

# Estrategia terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Sergio V. Perrone\*

## Introducción

La estrategia y la táctica (Tabla 1) utilizadas para lograr una terapéutica eficaz en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tienen un objetivo claro: mejorar los síntomas, la tolerancia al ejercicio, el pronóstico, la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes portadores de presión pulmonar elevada (Tabla 2).

Hasta mediados de los años '80, contábamos con escasas medidas terapéuticas para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Incluso muy pocos médicos seguían y trataban este tipo de patologías, dado los escasos recursos diagnósticos y terapéuticos existentes que obligaban a catalogar a la mayoría de los pacientes portadores de HAP dentro de la categoría de idiopáticas o de etiología no aclarada y portadores de un muy mal pronóstico a corto plazo.

Para aquellas épocas, nos veíamos obligados a utilizar algunas tácticas y estrategias terapéuticas no convencionales con la finalidad de prolongar la sobrevida o

mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. Afortunadamente, en la actualidad disponemos de un número mayor de opciones terapéuticas y se avizora un futuro aun más promisorio.

En este trabajo, nos referiremos al tratamiento médico para el manejo de la HAP, el cual cuenta, en la actualidad, con drogas específicas, drogas no específicas y algunas recomendaciones de índole general que hacen al logro de nuestros objetivos terapéuticos fundamentales (Tabla 2).

## Drogas no específicas

### Digitálicos

Entre las drogas no específicas, encontramos a la digital, usada desde hace muchos años, sobre todo en aquellos pacientes con signos y síntomas de falla ventricular derecha. La disminución de la función sistólica ventricular derecha es uno de los puntos fundamentales en la progresión de los signos y síntomas de la HAP. La digital, a pesar de poseer un efecto inotrópico positivo débil, parece poseer cierta utilidad en los portadores de HAP con deterioro de la función ventricular derecha<sup>1</sup>. Si bien no hay estudios que avalen su utilización, suele ser administrada en pacientes con HAP que presentan fibrilación o aleteo auricular con la intención de reducir la frecuencia cardíaca.

**Tabla 1. Táctica y estrategia**

#### Táctica

Arte que enseña a poner en orden las cosas.  
Método o sistema para ejecutar o conseguir algo.  
Habilidad o tacto para aplicar este sistema.  
Arte de disponer, mover y emplear la fuerza bélica para el combate.

#### Estrategia

Arte de dirigir las operaciones militares.  
Arte, traza para dirigir un asunto.  
Mat. En un proceso regulable, conjunto de las reglas que aseguran una decisión óptima en cada momento.

Diccionario de la Real Academia Española 23ª Edición

**Tabla 2. Objetivos del tratamiento**

- Mejorar los síntomas
- Mejorar la tolerancia al ejercicio
- Mejorar el pronóstico a largo plazo
- Mejorar la calidad de vida
- Mejorar la sobrevida

\* Insuficiencia Cardíaca, Hipertensión Pulmonar y Trasplante Cardíaco. Instituto FLENI. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina. Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento (IADT). Ciudad de Buenos Aires. Rep. Argentina. Trasplante Pulmonar y Cardiopulmonar Sanatorio de la Trinidad Mitre. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina. Insuficiencia Cardíaca, Hipertensión Pulmonar y Trasplante Intratorácico. Hospital Italiano de Mendoza. Mendoza. República Argentina.

**Correspondencia:** Dr. Sergio V. Perrone  
Montañeses 2325. CP: 1428. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.  
E-mail: svperrone@intermedia.com.ar  
Tel.: (54-11) 5777-3200 - Fax: (54-11) 5777-3209

Recibido: 10/12/2008

Aceptado: 10/03/2009

## Diuréticos

### *Diuréticos de asa*

Los diuréticos de asa son utilizados en aquellos pacientes en los que predominan los signos y síntomas de congestión. Los mismos deben ser utilizados con cuidado, ya que su sobreutilización o abuso provoca una sobreactivación del sistema neurohumoral que resulta perjudicial, pudiendo incrementar la morbimortalidad de este tipo de pacientes y deteriorar la función renal<sup>2</sup>. Su utilización se encuentra restringida a la reducción de los signos y síntomas de congestión (evitando la brusca reducción de la precarga con la consecuente caída del volumen minuto cardíaco y el deterioro de la función renal).

