

Corazón derecho y circulación pulmonar (VI)

Estrategias terapéuticas actuales en la hipertensión arterial pulmonar

Nazzareno Galiè, Massimiliano Palazzini, Enri Leci y Alessandra Manes

Instituto de Cardiología. Universidad de Bologna. Bologna. Italia.

La hipertensión pulmonar es un estado hemodinámico y fisiopatológico heterogéneo que puede observarse en múltiples situaciones clínicas, que se han clasificado en seis grupos diagnósticos. A pesar de que las elevaciones de la presión pulmonar pueden ser similares en los diferentes grupos clínicos, los mecanismos subyacentes, los enfoques diagnósticos y las repercusiones pronósticas y terapéuticas son completamente diferentes.

La hipertensión arterial pulmonar incluye trastornos infrecuentes que tienen en común un cuadro clínico y hemodinámico comparable y unas alteraciones anatomopatológicas prácticamente idénticas en la microcirculación pulmonar. Comprende formas idiopáticas y familiares, así como las formas asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo, cardiopatías congénitas con cortocircuito sistémico-pulmonar, hipertensión portal e infección por el VIH. Se ha demostrado que determinados tratamientos farmacológicos específicos (prostanoides, antagonistas de los receptores de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5) son eficaces en este grupo y pueden administrarse también de manera combinada. Existe un algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para estos pacientes.

En los pacientes con hipertensión pulmonar debida a una cardiopatía izquierda o enfermedades pulmonares, el tratamiento se centra en el trastorno subyacente, y no se ha demostrado de manera convincente que las medicaciones autorizadas para la hipertensión arterial pulmonar sean eficaces. En los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, el tratamiento de elección es la endarterectomía pulmonar, y puede considerarse el uso de fármacos específicos para la hipertensión arterial pulmonar en los casos inoperables o tras una intervención quirúrgica subóptima.

Palabras clave: *Hipertensión pulmonar. Prostanoides. Antagonistas de la endotelina. Inhibidores de la fosfodiesterasa.*

Current Therapeutic Approaches to Pulmonary Arterial Hypertension

Pulmonary hypertension is a heterogeneous hemodynamic and pathophysiological state that is observed in a number of clinical conditions, which have been divided into six diagnostic groups. Although the increase in pulmonary pressure observed in these clinical groups may be similar, underlying disease mechanisms, diagnostic methods, and prognostic and therapeutic consequences are completely different.

Pulmonary arterial hypertension is associated with several rare conditions that have comparable clinical and hemodynamic characteristics and exhibit virtually identical anatomical and pathological alterations in the lung microcirculation. These conditions include idiopathic and familial forms of the disease and disease forms associated with connective tissue disease, congenital heart defects involving systemic-to-pulmonary arterial shunts, portal hypertension, and HIV infection. It has been shown that treatment with specific drugs (e.g. prostanoids, endothelin-receptor antagonists and phosphodiesterase type-5 inhibitors) is effective in these patients and that these drugs can also be administered in various combinations. An evidence-based treatment algorithm has been developed for these patients.

In patients with pulmonary hypertension due to left heart disease or lung disease, treatment focuses on the underlying condition and there is no convincing evidence that agents approved for pulmonary arterial hypertension are effective. For patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, the treatment of choice is pulmonary endarterectomy. However, drugs intended specifically for the treatment of pulmonary arterial hypertension may be considered in inoperable cases or after suboptimal surgery.

Key words: *Pulmonary hypertension. Prostanoids. Endothelin-receptor antagonists. Phosphodiesterase inhibitors.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Prof. N. Galiè.
Institute of Cardiology. University of Bologna.
Via Massarenti 9. 40138 Bologna. Italia.
Correo electrónico: nazzareno.galie@unibo.it

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno hemodinámico y fisiopatológico definido por un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) media ≥ 25 mmHg en reposo, medido con el cateterismo cardiaco derecho (CCD)¹.

TABLA 1. Definiciones hemodinámicas de la hipertensión pulmonar

| Definición | Características | Grupos clínicos ^a |
|-----------------------------|---|--|
| Hipertensión pulmonar (HP) | PAP media \geq 25 mmHg | Todos |
| HP precapilar | PAP media \geq 25 mmHg, PPE \leq 15 mmHg, GC normal o reducido ^b | Hipertensión arterial pulmonar HP debida a enfermedades pulmonares HP tromboembólica crónica HP con mecanismos poco claros o multifactoriales |
| HP poscapilar | PAP media \geq 25 mmHg, PPE $>$ 15 mmHg, GC normal o reducida ^b | HP debida a cardiopatía izquierda |
| Pasiva | GPT \leq 12 mmHg | |
| Reactiva (desproporcionada) | GPT $>$ 12 mmHg | |

GC: gasto cardíaco; GPT: gradiente de presión transpulmonar (PAP media – PPE media); HP: hipertensión pulmonar; PAP: presión arterial pulmonar; PPE: presión pulmonar enclavada.

^aSegún la tabla 2.

^bPuede haber un gasto cardíaco elevado en los casos de trastornos hiperkinéticos como los cortocircuitos sistémico-pulmonares (solamente en la circulación pulmonar), anemia, hipertiroidismo, etc.

Todos los valores se determinaron en reposo.

La HP es una entidad heterogénea desde el punto de vista fisiopatológico y su diversidad se refleja también en la clasificación hemodinámica (tabla 1)².

Las diferentes formas hemodinámicas de la HP pueden observarse en múltiples situaciones clínicas, que se han clasificado en seis grupos principales y al menos veintiséis subgrupos (tabla 2). Cada uno de los grupos clínicos principales muestra unas alteraciones anatomopatológicas específicas en las arterias distales, los capilares y las venas pequeñas pulmonares. Si combinamos la heterogeneidad hemodinámica con la clínica, podemos apreciar la importancia de un diagnóstico exacto en el paciente individual, puesto que es crucial para la evaluación pronóstica y la estrategia de tratamiento. Además, no puede descartarse la concomitancia de diferentes mecanismos hemodinámicos y clínicos en un determinado paciente.

La presencia de HP según lo definido antes siempre es un signo de muy mal pronóstico, aun cuando la gravedad pueda diferir en función de las alteraciones hemodinámicas y el trastorno clínico subyacente.

El enfoque terapéutico también es notablemente distinto en los diversos grupos clínicos y según la gravedad sintomática y hemodinámica.

Se describen a continuación las clasificaciones en un párrafo común inicial y se comentan por separado las estrategias de tratamiento para los cuatro grupos clínicos más frecuentes.

DEFINICIONES Y CLASIFICACIONES

Clasificación hemodinámica

La HP se ha definido como un aumento de la PAP media \geq 25 mmHg en reposo medido con el CCD^{3,4}. Una reciente reevaluación de los datos existentes ha indicado que el valor normal de la PAP

media en reposo es de 14 ± 3 mmHg, con un límite superior de la normalidad de aproximadamente 20 mmHg^{5,6}. No está clara la trascendencia que tiene un valor de PAP media de entre 21 y 24 mmHg. Es necesaria una mayor evaluación mediante estudios epidemiológicos en los pacientes que presentan valores de PAP situados entre estos límites. La definición de la HP en ejercicio como una PAP media $>$ 30 mmHg medida con el CCD no está respaldada por los datos publicados y los individuos sanos pueden alcanzar valores muy superiores a esta cifra^{5,7}. Por consiguiente, no es posible presentar en este momento una definición de la HP en ejercicio con los datos obtenidos mediante CCD.

La presión pulmonar enclavada (PPE) es un parámetro hemodinámico adicional muy importante que caracteriza las definiciones de la HP. De hecho, en función de diversas combinaciones de valores de la PPE, la resistencia vascular pulmonar (RVP) y el gasto cardíaco (GC), se establecen diferentes tipos hemodinámicos de HP, tal como se muestra en la tabla 1. La HP precapilar (HP con PPE normal) se da en los grupos clínicos 1, 3, 4 y 5, mientras que la HP poscapilar (HP con PPE elevada) se da en el grupo clínico 2 (tabla 2)⁸. La distinción entre HP precapilar y poscapilar es extremadamente importante, puesto que la estrategia de tratamiento puede diferir considerablemente entre los dos trastornos hemodinámicos, y los tratamientos efectivos en la forma precapilar pueden resultar nocivos en el tipo poscapilar y viceversa.

