022;90(7): 1–22.
4. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of Right Heart Catheterization Procedures in Patients With Pulmonary Hypertension in Experienced Centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2546–52.
5. Castaño-Cifuentes O, Clavijo-Moldón AA, Díaz-Betancur JS. Hemodynamic profiles in a series of patients undergoing right heart catheterization. Experience in one center of Medellin, Colombia. *Arch Cardiol Mex*. 2022;92(1):53–9.
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119
7. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit state of the art and clinical and research implications. *Circulation*. 2009;120(11):992–1007.

8. Galiè N, Palazzini M, Lecia E, Manes A. Estrategias terapéuticas actuales en la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(6):708-24. doi: 10.1016/S0300-8932(10)70163-9
9. Bousseau S, Sobrano Fais R, Gu S, Frump A, Lahm T. Pathophysiology and new advances in pulmonary hypertension. *BMJ Med.* 2023;2(1):e000137. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000137. PMID: 37051026; PMCID: PMC10083754.
10. Zhang ZQ, Zhu SK, Wang M, Wang XA, Tong XH, Wan JQ, Ding JW. New progress in diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Cardiothorac Surg.* 2022;17(1):216. doi: 10.1186/s13019-022-01947-y.
11. Lau E, Giannoulatou E, Celermajer D, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:603–614.
12. Prior DL, Adams H, Williams TJ. Update on pharmacotherapy for pulmonary hypertension. *Med J Aust.* 2016;205(6):271-6. doi: 10.5694/mja16.00468.
13. Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), noviembre de 2012. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/formulario-terapeutico-de-medicamentos-2012> Consultado el 28 de julio de 2023
14. Fondo Nacional de Recursos. Normativa de Cobertura Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con bosentán e iloprost. Disponible en: <https://www.fnr.gub.uy/pagina/normativas-2/> Consultado el 28 de julio de 2023
15. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo controlled study. *Lancet* 2001;358(9288):1119–1123. doi:10.1016/S0140-6736(01)06250-x

16. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25(2):244.
17. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W, Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322-329. doi: 10.1056/NEJMoa020204.
18. Rich S, Rubin L, Abenhail L. Executive Summary From the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension (Evian, France; September 6–10, 1998). Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1998. p. 1–27.
19. Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, Román A y cols. 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). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(2):170-84.
20. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberà JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S y cols. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, en colaboración con la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(12):1464.e1-e58
21. Hosmer DW, Lemeshow S, May S. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data*. 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc.; 2008.
22. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of

- failure time. *Control Clin Trials*. 1996 Aug;17(4):343–6.
23. Informe evaluación cateterismo cardíaco derecho diagnóstico de hipertensión pulmonar. Unidad de Evaluación Fondo Nacional de Recursos. Julio de 2023. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2024/02/informe_HP_CCDD.pdf Consultado el 9 de febrero de 2024.
24. INE. Instituto Nacional de Estadística (INE): estadísticas sociodemográficas Disponible en: <https://www.gub.uy/instituto-nacional-estadistica/estadisticas-sociodemograficas> Consultado el 3 de julio de 2023
25. Ministerio de Salud Pública Informe de cobertura poblacional del SNIS según prestador. Área Economía de la Salud 2018. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Informe%20Cobertura%20poblacional%20del%20SNIS%20seg%C3%BAAn%20prestador%202018.pdf> Consultado el 1 de noviembre de 2023
26. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: Epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25): D51–9
27. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016;4(4):306–22. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3)
28. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2017;36(9):957–67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.016>
29. Cullivan S, Lennon D, Meghani S, Minnock C, McCullagh B, Gaine S. Incidence and outcomes of pulmonary hypertension in the Ireland. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):1–8.

30. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1023–30.
31. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: Baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest* 2010;137(2):376–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1140>
32. Peacock AJ, Murphy NF, McMurrey JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30(1):104–9.
33. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1801913.
34. Lajoie AC, Bonnet S, Provencher S. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: Recent accomplishments and future challenges. *Pulm Circ.* 2017;7(2):312–25.
35. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL registry. *Chest.* 2015;148(4):1043–54.
36. D'Alonzo G, Barst RJ, Ayres S, Bergofsky E, Burndage B, Kim D, et al. Survival in patients with pulmonary hypertension: Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343–9.
37. Swinnen K, Quarck R, Godinas L, Belge C, Delcroix M. Learning from registries in pulmonary arterial hypertension: Pitfalls and recommendations. *Eur Respir Rev.* 2019;28:190050.
38. Grignola JC, Salisbury JP, Pascal G, Trujillo P, Parma G, Curbelo P. Tratamiento específico de la hipertensión arterial pulmonar. Experiencia de la policlínica de hipertensión pulmonar del Hospital Maciel, período 2009-2011. *Rev Urug Cardiol* 2012; 27: 132-142.
39. Gruss A, Pascal G, Chao C, Janssen B, Bedó C, Salisbury JP, Trujillo P, Curbelo P, Grignola JC. Diez años de experiencia de un centro de referencia en hipertensión arterial pulmonar en Uruguay. *Rev*