### *Antialdosterónicos*

Los agentes antialdosterónicos parecen tener una mayor utilidad en el tratamiento de pacientes con HAP y signos de congestión secundaria a falla cardíaca derecha. Sus efectos diuréticos y moduladores del sistema neurohumoral pueden acompañarse de mejorías en el remodelamiento ventricular y del lecho vascular pulmonar<sup>3</sup> y, probablemente, deban ser utilizados desde las etapas tempranas del diagnóstico de la hipertensión pulmonar.

Como comentara anteriormente, la utilización de diuréticos debe realizarse con sumo cuidado, la brusca caída de la precarga ventricular puede acompañarse de caída del volumen minuto cardíaco y deterioro de la función renal con incremento de los riesgos para nuestro paciente. Muchas veces, en etapas avanzadas de la patología, debe permitirse cierto grado de congestión, llevando un adecuado control de que la misma no conlleve un deterioro progresivo de la función hepática.

## Oxigenoterapia continua domiciliaria

Estos pacientes presentan frecuentemente hipoxemia, y está generalmente admitido por los expertos que cuando su paciente presenta una hipoxemia ( $PO_2 \leq 60$  mm Hg) debería recibir una terapia crónica domiciliaria de oxígeno<sup>4,6</sup>. Esa terapia puede ser titulada con un *test* de caminata de 6 minutos, tratando de mantener una saturación arterial de oxígeno superior al 90%.

## Drogas específicas

Las drogas específicas actúan sobre los mecanismos fisiopatogénicos.

## Anticoagulación

Algunos autores colocan la anticoagulación dentro de la medicación no específica de la HAP. El hecho de ubicar a estas drogas en uno u otro grupo terapéutico (específica o no específica) radica fundamentalmente en la convicción de la intervención de los coágulos y/o trombos, emboliza-

dos o *in situ*, en la génesis y perpetuación de la HAP.

La medicación anticoagulante oral fundamenta su utilización en trabajos realizados a principio de los años 80 por Valentín Fuster y colaboradores<sup>7</sup>, en los cuales la indicación de anticoagulación oral en pacientes con HAP que mantenían un INR entre 1,5 y 2,5 presentaban una mejoría en la clase funcional y en la supervivencia. Si bien este estudio avalaba la utilización de la anticoagulación oral en pacientes portadores de HAP tromboembólica e idiopática, su utilización se ha hecho extensiva (aunque discutida) a la mayoría de los pacientes con HAP debido al elevado hallazgo de trombosis *in situ* en la HAP de otras causas<sup>8-12</sup>.

Un apartado especial merece la utilización de la anticoagulación oral en pacientes con hipertensión porto-pulmonar portadores de varices esofágicas, en el cual el riesgo de sangrado es elevado.

## Bloqueantes de los canales de calcio

Si bien los bloqueantes de los canales del calcio (BCC) son también ubicados por algunos autores dentro del grupo de terapéuticas no específicas, su efecto beneficioso en algunos casos hacen considerarlo dentro de las terapéuticas que, en determinados momentos de la evolución de la patología pudieran intervenir sobre algunos de los mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad.

Su administración en forma crónica y en dosis elevadas suele mejorar la calidad de vida y la supervivencia de un pequeño grupo de pacientes (< 10%) portadores de HAP que han presentado un *test* de vasorreactividad positivo<sup>13,14</sup>.

Los BCC más utilizados son la nifedipina y el diltiazem en dosis que suelen alcanzar 260 mg y 720 mg, respectivamente. Su eficacia suele verse a los pocos meses de tratamiento, pero debe prestarse especial atención al efecto inotrópico negativo de estas drogas que pueden agravar o precipitar la falla ventricular derecha.

En aquellos pacientes que presentan baja frecuencia cardíaca, pueden observarse trastornos de la conducción con la utilización de diltiazem, en cuyo caso está indicada la utilización de una dihidropiridina (nifedipina).

## Reguladores del tono vascular

Los reguladores del tono vascular pueden diferenciarse entre: los que actúan sobre los receptores de la endotelina (ET)<sup>15,16</sup>, los que actúan sobre el óxido nítrico (ON)<sup>17,18</sup> y los que actúan sobre las prostaciclina (prostanoides)<sup>18</sup> (Tabla 3).