Clasificación clínica

En la tabla 2 se presenta la actualización más reciente de la clasificación clínica de la HP⁹. Los trastornos clínicos que cursan con HP se clasifican en seis grupos por sus características patológicas, fisiopatológicas y terapéuticas similares: hipertensión

TABLA 2. Clasificación clínica actualizada de la hipertensión pulmonar (Dana Point, 2008)²

| |
|--|
| 1. HAP |
| 1.1. HAP idiopática |
| 1.2. Heredable |
| 1.2.1. BMPR2 |
| 1.2.2. ALK1, endoglina (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria) |
| 1.2.3. Desconocido |
| 1.3. Fármacos y toxinas inducidas |
| 1.4. HAPA con: |
| 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo |
| 1.4.2. Infección por el VIH |
| 1.4.3. Hipertensión portal |
| 1.4.4. Cardiopatía congénita |
| 1.4.5. Esquistosomiasis |
| 1.4.6. Anemia hemolítica crónica |
| 1.5. HP persistente del recién nacido |
| 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar o hemangiomatosis capilar pulmonar |
| 2. Hipertensión arterial debida a cardiopatía izquierda |
| 2.1. Disfunción sistólica |
| 2.2. Disfunción diastólica |
| 2.3. Enfermedad valvular |
| 3. HP debida a enfermedades pulmonares o hipoxia |
| 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| 3.2. Neumopatía intersticial |
| 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo obstructivo |
| 3.4. Respiración alterada en el sueño |
| 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar |
| 3.6. Exposición crónica a gran altitud |
| 3.7. Anomalías del desarrollo |
| 4. HP tromboembólica crónica |
| 5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales |
| 5.1. Trastornos hemáticos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía |
| 5.2. Trastornos sistémicos, sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis |
| 5.3. Trastornos metabólicos: enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos |
| 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis |

ALK-1: gen de cinasa de tipo de receptor de activina 1; BMPR2: receptor de proteína morfogenética ósea tipo 2; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; HP: hipertensión pulmonar; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

arterial pulmonar (HAP, grupo 1), enfermedad venooclusiva pulmonar (grupo 1'), HP debida a cardiopatía izquierda (grupo 2), HP debida a enfermedades pulmonares (grupo 3), HP tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4) y HP con mecanismos poco claros o multifactoriales (grupo 5). A pesar de que las elevaciones de la PAP y la RVP pueden ser

comparables en los diferentes grupos clínicos, los mecanismos subyacentes, los enfoques diagnósticos y las repercusiones pronósticas y terapéuticas son completamente diferentes.

Las características de cada uno de los principales grupos clínicos se comentan en sus correspondientes apartados, y se presta especial atención a la HAP (grupo 1), en la que la HP constituye la característica fisiopatológica principal.

Es importante evitar la confusión típica entre HP y HAP. De hecho, mientras que la HP es un trastorno hemodinámico (tabla 1), la HAP es un trastorno clínico caracterizado por la presencia de una HP precapilar (tabla 1) sin que haya otras causas de HP precapilar, como la HP debida a enfermedades pulmonares, la HPTEC u otras enfermedades poco comunes (tabla 2). La HAP incluye diferentes formas que tienen en común un cuadro clínico similar y unas alteraciones anatomopatológicas prácticamente idénticas en la microcirculación pulmonar (tabla 2).

No hay datos epidemiológicos comparativos sobre la prevalencia de los diferentes grupos de HP. En un estudio realizado en un laboratorio de ecocardiografía¹⁰, la prevalencia de la HP (definida como una presión arterial sistólica [PAS] > 40 mmHg) en 4.579 pacientes fue del 10,5%. De los 483 casos de HP, un 78,7% presentaba una cardiopatía izquierda (grupo 2), un 9,7% tenía enfermedades pulmonares e hipoxemia (grupo 3), un 4,2% presentaba HAP (grupo 1), un 0,6% tenía una HPTEC (grupo 4) y en un 6,8% no fue posible definir un diagnóstico.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La HAP (tabla 2) es el tipo de HP en el que se han realizado avances más importantes en el conocimiento y el tratamiento durante la última década. Además, es el grupo en el que la HP constituye el «núcleo» de los problemas clínicos y puede tratarse con fármacos específicos.

Patobiología y fisiopatología

La HAP incluye diversos trastornos aparentemente heterogéneos (tabla 2) que tienen cuadros clínicos y hemodinámicos comparables y unas alteraciones anatomopatológicas de la microcirculación pulmonar prácticamente idénticas. Las lesiones anatomopatológicas afectan especialmente a las arterias pulmonares distales (< 500 µm). Se caracterizan por hipertrofia de la media, alteraciones proliferativas y fibrosas de la íntima (concéntricas, excéntricas), engrosamiento de la adventicia con infiltrados inflamatorios perivasculares moderados, lesiones complejas (lesiones plexiformes, dilatadas) y lesiones trombóticas. Clásicamente, las venas pulmonares no se ven afectadas. Otras alteraciones anatomopatológicas consisten en

una dilatación de las arterias pulmonares elásticas proximales y de las arterias bronquiales (debido probablemente a un mecanismo de compensación destinado a proporcionar un flujo sanguíneo adicional a las áreas de parénquima pulmonar hipoperfundidas). Los procesos exactos que inician las alteraciones anatomopatológicas observadas en la HAP no se conocen todavía, aun cuando se reconoce que la HAP tiene una patobiología multifactorial en la que intervienen diversos tipos celulares y vías bioquímicas. El aumento de la RVP está relacionado con diferentes mecanismos, entre los que se encuentran la vasoconstricción, el remodelado proliferativo y obstrucción de la pared vascular pulmonar, la inflamación y la trombosis. El aumento de la RVP conduce a una sobrecarga del ventrículo derecho (VD), con hipertrofia y dilatación, y finalmente a una insuficiencia del VD y la muerte del paciente. La importancia de la progresión de la insuficiencia del VD en cuanto a la evolución final de los pacientes con HAP idiopática (HAPI) se ha confirmado por el valor pronóstico de la presión auricular derecha, el índice cardíaco y la PAP⁴, que son los tres parámetros principales de la función de bombeo del VD. La depresión de la contractilidad miocárdica parece ser uno de los procesos principales en la progresión de la insuficiencia cardíaca en el VD con sobrecarga crónica. Se han demostrado alteraciones de las vías adrenérgicas de los miocitos del VD que conducen a una reducción de la contractilidad en los pacientes con HAPI¹¹. El desacoplamiento de poscarga es el principal factor determinante de la insuficiencia cardíaca en los pacientes con HAP y HPTEC, ya que su eliminación, como ocurre tras una endarterectomía pulmonar o un trasplante de pulmón practicados con éxito¹², conduce casi invariablemente a una recuperación sostenida de la función del VD. Las alteraciones hemodinámicas y el pronóstico de los pacientes con HAP están relacionados con las complejas interacciones fisiopatológicas existentes entre la rapidez de progresión (o regresión) de las alteraciones obstructivas de la microcirculación pulmonar y la respuesta del VD con sobrecarga, que puede estar influida también por factores genéticos¹³.

Abordaje terapéutico inicial

El enfoque inicial propuesto tras el diagnóstico de HAP consiste en adoptar las medidas generales, iniciar un tratamiento de sostén y remitir al paciente a un centro especializado para realizar pruebas de reactividad vascular. Las medidas generales son recomendaciones sobre las actividades generales de la vida diaria, que incluyen la actividad física, el control de natalidad y el embarazo, los viajes, el apoyo psicosocial, la prevención de infecciones y la cirugía electiva. Los tratamientos de sostén consisten en anticoagu-

lantes orales, diuréticos, oxígeno, digoxina y otros fármacos inotrópicos. Estos tratamientos se recomiendan a pesar de que no se hayan realizado ensayos controlados y aleatorizados formales en la HAP. Los tratamientos de sostén se emplean ampliamente en los pacientes con HAP, como pone de manifiesto el examen del tratamiento basal de los pacientes con HAP incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha investigado la eficacia de los tratamientos específicos actuales¹⁴. Los antagonistas del calcio (AC) se incluyen en este capítulo porque constituyen la primera clase de fármacos desarrollados para el tratamiento de una minoría de pacientes con HAP, los que presentan respuesta en la prueba de reactividad vascular aguda. En estos casos, la clara respuesta favorable del tratamiento a largo plazo con dosis altas de AC ha desaconsejado la realización de ensayos clínicos aleatorizados por razones éticas.

Medidas generales

Los pacientes con HAP necesitan un consejo juicioso acerca de las actividades generales de la vida diaria y tienen que adaptarse a la incertidumbre asociada a una enfermedad crónica grave, con riesgo vital. El diagnóstico suele comportar un cierto grado de aislamiento social¹⁵. Recomendar a los pacientes y sus familiares que se incorporen a grupos de apoyo a los pacientes puede tener efectos positivos en su capacidad de afrontar la enfermedad, su confianza y sus perspectivas de futuro.

Actividad física y rehabilitación supervisada

Debe recomendarse a los pacientes que mantengan la actividad física dentro de los límites impuestos por los síntomas. Una dificultad respiratoria leve es aceptable, pero los pacientes deben evitar un ejercicio que cause dificultad respiratoria intensa, mareo o dolor torácico con el esfuerzo. Así pues, deben evitar una actividad física excesiva que comporte síntomas molestos, pero si están en mala forma física, pueden realizar una rehabilitación de ejercicio supervisada¹⁶. Cada vez es más la evidencia de que en los pacientes con una HAP avanzada se produce una pérdida de masa muscular periférica que debe corregirse mediante un programa de rehabilitación específico.

Embarazo y control de natalidad

El embarazo se asocia a una mortalidad de un 30-50% de los pacientes con HAP¹⁷; por consiguiente, la HAP contraíndica el embarazo¹. Los métodos anticonceptivos de barrera son seguros para la paciente, pero tienen un efecto impredecible. Los preparados que contienen solamente progesteronas, como ace-

tato de medroxiprogesterona o etonogestrel, son métodos de anticoncepción eficaces y evitan los posibles problemas de los estrógenos que se encuentran en las minipíldoras anticonceptivas de la generación anterior¹⁸. Es preciso recordar que el bosentán, un antagonista de los receptores de endotelina (ARE), puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales. La espiral Mirena también es eficaz¹⁸. También puede utilizarse una combinación de dos métodos. Se debe informar a la paciente que se queda embarazada del alto riesgo que comporta el embarazo y debe comentarse con ella la posibilidad de interrumpirlo. Las pacientes que optan por continuar con el embarazo deben ser tratadas con las medicaciones dirigidas a la enfermedad, un parto electivo planificado y una colaboración estrecha y efectiva entre el equipo de obstetricia y el de HAP^{19,20}.