- Méd Urug 2019; 35(3):193-202. doi: 10.29193/RMU.35.3.3
40. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, Savale L, Cottin V, Jaïs X, De Groote P, Chaouat A, Chabannes C, Bergot E, Bouvaist H, Dauphin C, Bourdin A, Bauer F, Montani D, Humbert M, Simonneau G. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1727-36. doi: 10.1183/13993003.02043-2015.
41. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the reveal registry. *Chest.* 2012;142(2):448–56.
42. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: Results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(8):790–6.
43. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: A contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev.* 2012;21(123):8–18.
44. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott J V., Zhao CL, Selej M, et al. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2021;159(1):337–46. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2069>

ANEXO 1: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR CON BOSENTÁN E ILOPROST BAJO COBERTURA FINANCIERA DEL FNR EN MENORES DE 18 AÑOS.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) en los niños tiene mucho en común con la del adulto con algunas diferencias en cuanto a características clínicas, abordaje diagnóstico y terapéutico. La clasificación clínica de la HP de adultos aplica en niños y fue adaptada para incluir varias enfermedades cardíacas y pulmonares congénitas o enfermedades específicas de la infancia.^(1,2)

Los datos epidemiológicos derivan de registros y varían según criterios de inclusión. Consideradas globalmente la mayoría de las etiologías se vinculan a patología cardíaca o pulmonar.^(3,4) Cuando se incluyen los neonatos la HP neonatal (HP persistente del neonato o cortocircuitos cardíacos reparables) constituyen la causa más frecuente.⁽⁵⁾

En los últimos 20 años el conocimiento de la patología y el tratamiento en niños ha avanzado considerablemente, aunque la mayor parte de los datos de eficacia de los fármacos proviene de ensayos clínicos en adultos, con escasa evidencia proveniente de estudios en niños.^(1,2)

Resultados

Se presenta a continuación la información respecto a los menores de 18 años que iniciaron tratamiento farmacológico específico para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) bajo cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos (FNR) en el período enero de 2011 a marzo de 2023.

Los menores de 18 años fueron 12 en el período analizado. Las edades de los mismos tuvieron un mínimo de 2 años y 10 meses y un máximo de 16 años con una media de 10,2 años de edad. La mitad correspondieron a pacientes con cobertura del subsector público. En total 8 de los niños procedían del interior del país. Siete correspondieron al sexo femenino y 5 al sexo masculino.

En lo que respecta a las etiologías se destaca que 7 se catalogaron como idiopáticas, 4 como cardiopatías congénitas y en un caso se registró como asociada a colagenopatías.

Respecto a la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sólo en dos menores de 18 años se reportó se encontraban en clase funcional I o II (16,7%), en 4 niños se reportó clase funcional III (33,3%) y 6 pertenecían a la clase funcional IV (50,0%) al inicio del tratamiento.

Respecto al fármaco indicado inicialmente: 9 (75%) de los pacientes menores de 18 años iniciaron con bosentán, 2 (16,7%) con iloprost y uno (8,3%) con ambos fármacos. La mediana de tiempo desde el diagnóstico al inicio de tratamiento fue de 6,7 meses con un intervalo de confianza al 95% de 2,3 a 77,3 meses.

Se destaca que 8 de los 12 pacientes requerían oxigenoterapia al momento de la solicitud de tratamiento y que todos ellos estaban recibiendo sildenafil.

Dos pacientes presentaron test de vasorreactividad positivo y uno de ellos se encontraba recibiendo calcioantagonistas.

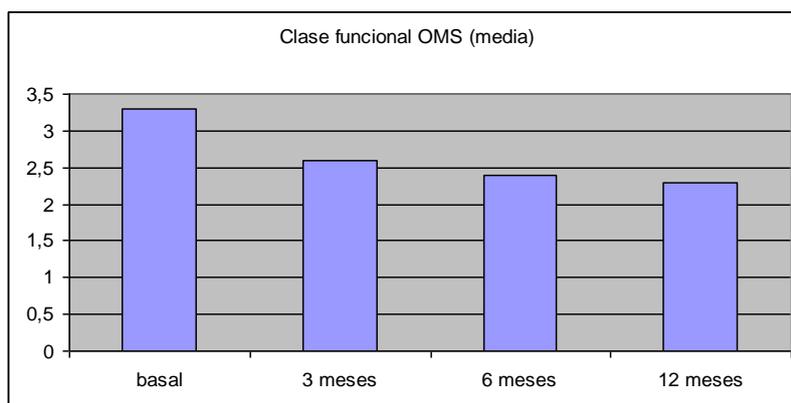
En la Tabla 1 y el Gráfico 1 se presentan los datos de la media de la clase funcional de la OMS al momento del diagnóstico y a los 3, 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento.