## Prostanoides (Tabla 4)

Los prostanoides son potentes vasodilatadores de corta duración, con efecto también antimitogénico e inhibidor de la agregación plaquetaria. Existen varios prostanoides en uso en la actualidad.

**Tabla 3. Reguladores del tono vascular**

<b>Endotelina-1 (ET-1)</b>	Potente vasoconstrictor Actividad proliferativa
<b>Oxido nítrico</b>	Potente vasodilatador Actividad anti-proliferativa
<b>Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>)</b>	Potente vasodilatador Actividad anti-proliferativa

### **Epoprostenol**

El epoprostenol es un prostanoides que se utiliza en infusión continua a través de un catéter central, con una bomba de infusión que permite su administración intravenosa. La experiencia clínica obtenida con esta medicación es interesante y amplia en pacientes con severo deterioro de la capacidad funcional<sup>19,20</sup>.

Existen algunos problemas relacionados con el catéter central (infecciones) y también, debido a la corta vida media del epoprostenol, si se demora el cambio de la bomba de infusión al recargarla, puede producirse un efecto rebote que puede agravar al paciente<sup>21</sup>. Por estos motivos, el paciente debe ser muy bien instruido en su utilización, y muchas veces, la misma queda restringida a los ámbitos hospitalarios en pacientes que se encuentran en lista de espera para trasplante. Actualmente, se encuentran en permanente desarrollo catéteres para una administración más segura<sup>22</sup>.

### **Iloprost**

Otro análogo prostanoides de vida media más prolongada (20 a 25 minutos) que puede administrarse por vía inhalatoria<sup>23</sup> o intravenosa (IV)<sup>24</sup>, es el iloprost. Comúnmente utilizado por vía inhalatoria (6 a 9 nebulizaciones por día), requiere de la utilización de nebulizadores especiales que permiten la administración de partículas entre 3 y 5 µm.

El iloprost puede utilizarse en asociación a otras medicaciones vasodilatadoras (inhibidores de la fosfodiesterasa 5) que veremos posteriormente, permitiendo una dismi-

nución relativamente confiable del número de nebulizaciones diarias que debe realizar el paciente.

El estudio AIRE<sup>25</sup> demostró que la administración inhalatoria de este prostanoides en pacientes portadores de HAP mejoraba el *test* de caminata de los 6 minutos en un tratamiento a 12 semanas.

### **Treprostinil**

El treprostinil es otro análogo prostanoides de vida media más prolongada (120 a 180 min.)<sup>26</sup> que permite una administración más segura. Se administra por vía subcutánea<sup>27</sup> (aunque puede ser administrada también por vía intravenosa<sup>22</sup> y se encuentra en estudio su administración por vía inhalatoria<sup>28</sup>).

La terapia con treprostinil ha demostrado mejorar la supervivencia de pacientes con HAP cuando se la compara con la terapia habitual<sup>29,30</sup>.

La efectividad de la terapia con treprostinil comparado con el epoprostenol IV es similar, observándose una supervivencia similar en ambos grupos terapéuticos<sup>19</sup>.

Su ventaja sobre el epoprostenol radica fundamentalmente en su mayor vida media, pues brinda mayor seguridad a su administración en el eventual caso de un retraso en el recambio de la bomba de infusión<sup>31</sup>. Entre los inconvenientes que suele presentar su administración, podemos mencionar el dolor en el sitio de inyección que muchas veces puede provocar la necesidad de un cambio en la forma de administración, aunque actualmente existen medidas que han permitido controlar este inconveniente en la mayoría de los casos.