Viaje/altitud

Se considera que los viajes en avión comportan un posible riesgo para los pacientes con hipertensión pulmonar subyacente debido a la vasoconstricción pulmonar generalizada que se produce cuando la concentración de O₂ en el aire respirado es < 21%²¹. Los efectos fisiológicos conocidos de la hipoxia indican que debe considerarse la administración de O₂ durante el vuelo a los pacientes en clase funcional III o IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y a los que presentan una presión de O₂ en sangre arterial uniformemente < 8 kPa (60 mmHg). De igual modo, estos pacientes deben evitar subir a grandes altitudes, superiores a 1.500 o 2.000 m, sin el empleo de suplementos de O₂. Se les debe recomendar que lleven una información escrita acerca de su HAP cuando viajen y se les debe informar de la forma de contactar con clínicas de HP locales que estén próximas al lugar al que viajen. Los viajes largos en avión se consideran un factor de riesgo de trombosis venosa profunda y HAP para los pacientes que no reciben tratamiento con anticoagulantes orales y presentan otros posibles factores de riesgo adicionales, como una clase funcional de la OMS III o IV u obesidad. Puede considerarse el uso de medidas preventivas (heparina de bajo peso molecular, ejercicios de las piernas) en los vuelos de larga distancia, superiores a 5.000 km.

Apoyo psicosocial

Muchos pacientes con HAP sufren ansiedad y depresión que causan un deterioro de la calidad de vida. Debe remitirse al paciente sin demora a un psiquiatra o psicólogo cuando sea apropiado. Los grupos de apoyo de pacientes pueden desempeñar también un papel importante en este campo y debe recomendarse a los pacientes que se incorporen a ellos.

Prevención de infecciones

Los pacientes con HAP son especialmente susceptibles a la neumonía, que es la causa de la muerte en un 7% de los casos²². Aunque no hay ensayos controlados al respecto, se recomienda la vacunación contra la gripe y contra la neumonía neumocócica.

Cirugía electiva

Se prevé un aumento del riesgo de la cirugía electiva en los pacientes con HAP. No está claro cuál es la forma de anestesia preferible, pero probablemente la anestesia epidural se tolere mejor que la general. Los pacientes mantenidos generalmente con tratamiento oral pueden necesitar un paso temporal a un tratamiento intravenoso o nebulizado hasta que sean capaces de deglutir y absorber los fármacos tomados por vía oral.

Concentración de hemoglobina

Los pacientes con HAP son muy sensibles a la reducción de las concentraciones de hemoglobina. Debe corregirse cualquier tipo de anemia, incluso la de grado leve. Por otro lado, sobre todo los pacientes con una hipoxemia de larga evolución como los que presentan cortocircuitos derecha-izquierda, tienden a eritrocitosis con valores de hematocrito elevados. En estas circunstancias, las flebotomías solo están indicadas si el hematocrito es superior al 65% y hay síntomas de hiperviscosidad²³.

Medicaciones concomitantes

En la actualidad hay tres clases de fármacos autorizados para la HAP (ARE, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y prostanoides) y se debe tener precaución para evitar las interacciones farmacológicas entre ellos y con cualquier otro fármaco que se esté empleando¹. Aunque pareciera que los corticoides no tuvieron relación con la HAP en un estudio de casos y controles²⁴, su uso puede reducir en mayor medida la filtración glomerular en los pacientes con bajo gasto cardíaco y azotemia prerrenal. Los anorexígenos que se han relacionado con la aparición de HAP ya no se comercializan. No se conocen los efectos de los compuestos de nueva generación relacionados con la serotonina (p. ej., los antidepresivos), pero de momento no se ha demostrado ninguna relación clara con la HAP. La eficacia de los tratamientos actuales para la insuficiencia cardíaca «biventricular» crónica, como los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y los bloqueadores beta, no se ha estudiado en pacientes con HAP. Además, el uso de

estos compuestos puede favorecer la hipotensión y la progresión de la insuficiencia cardiaca derecha en los pacientes con HAP a causa de la vasodilatación y los efectos inotrópicos negativos.

Tratamientos de sostén

Anticoagulantes orales

En los estudios post mórtem de pacientes con HAPI se observa una prevalencia elevada de lesiones trombóticas vasculares^{25,26}. Se han descrito también anomalías de las vías de la coagulación y la fibrinólisis, y se ha demostrado la presencia de trombos murales en las arterias pulmonares elásticas centrales de pacientes con HAPI²⁶ y en los pacientes con síndrome de Eisenmenger^{23,27}.

Todos los factores citados, junto con el aumento del riesgo inespecífico de tromboembolia venosa, incluida la insuficiencia cardiaca y la inmovilidad, pueden ser el fundamento para el empleo de anticoagulación oral en la HAP.

La evidencia favorable a la anticoagulación oral está limitada a los pacientes con HAPI, HAP hereditaria o HAP debida a anorexígenos, y generalmente se basa en una experiencia retrospectiva o de un solo centro^{25,28,29}. En ensayos clínicos recientes, se observó que un porcentaje de pacientes que oscilaba entre el 50 y el 80% usaba anticoagulantes orales en el momento de la inclusión³⁰. El posible efecto beneficioso de la anticoagulación oral debe compararse con los riesgos que tienen los pacientes con otras formas de HAP, sobre todo cuando hay un aumento del riesgo de hemorragia, como ocurre en la HAP asociada a síndrome de Eisenmenger y hemoptisis, enfermedades del tejido conectivo y anomalías gastrointestinales (que predisponen a la hemorragia), la hipertensión portal (varices esofágicas graves, anomalías de la coagulación, recuento plaquetario bajo) o la infección por el VIH (recuento plaquetario bajo, mal cumplimiento). Generalmente, los pacientes con HAP que reciben tratamiento con prostaglandinas intravenosas a largo plazo son tratados con anticoagulación si no hay contraindicaciones, debido en parte al riesgo adicional de trombosis asociada al catéter. Las recomendaciones relativas a la razón normalizada internacional en los pacientes con HAPI oscilan entre 1,5 y 2,5 en la mayoría de los centros de Norteamérica y entre 2 y 3 en los de Europa.

Diuréticos

La insuficiencia cardiaca derecha descompensada conduce a retención de líquidos, elevación de la presión venosa central, congestión hepática, edema periférico y ascitis (en los casos avanzados)³¹. La experiencia clínica muestra un claro beneficio sintomático

en los pacientes con sobrecarga de líquidos tratados con esta medicación. La dosis apropiada de diuréticos se determina de manera estrictamente individualizada y teóricamente debe ser la dosis más baja posible que permita mantener un balance de líquidos óptimo y reduzca al mínimo los síntomas de congestión. Puede facilitarse un balance de líquidos adecuado mediante un consumo controlado de agua y sal. La administración intravenosa de diuréticos se reserva de manera temporal en los casos de retención de líquidos importante, con objeto de superar la reducción de la biodisponibilidad oral. Generalmente se emplean diuréticos de asa, y las dosis de furosemida pueden variar entre 20 y 25 mg/día y hasta 500 mg/día³². Debe considerarse también la posibilidad de añadir antagonistas de la aldosterona.

Oxígeno

El contenido de oxígeno de la sangre arterial y el aporte de oxígeno a los tejidos no suelen estar reducidos a menos que la PaO₂ disminuya a un valor < 60 mmHg³³. La mayor parte de los pacientes con enfermedades pulmonares presentan hipoxemia a causa de una alteración del acoplamiento ventilación-perfusión³⁴. En cambio, la mayor parte de los pacientes con HAP (excepto los que tienen una cardiopatía congénita concomitante) presentan tan solo grados leves de hipoxemia arterial en reposo. En la actualidad no disponemos de datos firmes sobre el efecto de un tratamiento a largo plazo con O₂ en los pacientes con HAP. Puede usarse una orientación empírica basada en las guías para enfermedades pulmonares parenquimatosas: cuando la presión de O₂ en sangre arterial es uniformemente < 8 kPa (60 mmHg), se recomienda a los pacientes el empleo de O₂ para alcanzar una presión de O₂ en sangre arterial > 8 kPa³⁵. Puede considerarse el uso ambulatorio de O₂ para los pacientes de quienes haya evidencia de un beneficio sintomático y una desaturación durante el ejercicio que es corregible. Tiene poco fundamento el empleo de oxigenoterapia a largo plazo en pacientes con una hipoxemia que se deba predominantemente a una comunicación derecha-izquierda a través de un foramen oval auricular permeable, una comunicación interventricular o un conducto arterioso permeable. En estos casos, debe demostrarse un aumento uniforme de la saturación de oxígeno y una mejora sintomática con la oxigenoterapia.