Tabla 1. Media de clase funcional de la OMS al inicio del tratamiento con bosentán y/o iloprost y a 3, 6 y 12 meses.

	media	DE
Basal (n=12)	3,3	0,8
3 meses (n=10)	2,6	1,1
6 meses (n=9)	2,4	0,9
12 meses (n=8)	2,3	0,9

DE: desvío estándar

Gráfico 1. Media de clase funcional de la OMS al inicio del tratamiento y a 3, 6 y 12 meses



Respecto al trasplante pulmonar en 3 de los pacientes menores de 18 años (25%) que iniciaron tratamiento a través del FNR se realizó trasplante pulmonar en el seguimiento (en un caso en el primer año y en dos casos a los 3 años de iniciado el tratamiento).

Respecto a la supervivencia se destaca que la mediana de supervivencia libre de trasplante pulmonar fue de 4,4 años (IC95% de 0,7 años - no estimable). La supervivencia libre de trasplante al año fue de 83% para la población menor de 18 años (IC95%: 48-96%).

No se reportó la existencia de efectos adversos del tratamiento farmacológico en este grupo de pacientes.

Discusión

La HP pediátrica puede presentarse a cualquier edad y varía según la cohorte analizada con medias de edad entre 2,2 y 12,5 años. Se describe mayoritariamente una discreta predominancia en el sexo femenino, que oscila entre 50,7% y 59%.⁽⁴⁻⁹⁾ En nuestra cohorte también predomina el sexo femenino (58,4%) y la media de edad al inicio del tratamiento fue de 10,2 años.

Encontramos fundamentalmente HAP idiopática (58,4%) y HAP asociada a cardiopatías congénitas (33,3%). El registro holandés reporta dentro de los pacientes con HAP proporciones menores de HAP idiopática (23,4%) y mayores de HAP asociada a cardiopatías congénitas (72%), diferencia probablemente vinculada a la indicación del tratamiento en nuestra población.⁽⁵⁾

En la región un registro argentino reportó resultados de una cohorte de centro único con pacientes con HAP admitidos entre 2004 y 2012 de los cuales 16 eran niños (constituyendo el 12,8% de la población de dicho registro). La proporción de pacientes pediátricos fue similar a la nuestra, aunque las características son un poco distintas. Describen un promedio de edad de 12,5 años (desvío estándar de 4,4 años) y una proporción de pacientes de sexo femenino del 44%. La etiología más frecuente encontrada fue la HAP asociada a cardiopatía congénita (56%), en cantidad más elevada que en nuestra población (33,3%).⁽⁹⁾

Se destaca que nuestra cohorte se trata de un grupo de pacientes con enfermedad avanzada como lo evidencia el hecho de que la mitad se encontraba en clase funcional IV de la OMS y que la mayoría (66,7%)

requerían oxigenoterapia al momento de la solicitud de tratamiento al FNR.

El abordaje terapéutico en niños es individualizado de acuerdo a la afección de base y sus características.^(1,2,10,11) En nuestra cohorte todos los pacientes recibían sildenafil, con lo cual el inicio de tratamiento a través del FNR constituyó una bi-terapia o tri-terapia dirigida, destacándose que la mayoría de los pacientes (9 de 12) iniciaron tratamiento específico financiado por el FNR con bosentán.

En cuanto a los resultados del seguimiento se subraya la mejoría de la media de clase funcional de la OMS que se observa desde los 3 meses de inicio del tratamiento y se verifica al menos hasta los 12 meses de seguimiento. Aunque los datos de la literatura no son uniformes al respecto, la mayor parte reporta una mejoría en la clase funcional de la OMS en un importante número de pacientes en tratamiento dirigido, particularmente con bosentán y sildenafil.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Datos históricos, previo al uso de tratamiento específico, señalan una mediana de supervivencia de 10 meses;⁽¹⁵⁾ aunque se observa que la supervivencia ha mejorado notoriamente con la incorporación de fármacos dirigidos.^(4,16,17) En nuestra población encontramos una mediana de supervivencia de 4,4 años tras el inicio de tratamiento con bosentán y/o iloprost financiado por el FNR.