Fármacos inotrópicos

Los investigadores han prestado poca atención a los efectos de los fármacos inotrópicos adrenérgicos en la insuficiencia ventricular derecha. Los datos

correspondientes al ser humano principalmente son del empleo del agonista de los receptores adrenérgicos β_2 de mayor uso, el isoproterenol³⁶, que se administró a pacientes con HAPI por sus presuntos efectos de vasodilatación en la circulación pulmonar^{37,38}. La dobutamina³⁶ es un agonista de los receptores adrenérgicos β_1 ampliamente utilizado que ejerce efectos inotrópicos y vasodilatadores comparables a los del isoproterenol, pero que tiene una actividad cronotrópica menos pronunciada. La dopamina³⁶ es un agonista de los receptores α , β y dopaminérgicos, cuyo perfil de acción puede presentar algunas ventajas respecto a los fármacos agonistas de los receptores β más utilizados. De hecho, la actividad adrenérgica α permite mantener los niveles de presión arterial e incluso aumentarlos. La ausencia de efectos hipotensores sistémicos junto con el aumento del flujo sanguíneo renal indica el uso de dopamina sola o combinada con dobutamina como estrategia inotrópica de elección en los pacientes con HAP.

Aunque se ha demostrado que la digoxina mejora el GC de forma aguda en los pacientes con HAPI, se desconoce su eficacia cuando se administra crónicamente³⁹. Puede emplearse para reducir la frecuencia ventricular en pacientes con HAP que sufren taquiarritmias auriculares.

Prueba de reactividad vascular aguda y tratamiento a largo plazo con AC

Una minoría de los pacientes con HAP (en especial los que tienen HAP idiopática) responden con una reducción útil de la PAP asociada a una reducción de la RVP en las pruebas de reactividad vascular aguda. En estos casos, se ha demostrado un efecto favorable del tratamiento a largo plazo con dosis altas de AC, en especial con nifedipino o diltiazem^{28,40}.

En la HAP, deben realizarse pruebas de reactividad vascular en el momento de llevar a cabo el CCD diagnóstico para identificar a los pacientes en quienes se puede obtener un efecto beneficioso con el tratamiento a largo plazo con AC^{28,41}. Sólo deben administrarse de forma aguda vasodilatadores de acción corta, seguros y fáciles de administrar, con efectos sistémicos nulos o escasos. En la actualidad, el producto más utilizado en las pruebas agudas es el óxido nítrico⁴¹; según lo indicado por la experiencia previa^{28,42,43}, el epoprostenol intravenoso o la adenosina intravenosa pueden usarse como alternativas (aunque el efecto vasodilatador puede conllevar un riesgo sistémico). El empleo de iloprost inhalado o sildenafil oral puede asociarse a efectos vasodilatadores significativos. Su papel en la predicción de la respuesta al tratamiento con AC no se ha demostrado todavía. Dado el riesgo de compli-

caciones que pueden poner en peligro la vida del paciente, se desaconseja el uso de AC por vía oral o intravenosa como prueba aguda. Una respuesta aguda positiva (pacientes con respuesta aguda) se define como una reducción de la PAP media ≥ 10 mmHg que conlleva un valor absoluto de la PAP media ≤ 40 mmHg con un GC aumentado o inalterado⁴¹. Tan solo alrededor del 10% de los pacientes con HAPI cumplirá estos criterios. Los pacientes con respuesta aguda positiva son los que tienen mayor probabilidad de mostrar una respuesta persistente al tratamiento a largo plazo con dosis altas de AC y son los únicos tratables de forma segura con este tipo de medicación. Aproximadamente la mitad de los pacientes con HAP y una respuesta aguda positiva muestran también una respuesta positiva a largo plazo a los AC⁴¹, y tan solo en estos casos está justificado seguir usando AC en monoterapia. La utilidad de las pruebas de reactividad vascular aguda y del tratamiento a largo plazo con AC en pacientes con otros tipos de HAP, como la HAP hereditaria, las enfermedades del tejido conectivo y los pacientes con infección por el VIH, es menos clara que en la HAPI. No se recomiendan los estudios de reactividad vascular aguda para identificar a los pacientes con una respuesta a largo plazo favorable a los AC en los casos de HP asociada a cardiopatía izquierda, enfermedades pulmonares, HPTEC o HP debida a mecanismos múltiples.

Los AC que se han utilizado de manera predominante en los estudios publicados son el nifedipino, el diltiazem y el amlodipino, sobre todo los primeros dos^{28,41}. Las dosis diarias de estos fármacos que han resultado eficaces en la HAPI son relativamente elevadas: 120-240 mg para nifedipino, 240-720 mg para diltiazem y hasta 20 mg para amlodipino. Es aconsejable iniciar el tratamiento con una dosis baja, por ejemplo, 30 mg de una formulación de liberación lenta de nifedipino dos veces al día o 60 mg de diltiazem tres veces al día o 2,5 mg de amlodipino una vez al día, para aumentarla luego con precaución y de manera progresiva hasta llegar a la dosis máxima tolerada. Los factores que limitan el aumento de dosis suelen ser la hipotensión sistémica y el edema periférico en las extremidades inferiores. Los pacientes con HAPI que cumplen los criterios de respuesta vasodilatadora positiva y son tratados con AC deben ser objeto de un seguimiento estricto en cuanto a la seguridad y la eficacia, con una primera reevaluación al cabo de 3-4 meses de tratamiento, que incluirá un CCD.

Si el paciente no presenta una respuesta suficiente (definida por el hecho de encontrarse en clase funcional de la OMS I o II y presentar una mejoría hemodinámica notable), debe instaurarse un tratamiento adicional para la HAP. Para los pacientes

en quienes no se ha realizado una prueba de reactividad vascular y en los que presentan un resultado negativo de esta prueba, no debe iniciarse tratamiento con AC, dados los posibles efectos secundarios graves (p. ej., hipotensión, síncope e insuficiencia del VD).

No parece que la respuesta vasodilatadora prediga una respuesta a largo plazo favorable al tratamiento con AC en pacientes con HAP en presencia de enfermedades del tejido conectivo, y esos pacientes con frecuencia no toleran bien las dosis altas de AC⁴⁴.

No hay datos claros que respalden el uso de AC en pacientes con síndrome de Eisenmenger, y el uso empírico de AC es peligroso y debe evitarse.

Tratamientos farmacológicos específicos

Los tratamientos específicos incluyen las clases de fármacos dirigidas a las anomalías patobiológicas de la HAP, como los prostanoides, los ARE y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

Prostanoides

Las células endoteliales son las que predominantemente producen la prostaciclina, que induce una vasodilatación potente de todos los lechos vasculares estudiados. Este compuesto es el inhibidor endógeno más potente de la agregación plaquetaria y parece que también tiene acciones citoprotectoras y antiproliferativas⁴⁵. La alteración de la regulación de las vías metabólicas de la prostaciclina se ha demostrado en pacientes con HAP evaluados mediante la reducción de la expresión de la prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares, así como de los metabolitos urinarios de prostaciclina⁴⁶.

El epoprostenol (prostaciclina sintética) se comercializa en forma de preparado liofilizado estable, que debe disolverse para poder administrarlo por vía intravenosa. Tiene una semivida corta (3-5 min) y se mantiene estable a temperatura ambiente durante tan solo 8 h; esto explica por qué es necesario administrarlo de forma continua mediante bombas de infusión y catéteres permanentes tunelizados. La eficacia de la administración intravenosa continua de epoprostenol se ha estudiado en tres ensayos controlados y aleatorizados, sin diseño ciego, en pacientes con HAPI^{47,48}, así como en pacientes con una HAP asociada al espectro de enfermedades de la esclerodermia⁴⁹. El epoprostenol produce una mejoría en cuanto a los síntomas, la capacidad de ejercicio y la hemodinámica en ambas situaciones clínicas, y es el único tratamiento con el que se ha demostrado una mejora de la supervivencia en la HAPI en un estudio aleatorizado. El tratamiento a largo plazo con epoprostenol se inicia

a una dosis de 2-4 ng/kg/min, y las dosis se aumentan a ritmo lento por los posibles efectos adversos (rubefacción, cefalea, diarrea, dolor en las piernas). La dosis óptima difiere en los distintos pacientes, y en la mayoría de los casos está entre 20 y 40 ng/kg/min^{50,51}. Los acontecimientos adversos graves relacionados con el sistema de administración incluyen el mal funcionamiento de la bomba, las infecciones en el lugar de acceso, la obstrucción del catéter y la sepsis. Debe evitarse la interrupción brusca de la infusión de epoprostenol, puesto que en algunos pacientes esto puede comportar un agravamiento de rebote de la HP con deterioro sintomático e incluso muerte.

El treprostinil es una bencidina tricíclica análoga de epoprostenol, con una estabilidad química suficiente para poder administrarlo a temperatura ambiente. Estas características permiten la administración del compuesto por vía intravenosa y también por vía subcutánea. El empleo subcutáneo de treprostinil puede realizarse con bombas de microinfusión y catéteres subcutáneos pequeños. Los efectos del treprostinil en la HAP se estudiaron en el ensayo controlado y aleatorizado más amplio realizado en todo el mundo sobre este trastorno, y se demostró una mejora de la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y los síntomas⁵². La mejora máxima del ejercicio se observó en los pacientes que presentaban un mayor deterioro en la situación basal y en los que no toleraron la dosis del cuartil superior (> 13,8 ng/kg/min). El dolor en el lugar de infusión fue el efecto adverso más frecuente del treprostinil y motivó la suspensión del tratamiento en el 8% de los casos que recibían el fármaco activo, además de limitar el aumento de dosis en un porcentaje de pacientes adicional. En el 15% de los pacientes que continuaron recibiendo treprostinil subcutáneo solo, pareció haber una mejora de la supervivencia⁵³. En otro estudio abierto, a largo plazo, se observó una mejora continua de la capacidad de ejercicio y mejoría de los síntomas con el empleo de treprostinil subcutáneo en pacientes con HAPI o HPTEC, con una media de seguimiento de 26 meses⁵⁴. El treprostinil ha sido autorizado recientemente en Estados Unidos para el uso intravenoso en los pacientes con HAP: los efectos parecen ser comparables a los del epoprostenol pero a una dosis entre 2 y 3 veces superior. Su uso es más cómodo para el paciente, puesto que el reservorio puede cambiarse cada 48 h, en vez de las 12 h del epoprostenol. Recientemente se ha completado un ensayo controlado y aleatorizado, de fase III, de treprostinil inhalado, y los datos preliminares indican una mejora de la capacidad de ejercicio. El empleo de treprostinil por vía oral se está evaluando en un ensayo controlado y aleatorizado en la HAP.

El iloprost es un análogo de la prostaciclina químicamente estable que puede administrarse por vía intravenosa, oral o en aerosol. El tratamiento inhalado para la HAP es un concepto atractivo con la ventaja teórica de ser selectivo para la circulación pulmonar. El iloprost inhalado se ha evaluado en un ensayo controlado y aleatorizado en el que se comparó el empleo de inhalaciones diarias repetidas de iloprost (seis a nueve veces, 2,5-5 µg/inhalación; mediana, 30 µg diarios) con la inhalación de placebo en pacientes con HAP e HPTEC⁵⁵. El estudio puso de manifiesto un aumento de la capacidad de ejercicio y una mejora en cuanto a los síntomas, la RVP y los episodios clínicos en los pacientes participantes. En un segundo ensayo aleatorizado realizado en 60 pacientes que estaban en tratamiento con bosentán, se ha demostrado un aumento de la capacidad de ejercicio en los individuos asignados aleatoriamente al grupo de adición de iloprost inhalado, en comparación con placebo. En general, el iloprost inhalado se toleró bien. La administración intravenosa continua de iloprost parece ser igual de eficaz que la de epoprostenol, según los resultados de una serie pequeña de pacientes con HAP y HPTEC⁵⁶.

Antagonistas de receptores de endotelina

La activación del sistema de la endotelina (ET) 1 se ha demostrado tanto en el plasma como en los tejidos pulmonares de los pacientes con HAP⁵⁷. Aunque no está claro si los aumentos de las concentraciones plasmáticas de ET-1 son la causa o la consecuencia de la HP⁵⁸, los estudios realizados sobre la expresión del sistema de la ET en los tejidos respaldan un papel prominente de la ET-1 en la patogenia de la HAP⁵⁹.

El bosentán es un antagonista dual de los receptores ETA y ETB, activo por vía oral, y es la primera molécula de esta clase de fármacos que se sintetizó. Se ha evaluado en la HAP en cinco ensayos controlados y aleatorizados que han mostrado una mejora en cuanto a la capacidad de ejercicio, la clase funcional, la hemodinámica, las variables ecocardiográficas y por Doppler y el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico⁶⁰⁻⁶⁴. En dos ensayos controlados y aleatorizados se ha incluido exclusivamente a pacientes con clase funcional II de la OMS/New York Heart Association (NYHA)⁶³ o a pacientes con síndrome de Eisenmenger⁶⁴. Los estudios observacionales a largo plazo han puesto de manifiesto la persistencia del efecto del bosentán⁹. Se produjeron aumentos de las aminotransferasas hepáticas en un 10% de los pacientes, pero se observó que dependen de la dosis y son reversibles tras la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Por esta razón, deben realizarse pruebas de

la función hepática al menos una vez al mes a los pacientes tratados con bosentán.

El sitaxentán, un antagonista de los receptores ETA activo por vía oral, se ha evaluado en dos ensayos controlados y aleatorizados llevados a cabo en pacientes con una HAP en clase funcional II/III de la OMS/NYHA^{65,66}. La etiología era una HAPI o una HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo o a cardiopatías congénitas. Estos estudios demostraron una mejora de la capacidad de ejercicio y de la hemodinámica. En un estudio observacional abierto de 1 año de duración, se ha demostrado la persistencia de los efectos del sitaxentán⁶⁷. La incidencia de anomalías en las pruebas de la función hepática, que se revirtieron en todos los casos, fue de un 3-5% con la dosis aprobada de 100 mg (se requiere una comprobación mensual). La interacción con warfarina requiere una reducción de la dosis del anticoagulante en alrededor de un 80% para evitar un aumento de la razón normalizada internacional.

El ambrisentán es un ARE de la clase del ácido propanoico, no sulfamídico, con un efecto selectivo en el receptor ETA. Su empleo se ha evaluado en un estudio piloto⁶⁸ y en dos ensayos controlados y aleatorizados amplios, en los que se ha demostrado su eficacia en cuanto a los síntomas, la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y el tiempo hasta el empeoramiento clínico⁶⁹. El estudio abierto de continuación ha mostrado una persistencia de los efectos del ambrisentán de al menos 1 año⁶⁹. El ambrisentán ha sido aprobado también para el tratamiento de los pacientes en clase funcional II de la OMS/NYHA. La dosis actualmente aprobada es de 5 mg una vez al día y puede aumentarse a 10 mg una vez al día en caso de que el fármaco se tolere bien con la dosis inicial. La incidencia de anomalías en las pruebas de la función hepática oscila entre el 0,8 y el 3%. Sin embargo, también en los pacientes tratados con ambrisentán se necesitan pruebas de la función hepática al menos una vez al mes. Hay que tener precaución en la administración conjunta de ambrisentán con ketoconazol o ciclosporina.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

El sildenafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 potente y selectivo, activo por vía oral, que ejerce su efecto farmacológico a través de un aumento de la concentración intracelular de guanosina monofosfato cíclico (GMPc). Diversos estudios no controlados han descrito efectos favorables del sildenafil en la HAPI, la HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo o a cardiopatías congénitas y en la HPTEC⁷⁰⁻⁷². En un ensayo controlado y aleatorizado fundamental, realizado con fines de registro en un total de 278 pacientes con HAP tra-

tados con sildenafil 20, 40 u 80 mg tres veces al día, se han confirmado los resultados favorables sobre la capacidad de ejercicio, los síntomas y la hemodinámica⁷³. Aunque la dosis aprobada es de 20 mg tres veces al día, la persistencia del efecto durante 1 año se ha demostrado solo con la dosis de 80 mg tres veces al día. En la práctica clínica, con frecuencia es necesario ajustar la dosis aumentando a más de 20 mg tres veces al día (generalmente 40 a 80 mg tres veces al día). La mayor parte de los efectos secundarios del sildenafil fueron leves o moderados y se debieron principalmente a la vasodilatación.

El tadalafilo es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) que se administra una vez al día y está autorizado actualmente para el tratamiento de la disfunción eréctil. En un ensayo controlado y aleatorizado fundamental, con fines de registro, llevado a cabo en 406 pacientes con HAP tratados con tadalafilo 5, 10, 20 o 40 mg una vez al día, se han observado resultados favorables en cuanto a la capacidad de ejercicio, los síntomas, la hemodinámica y el tiempo hasta el empeoramiento clínico para la dosis más alta⁷⁴. El perfil de efectos secundarios fue similar al de sildenafil.

Tratamiento combinado

El tratamiento combinado es el empleo simultáneo de más de una clase de fármacos dirigidos a la HAP, por ejemplo, ARE, inhibidores de la PDE-5, prostanoides y nuevas sustancias. Aunque no se ha explorado todavía de forma amplia la seguridad y la eficacia a largo plazo, numerosas series de casos indican que diversas combinaciones de fármacos son seguras y eficaces. Diferentes estudios controlados y aleatorizados han puesto de manifiesto la eficacia de la combinación de bosentán y epoprostenol⁶², la adición de iloprost inhalado en pacientes que reciben un tratamiento de base con bosentán⁷⁵, adición de bosentán en pacientes que reciben tratamiento de base con sildenafil⁶³, adición de sildenafil en pacientes que reciben tratamiento de base con epoprostenol⁷⁶, adición de treprostínil inhalado en pacientes que reciben tratamiento de base con bosentán o sildenafil y adición de tadalafilo en pacientes que reciben tratamiento de base con bosentán⁷⁴. Están en marcha también varios ensayos clínicos con nuevos compuestos. Queda pendiente resolver muchas cuestiones respecto al tratamiento combinado, como la elección de las combinaciones de fármacos adecuadas y el momento óptimo para emplearlas. Son candidatos a un tratamiento combinado los pacientes cuyo estado se define como estable pero insatisfactorio o como inestable y en deterioro¹. Para las cuestiones complejas relativas al tratamiento

combinado, se recomienda remitir a los pacientes candidatos a centros especializados.