En cuanto a la supervivencia libre de trasplante pulmonar al año de iniciado el tratamiento a través del FNR correspondió a 83% (IC95% 48-96%) en nuestra cohorte, se destaca que la supervivencia reportada en otras series, al año de ingreso a las mismas, oscila entre 86,7% y 98%.^(4,13,17,18) Cabe considerar que los pacientes ingresan a la presente cohorte con una mediana de 6,7 meses desde el diagnóstico de HAP y que adicionalmente en dichos reportes fue considerablemente más

baja la proporción de pacientes en clase funcional IV (6-18%) en comparación con nuestra serie (50%) lo que podría explicar la pequeña diferencia reportada.^(12-14,19,20)

Se destaca que no se notificaron efectos adversos del tratamiento en esta cohorte, lo que probablemente se corresponda, al menos en parte, con subreporte.

Conclusiones

Hemos analizado una pequeña cohorte de pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar que recibieron tratamiento dirigido financiado por el FNR, constituyendo una bi o tri-terapia junto con sildenafil.

Se trató de un grupo con enfermedad avanzada, ligero predominio del sexo femenino, una media de edad de 10,2 años, en quienes la etiología más frecuente fue HAP idiopática.

En esta población el tratamiento ha logrado una mejoría sintomática con descenso de la CF de la OMS dentro del primer año de seguimiento y un beneficio en supervivencia sin reportes de efectos adversos.

Bibliografía

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Eur Heart J*. 2022;00:1–114.
2. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: Updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019;53:1801916.
3. Mullen MP, Fulton DR, Mallory GB, Armsby C. Pulmonary hypertension in children: Classification, evaluation, and diagnosis [Internet]. Up To Date. 2023 [citado el 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-hypertension-in-children-classification-evaluation-and-diagnosis>
4. Constantine A, Dimopoulos K, Haworth SG, Muthurangu V, Moledina S. Twenty-Year Experience and Outcomes in a National Pediatric Pulmonary Hypertension Service. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(6):758–66.
5. Van Loon RLE, Roofthooff MTR, Hillege HL, Ten Harkel ADJ, Van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: Epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011;124(16):1755–64.
6. Li L, Jick S, Breitenstein S, Hernandez G, Michel A, Vizcaya D. Pulmonary arterial hypertension in the USA: An epidemiological study in a large insured pediatric population. *Pulm Circ*. 2017;7(1):126–36.
7. Cazalas ME. Hipertensión Pulmonar en niños y adolescentes. Un desafío. *Neumol Pediatr*. 2019;14(3):145–53.
8. Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing Z-C, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012;379(9815):537–546.

9. Talavera M, Cáneva J, Favalaro L, Klein F, Boughen R, Bozovich G, et al. Hipertensión arterial pulmonar: Registro de un centro de referencia en Argentina. *Rev Am Med Respir.* 2014;14(2):144–52.
10. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Aplitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Hear Lung Transplant.* 2019;38(9):879–901.
11. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *Circulation.* 2015;132:2037–2099.
12. Wang Y, Chen S, Du J. Bosentan for Treatment of Pediatric Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: State-of-the-Art. *Front Pediatr.* 2019;7:1–10. doi: 10.3389/fped.2019.00302.
13. Hislop AA, Moledina S, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J.* 2011;38(1):70–7.
14. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, Abman SH, Morganti A, Nguyen N, Barst RJ. Effects of long-term Bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):697–704. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.066.
15. D'Alonzo G, Barst RJ, Ayres S, Bergofsky E, Burndage B, Km D, et al. Survival in patients with pulmonary hypertension: Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343–9.
16. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in Children with pulmonary arterial hypertension: The UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001 2006. *Heart.* 2009;95(4):312–7.
17. Qian Y, Quan R, Chen X, Gu Q, Xiong C, Han H, et al. Characteristics, Long-term Survival, and Risk Assessment of Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension in China: Insights From a

- National Multicenter Prospective Registry. *Chest*. 2023;163(6):1531–42.
18. Del Cerro Marín MJ, Rotés AS, Ogando AR, Soto AM, Jiménez MQ, Camacho JLG, et al. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(12):1421–9.
19. Ivy DD, Berman Rosenzweig E, Lemarié JC, Brand MD, Rosenberg D, Barst R. Long-term Outcomes in Children with Pulmonary Arterial Hypertension Treated with Bosentan in Real World Clinical Settings. *Am J Cardiol*. 2010;1(9):1332–133.
20. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart*. 2010;96(17):1401-6. doi: 10.1136/hrt.2009.182378.