Técnicas de intervención

Septostomía auricular con balón

El papel de la septostomía auricular con balón en el tratamiento de los pacientes con HAP es incierto, puesto que su eficacia se ha descrito solo en series pequeñas y presentaciones de casos⁷⁷. Además de la mejoría sintomática y hemodinámica, se ha demostrado también un aumento de la supervivencia en comparación con los grupos de control históricos. En la mayoría de los casos, esta intervención se ha practicado a pacientes en estado grave, como puente paliativo a la espera de un trasplante de pulmón, lo que explicaría la elevada tasa de mortalidad de la intervención, de un 5-15%. En centros especializados, esta intervención se realiza actualmente en casos de fracaso terapéutico de los tratamientos médicos disponibles.

Trasplante de pulmón

El trasplante de pulmón o de corazón y pulmón en la HAP se ha evaluado únicamente en series prospectivas no controladas, puesto que los ensayos controlados y aleatorizados formales no se consideran éticos en ausencia de opciones de tratamiento alternativas⁷⁷. Las supervivencias a 3 y a 5 años tras el trasplante de pulmón y de corazón y pulmón son de aproximadamente un 55 y un 45% respectivamente⁷⁸. Se han realizado trasplantes de uno o de ambos pulmones para la HAPI y se han combinado con una reparación de los defectos cardiacos en el síndrome de Eisenmenger. Las tasas de supervivencia de los pacientes trasplantados han sido similares tras el trasplante de pulmón unilateral o bilateral y tras el trasplante de corazón y pulmón para la HAP. Sin embargo, muchos centros de trasplante prefieren realizar actualmente un trasplante de pulmón bilateral. El trasplante de pulmón o de corazón y pulmón está indicado en pacientes con HAP sintomático y clase avanzada, III o IV de la OMS/NYHA, resistentes a los tratamientos médicos existentes. Lo impredecible del periodo de permanencia en lista de espera y la escasez de donantes complican la toma de decisiones respecto al momento adecuado para incluir a los pacientes en la lista para el trasplante.

Respuesta clínica al tratamiento

El algoritmo de tratamiento incluye el concepto de suficiencia de la respuesta al tratamiento inicial. Se considera una respuesta clínica suficiente la ob-

tención de un estado clínico estable y satisfactorio, que incluye la ausencia de signos clínicos de insuficiencia del VD⁵¹, clase funcional de la OMS I o II estable, sin síncope, una distancia recorrida en 6 min > 500 m^{51,79} según las características del paciente individual, un valor máximo de VO₂ > 15 ml/min/kg^{80,81}, unas concentraciones plasmáticas normales o casi normales de BNP/NT-proBNP^{82,83}, la ausencia de derrame pericárdico⁸⁴, un desplazamiento sistólico del plano anular tricuspídeo > 2 cm⁸⁵, una presión auricular derecha < 8 mmHg y un índice cardiaco > 2,5 l/min/m²^{4,50,51,79,86}.

Se considera una respuesta clínica insuficiente al tratamiento en los pacientes que inicialmente se encuentran en clase funcional II o III de la OMS la obtención de un estado clínico definido como estable y no satisfactorio: esto significa que un paciente, aun estando estable, no ha alcanzado el estado que el propio paciente y el médico encargado de su tratamiento consideran deseable. No se cumplen algunos de los límites descritos antes para la situación estable y satisfactoria.

Es también una respuesta clínica insuficiente la obtención de un estado clínico definido como inestable y en deterioro: se caracteriza por la progresión de signos y síntomas de insuficiencia del VD, un empeoramiento de la clase funcional de la OMS —es decir, el paso de la clase II a la III o de la III a la IV—, una distancia recorrida en 6 min < 300 m^{51,79}, un valor máximo de VO₂ < 12 ml/min/kg⁸⁰, unas concentraciones plasmáticas de BNP/NT-proBNP crecientes^{82,83}, signos de derrame pericárdico⁸⁴, un desplazamiento sistólico del plano anular tricuspídeo < 1,5 cm⁸⁵, una presión auricular derecha > 15 mmHg y creciente y un índice cardiaco < 2 l/min/m² y en descenso^{4,50,51,79,86}. Los signos clínicos de alarma son el aumento del edema o la necesidad de aumentar el tratamiento diurético, la aparición o el aumento de la frecuencia/gravedad de la angina, que puede ser un signo de deterioro de la función del VD, y la aparición o el aumento de la frecuencia de síncope, a menudo un signo de muy mal pronóstico que requiere una atención inmediata, puesto que anuncia una insuficiencia cardiaca con bajo gasto. Pueden observarse en esta situación arritmias supraventriculares que contribuyen al deterioro clínico.

Se considera una respuesta clínica insuficiente en pacientes que inicialmente se encontraban en clase funcional IV de la OMS la ausencia de una mejoría rápida para pasar a una clase funcional III o menor de la OMS.

Algoritmo de tratamiento

En la figura 1 se presenta el algoritmo de tratamiento para los pacientes con HAP. El algoritmo

no es apropiado para pacientes de otros grupos clínicos y en particular para los pacientes con HP asociada a cardiopatías izquierdas o enfermedades pulmonares parenquimatosas.

Las medidas generales y el inicio de un tratamiento de sostén deben instaurarse tras el diagnóstico de HAP.

Dada la complejidad de la evaluación adicional y las opciones de tratamiento disponibles, se recomienda claramente remitir a los pacientes con HAP a un centro especializado.

Deben realizarse pruebas de reactividad vascular aguda y debe aplicarse un tratamiento con AC a dosis altas cuando sea apropiado.

Los pacientes sin respuesta en las pruebas de reactividad vascular aguda y en clase funcional II de la OMS/NYHA deben recibir tratamiento con un ARE o un inhibidor de la PDE-5.

Los pacientes sin respuesta en las pruebas de reactividad vascular y los pacientes con respuesta que se mantienen en clase funcional III de la OMS (o progresan hasta ella) deben considerarse candidatos al tratamiento con un ARE o un inhibidor de la PDE-5 o un prostanóide. Dado que no existen comparaciones directas entre los distintos compuestos, no se puede proponer tratamientos de primera línea basados en la evidencia. En este caso, la elección del fármaco depende de diversos factores, como su aprobación formal, la vía de administración, el perfil de efectos secundarios, las preferencias del paciente y la experiencia del médico. Algunos autores continúan utilizando como tratamiento de primera línea el epoprostenol intravenoso en los pacientes en clase funcional III de la OMS, por su demostrado efecto beneficioso en la supervivencia.

Puede considerarse el empleo de epoprostenol intravenoso continuo como tratamiento de primera línea para los pacientes con HAP en clase funcional IV de la OMS, ya que se ha demostrado un beneficio en la supervivencia en este subgrupo. También se ha autorizado en Estados Unidos el empleo intravenoso o subcutáneo del treprostinil para el tratamiento de los pacientes en clase funcional IV de la OMS. Aunque no se han realizado ensayos controlados y aleatorizados con la administración intravenosa de iloprost, este análogo de PGI₂ ha sido aprobado para su uso en Nueva Zelanda. Aunque tanto los ARE como los inhibidores de la PDE-5 se consideran fármacos de segunda línea para los pacientes en estado grave, en clase funcional IV de la OMS puede considerarse también el empleo inicial de un tratamiento combinado.

En caso de respuesta clínica insuficiente, cabe considerar el uso de un tratamiento combinado secuencial. El tratamiento combinado puede incluir un prostanóide más un ARE o un ARE más un in-

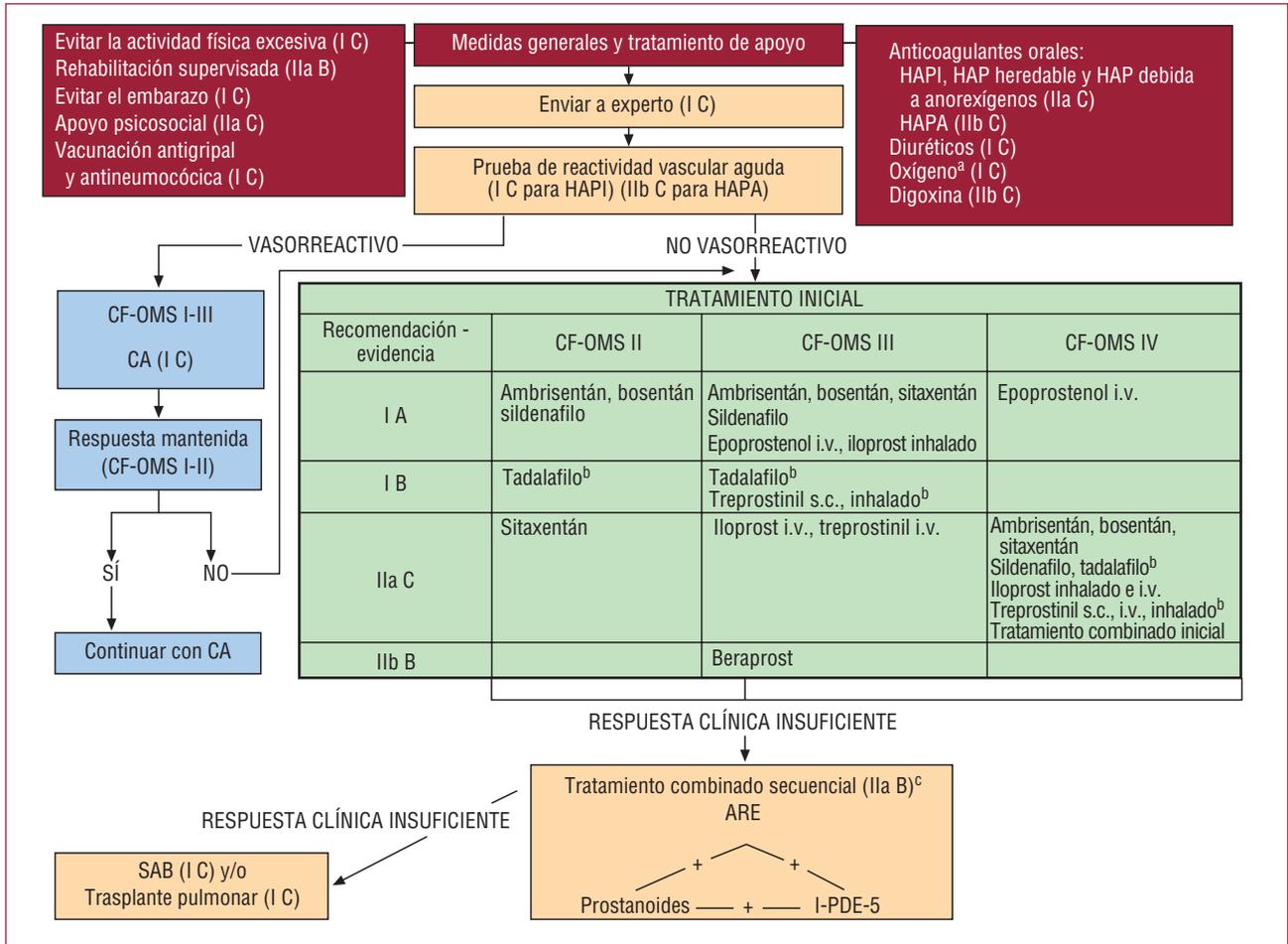


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para pacientes con hipertensión arterial pulmonar. AC: antagonistas del calcio; ARE: antagonistas de los receptores de endotelina; CF: clase funcional; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; IPDE-5: inhibidores de la fosfodiesterasa 5; OMS/NYHA: Organización Mundial de la Salud/New York Heart Association; SAB: septostomía auricular con balón.

^aPara mantener el O₂ en el 92%.

^bEn revisión por las autoridades reguladoras.

^cIIa C para clase funcional II de la OMS.

hibidor de la PDE-5, o un prostanoides más un inhibidor de la PDE-5. No se han definido aún protocolos adecuados respecto al momento de empleo y la posología para limitar los posibles efectos secundarios del tratamiento combinado.

La septostomía auricular con balón o el trasplante de pulmón están indicados para la HAP con una respuesta clínica insuficiente a pesar del tratamiento médico óptimo y allí donde no se dispone de tratamientos médicos. Estas intervenciones sólo deben llevarse a cabo en centros con experiencia.

HIPERTENSIÓN PULMONAR DEBIDA A CARDIOPATÍA IZQUIERDA

La HP comporta un mal pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica⁸⁷. Los mecanismos del aumento de la PAP son múltiples e incluyen la transmisión retrógrada pasiva de la

elevación de la presión (HP pasiva poscapilar) (tabla 1). En estos casos, el gradiente de presión transpulmonar (GPT = PAP media – PPE media) y la RVP están dentro de los límites normales. En otras circunstancias, la elevación de la PAP es superior a la de la PPE (aumento del GPT) y se observa también un aumento de la RVP (HP poscapilar reactiva o «desproporcionada») (tabla 1). La elevación de la RVP se debe a un aumento del tono vasomotor de las arterias pulmonares y/o a un remodelado obstructivo estructural fijo de los vasos de resistencia arteriales pulmonares⁸⁸: el primero de estos componentes de la HP reactiva es reversible en la prueba farmacológica aguda, mientras que el segundo, caracterizado por la hipertrofia de la media y la proliferación de la íntima de la arteriola pulmonar, no responde a la exposición aguda⁸. No se conoce bien qué factores causan una HP reactiva (desproporcionada) ni por qué en algunos pacientes

aparecen los componentes de vasoconstricción reversible aguda, de obstrucción fija o ambos. Los mecanismos fisiopatológicos pueden incluir reflejos vasoconstrictores originados en los receptores de distensión situados en la aurícula izquierda y las venas pulmonares, y la disfunción endotelial de las arterias pulmonares que puede favorecer la vasoconstricción y proliferación de las células de la pared vascular. La prevalencia de la HP en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica aumenta con la progresión del deterioro de la clase funcional. Hasta un 60% de los pacientes con disfunción diastólica ventricular izquierda grave y hasta un 70% de los pacientes con disfunción diastólica ventricular izquierda aislada pueden presentar una HP⁸⁹. En las valvulopatías cardíacas izquierdas, la prevalencia de la HP aumenta con la gravedad del defecto y de los síntomas. La HP puede observarse en prácticamente la totalidad de los pacientes con valvulopatía mitral sintomática grave y en hasta un 65% de los pacientes con estenosis aórtica sintomática^{6,8,90}. En la actualidad, no hay un tratamiento específico para la HP debida a cardiopatías izquierdas. Diversos fármacos (como diuréticos, nitratos, hidralazina, IECA, bloqueadores beta, nesiritida y fármacos inotrópicos) o intervenciones (implantación de dispositivos de ayuda ventricular izquierda, cirugía valvular, terapia de resincronización y trasplante cardíaco) pueden reducir la PAP de manera más o menos rápida mediante una disminución de las presiones de llenado del lado izquierdo⁸. En consecuencia, el tratamiento de la HP por cardiopatía izquierda debe ir destinado a aplicar un tratamiento óptimo de la enfermedad subyacente. Ninguno de los fármacos utilizados para la insuficiencia cardíaca está contraindicado a causa de la HP⁹¹.

Pocos estudios han examinado el papel de los fármacos actualmente recomendados en la HAP. Se ha demostrado que el uso de óxido nítrico inhalado reduce la PAP, pero también aumenta la PPE, con lo que se incrementa la probabilidad de edema pulmonar⁹². Los ensayos controlados y aleatorizados llevados a cabo para evaluar los efectos del uso crónico de epoprostenol⁹³ y bosentán^{94,95} en la insuficiencia cardíaca avanzada se han interrumpido prematuramente a causa de un aumento de la tasa de episodios en el grupo tratado con el fármaco en estudio en comparación con el tratamiento convencional. Recientemente, un estudio pequeño ha indicado que el sildenafil puede mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en los pacientes con HP debida a cardiopatía izquierda⁹⁶. La historia del tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca está llena de ejemplos de fármacos con efectos positivos en variables de valoración sustitutivas, pero que finalmente han resultado nocivos, como los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 3. Así pues, no se

recomienda el empleo de fármacos específicos para la HAP mientras no se disponga de datos sólidos basados en estudios a largo plazo, en especial en la HP desproporcionada asociada a una cardiopatía izquierda.

HIPERTENSIÓN PULMONAR DEBIDA A ENFERMEDAD PULMONAR

La HP es un factor de mal pronóstico en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en las enfermedades pulmonares intersticiales. Los mecanismos patobiológicos y fisiopatológicos que intervienen en este contexto son múltiples e incluyen la vasoconstricción hipóxica, el estrés mecánico de los pulmones con hiperinsuflación, la pérdida de capilares, la inflamación y los efectos tóxicos del humo del tabaco. También hay datos que respaldan la existencia de un desequilibrio entre vasoconstrictores y vasodilatadores derivados del endotelio. Según lo indicado por las series publicadas, la incidencia de una HP significativa en los pacientes con EPOC con al menos una hospitalización previa por exacerbación de la insuficiencia respiratoria es de un 20%. En la EPOC avanzada, la HP tiene una alta prevalencia (> 50%)^{97,98}, aunque en general es de una gravedad tan solo leve. En la neumopatía intersticial, la prevalencia de la HP es de entre el 32 y el 39%⁹⁹. La combinación de fibrosis pulmonar con enfisema se asocia a una mayor prevalencia de HP¹⁰⁰. En la actualidad no hay ningún tratamiento específico para la HP asociada a la EPOC o a las enfermedades pulmonares intersticiales. Se ha demostrado que la administración de O₂ a largo plazo reduce parcialmente la progresión de la HP en la EPOC. De todos modos, con este tratamiento, la PAP rara vez recupera valores normales y las anomalías estructurales de los vasos pulmonares se mantienen inalterados³⁵. En las enfermedades pulmonares intersticiales, el papel del tratamiento a largo plazo con O₂ respecto a la progresión de la HP es menos claro. No se recomienda el tratamiento con vasodilatadores convencionales, ya que estos fármacos pueden deteriorar el intercambio de gases a causa de la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica^{101,102} y su falta de eficacia tras un uso a largo plazo^{103,104}. La experiencia publicada con el tratamiento farmacológico específico para la HAP es escasa y consiste en la evaluación de los efectos agudos^{105,106} y en estudios no controlados de series pequeñas¹⁰⁷⁻¹¹¹.

El tratamiento de elección para pacientes con EPOC o enfermedades pulmonares intersticiales y una HP asociada que presentan hipoxemia es la oxigenoterapia a largo plazo. Los pacientes con una HP desproporcionada debida a enfermedades pulmonares (caracterizada por una disnea no su-

ficientemente explicada por alteraciones mecánicas pulmonares y con una PAP media ≥ 40 -45 mmHg) deben ser remitidos a centros especializados y deben incorporarse a ensayos clínicos de tratamientos farmacológicos específicos para la HAP. Se desaconseja en la actualidad el uso de un tratamiento dirigido a la HAP en pacientes con EPOC o enfermedades pulmonares intersticiales y una PAP media < 40 mmHg, puesto que no hay datos sistemáticos relativos a su seguridad o eficacia.

HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

La falta de resolución de masas embólicas agudas que posteriormente sufren una fibrosis causante de obstrucción mecánica de arterias pulmonares es el proceso patobiológico más importante en la HPTEC. Las lesiones obstructivas observadas en las arterias pulmonares distales de las áreas no obstruidas (prácticamente idénticas a las observadas en la HAP) pueden estar relacionadas con diversos factores, como las fuerzas tangenciales de desgarramiento, la presión, la inflamación y la liberación de citoquinas y mediadores vasculotróficos. Aunque los artículos más recientes señalan que la prevalencia de la HPTEC es de hasta un 3,8% en los pacientes que sobreviven a una embolia pulmonar aguda¹¹², la mayoría de los expertos creen que la incidencia real de la HPTEC tras la embolia pulmonar aguda es de un 0,5-2%. La HPTEC puede observarse en pacientes sin ningún episodio clínico previo de embolia pulmonar aguda o trombosis venosa profunda (hasta un 50% en diferentes series)¹¹³.

Los pacientes con HPTEC deben recibir anticoagulación durante toda la vida, generalmente con antagonistas de la vitamina K a dosis ajustadas para obtener una razón normalizada internacional de entre 2 y 3. A pesar de la anticoagulación, los pacientes con HPTEC que no reciben otros tratamientos adicionales tienen un mal pronóstico.

La decisión sobre cómo tratar a los pacientes con HPTEC debe tomarse en un centro especializado y mediante un debate interdisciplinario de internistas, radiólogos y cirujanos expertos. La endarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección en los pacientes con HPTEC, puesto que es una opción terapéutica potencialmente curativa. Como regla general, no se debe considerar inoperable a un paciente hasta que el caso no haya sido evaluado por un cirujano con experiencia.

El tratamiento intensivo médico general de los pacientes con HPTEC en clase funcional avanzada, III o IV de la OMS, no difiere sustancialmente del de un paciente con HAP. En este contexto, debe planificarse una endarterectomía pulmonar urgente

en cuanto se restablezcan unas condiciones hemodinámicas razonables.

El tratamiento farmacológico específico para la HAP puede desempeñar un papel en algunos pacientes con HPTEC, principalmente en las tres situaciones siguientes: *a)* si no se considera candidato a cirugía a los pacientes; *b)* si el tratamiento preoperatorio se considera apropiado para mejorar la hemodinámica, y *c)* si los pacientes presentan una HP residual/recurrente tras una intervención quirúrgica de endarterectomía pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

- Galiè N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberà JA, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.
- Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S43-54.
- Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975 Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115:343-9.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects A systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34:888-94.
- Badesch BD, Champion HC, Gómez-Sánchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S55-6.
- Naeije R, Melot C, Niset G, Delcroix M, Wagner PD. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol*. 1993;74:1666-71.
- Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med*. 2007;28:233-41.
- Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S1-103.
- Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: The Armadale echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med*. 2007;175:A713.
- Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, Larrabee P, Skerl L, Klein JW, et al. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest*. 1992;89:803-15.
- Keogh A, Benza RL, Corris P, Darteville P, Frost A, Kim NH, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S67-77.
- Abraham WT, Reynolds MV, Gottschall B, Badesch DB, Wynne KM, Groves BM, et al. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology*. 1995;10 Suppl 1:9-15.
- Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394-403.

15. Loewe B, Graefe K, Ufer C, Kroenke K, Grünig E, Herzog W, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med.* 2004;66:831-6.
16. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoepfer MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006;114:1482-9.
17. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J.* 2009;30:256-65.
18. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor AJ, Gibbs S, Crowhurst J, Panay, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2006;32:75-81.
19. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, et al. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacilin therapy. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1206-10.
20. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jaïs X, Humbert M, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology.* 2005;102:1133-7.
21. Mohr LCM. Hypoxia during air travel in adults with pulmonary disease. *Am J Med Sci.* 2008;335:71-9.
22. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107:216-23.
23. Galiè N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs.* 2008;68:1049-66.
24. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335:609-16.
25. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation.* 1984;70:580-7.
26. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation.* 1995;91:741-5.
27. Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:733-40.
28. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327:76-81.
29. Frank H, Mlczoch J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest.* 1997;112:714-21.
30. Rich S, editor. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium-Primary Pulmonary Hypertension 1998. World Health Organization [citado 30 Mar 2010]. Disponible en: <http://web.archive.org/web/20020408173726/http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>
31. Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med.* 2001;111:577.
32. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennett SJ, Perkins SM, et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med.* 2001;111:513-20.
33. Hales CA. The site and mechanisms of oxygen sensing for the pulmonary vessels. *Circulation.* 1985;88:S235-40.
34. West JB. Ventilation/perfusion relationships. *Am Rev Respir Dis.* 1977;116:919-43.
35. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:493-8.
36. Leier CV. Acute inotropic support. En: Leier CV, editor. *Cardiotonic drugs.* New York: Marcel Dekker; 1986. p. 49-84.
37. Shettigar UR, Hultgren HN, Specter M, Martin R, Davies DH. Primary pulmonary hypertension favorable effect of isoproterenol. *N Engl J Med.* 1976;295:1414-5.
38. Pietro DA, LaBresh KA, Shulman RM, Folland ED, Parisi AF, Sasahara AA. Sustained improvement in primary pulmonary hypertension during six years of treatment with sublingual isoproterenol. *N Engl J Med.* 1984;310:1032-4.
39. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest.* 1998;114:787-92.
40. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation.* 1999;99:1197-208.
41. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ios V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005;111:3105-11.
42. Galiè N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1995;75:A55-62.
43. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1998;338:273-7.
44. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1088-93.
45. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol.* 1995;48:890-6.
46. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med.* 2003;2:123-37.
47. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1990;112:485-91.
48. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:296-302.
49. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:425-34.
50. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002;106:1477-82.
51. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:780-8.
52. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil,

- a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800-4.
53. Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J.* 2006;28:1195-203.
 54. Lang I, Gómez-Sánchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;129:1636-43.
 55. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322-9.
 56. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart.* 1998;80:151-5.
 57. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1993;328:1732-9.
 58. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med.* 1991;114:464-9.
 59. Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res.* 2004;61:227-37.
 60. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;358:1119-23.
 61. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903.
 62. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J.* 2004;24:353-9.
 63. Galiè N, Rubin LJ, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:2093-100.
 64. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006;114:48-54.
 65. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:441-7.
 66. 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.
 67. Benza RL, Barst RJ, Galiè N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a one year, prospective, open label, observation of outcome and survival. *Chest.* 2008;134:775-82.
 68. Galiè N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:529-35.
 69. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008;117:3010-9.
 70. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, Durst LA, McGoon MD. Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1207-13.
 71. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2003;108:2066-9.
 72. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1139-41.
 73. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med.* 2005;353:2148-57.
 74. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009;119:2894-903.
 75. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1257-63.
 76. Simonneau G, Rubin L, Galiè N, Barst RJ, Fleming T, Frost A, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med.* 2008;149:521-30.
 77. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP, Vachiery JL, Dartevelle P, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43 Suppl 1:S73-80.
 78. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Mohacs PJ, Edwards LB, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Official Report 2002. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:950-70.
 79. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax.* 2005;60:1025-30.
 80. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation.* 2002;106:319-24.
 81. Sun XG, Hansen JE, Oudiz R, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;104:429-35.
 82. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;102:865-70.
 83. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szweczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;129:1313-21.
 84. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1214-9.
 85. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1034-41.
 86. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005;25:244-9.

87. Grigioni F, Potena L, Galiè N, Fallani F, Bigliardi M, Cocco F, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:1241-6.
88. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:1011-6.
89. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:183-8.
90. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:230-68.
91. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29:2388-442.
92. Loh E, Stamler JS, Hare JM, Loscalzo J, Colucci WS. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1994;90:2780-5.
93. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghiadu M, Uretsky BF, McNulty SE, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1997;134:44-54.
94. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail.* 2005;11:12-20.
95. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol.* 2002;85:195-7.
96. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007;116:1555-62.
97. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest.* 2005;127:1531-6.
98. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:189-94.
99. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006;129:746-52.
100. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005;26:586-93.
101. Agustí AG, Barberà JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodríguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1990;97:268-75.
102. Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodríguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 1996;347:436-40.
103. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2005;6:88-95.
104. Saadjan AY, Philip-Joet FF, Vestri R, Arnaud AG. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by Nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J.* 1988;1:716-20.
105. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:895-900.
106. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:600-7.
107. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD —an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19:386-90.
108. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131:897-9.
109. Gunther A, Enke B, Markart P, Hammerl P, Morr H, Behr J, et al. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J.* 2007;29:713-9.
110. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol.* 2006;44:372-6.
111. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J.* 2008;31:759-64.
112. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350:2257-64.
113. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006;113:2011-20.