### **Beraprost**

El beraprost es otro análogo prostanoides de administración oral<sup>32-35</sup>. Su absorción es rápida y presenta su concentración máxima entre unos 30 y 40 minutos con una vida media también de 30 a 40 minutos. Esta medicación se encuentra solamente aprobada en Japón y Corea. Su mayor inconveniente es la taquifilaxia y su menor potencia vasodilatadora. Además, aparentemente, no produciría remodelamiento vascular<sup>33</sup>. Trabajos como los realizados por Vizza y colaboradores y Barst y colaboradores

**Tabla 4. Prostanoides**

	<b>Administración</b>	<b>Dosis inicial</b>	<b>Mantenimiento</b>	<b>Efectos colaterales / cuidados</b>	<b>Otras formas de administración</b>
<b>Epoprostenol</b>	IV	2 ng/kg/min	20 a 40 ng/kg/min	Sepsis - cefalea - dolor mandibular - diarrea - exantema - eritema facial/efecto rebote - catéter	
<b>Iloprost</b>	Inh	15 a 45 µg/24 hs	15 a 45 µg/24 hs	Tos irritativa - cefalea - exantema - eritema facial	IV
<b>Treprostinil</b>	SC	2 ng/kg/min	80 ng/kg/min	Dolor en sitio de inyección - cefalea - dolor mandibular - diarrea - exantema - eritema facial/cambios de sitio de inyección	IV
<b>Beraprost</b>	VO	1 µg/kg/día	2 µg/kg/día	Cefalea - diarrea/tolerancia	

IV: vía intravenosa. SC: vía subcutánea. Inh: vía inhalatoria. VO: vía oral

**Tabla 5. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5**

	Administración	Dosis inicial	Mantenimiento	Efectos colaterales / cuidados
<b>Sildenafil</b>	V0	25 mg c/ 8 hs	75 mg c/ 8 hs	Cefalea - congestión nasal - reflujo gastroesofágico - rubicundez

V0: vía oral. c/: cada. hs: horas.

realizados con beraprost evidencian el efecto benéfico inicial y la desarrollada taquifilaxia con beraprost, observando a los 12 meses que su efecto es casi nulo sobre la cantidad de metros en el *test* de caminata de los 6 minutos<sup>36,37</sup>.

### Oxido nítrico

Otra opción terapéutica de actuar sobre los mecanismos fisiopatogénicos se basa en la utilización de donantes de óxido nítrico (ON) entre los que encontramos algunos bastante conocidos, fundamentalmente, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5i)<sup>38</sup> como el sildenafil (Tabla 5).

El **sildenafil** ha sido bastante útil, últimamente, en el tratamiento complementario de la hipertensión pulmonar<sup>39-43</sup>. Su asociación con iloprost (sildenafil aplicado a pacientes medicados con iloprost), demostraron un efecto favorable en la reducción de la presión pulmonar media, las resistencias vasculares pulmonares, prolongando el efecto vasodilatador obtenido con el iloprost. Si bien la administración de iloprost inhalado produjo una reducción más pronunciada de la PAPm (presión arterial pulmonar media) que el sildenafil, en este estudio; el agregado de sildenafil produjo un descenso aun mayor de la PAPm y las RVP (resistencia vascular pulmonar), siendo bastante más interesante la asociación de ambas drogas<sup>44</sup>. Su utilización en pacientes que reciben antirretrovirales debe realizarse con sumo cuidado por sus interacciones con los mismos requiriendo un ajuste de dosis<sup>45</sup>.

El **adalafilo** es otro inhibidor de la fosfodiesterasa-5, cuyos estudios en hipertensión pulmonar aun se encuentran en curso<sup>46,47</sup>.

En otro trabajo (PACES), investigadores dirigidos por Simonneau demostraron, en un grupo de 267 pacientes tratados previamente con epoprostenol (por un período no menor a 3 meses), que aquellos pacientes que recibieron sildenafil mejoraban la distancia caminada en el *test*

de caminata de los 6 minutos y presentaban una mayor reducción de las presiones pulmonares<sup>48</sup>.

Otra forma de incrementar los niveles de ON a nivel endotelial consiste en administrar precursores del mismo ON. Uno de ellos es la **L-arginina**<sup>49,50</sup>. El inconveniente radica en que son necesarias altas dosis de L-Arginina administradas por vía oral para tener un buen efecto sobre los niveles endoteliales de ON.

Otras drogas consideradas donantes de ON son las **estatinas**. Estas drogas aumentan los niveles endoteliales de ON al prevenir su degradación. Estudios realizados en ratas, revelan un efecto favorable en la reducción de la hipertensión pulmonar provocada por hipoxia<sup>51</sup> y abre una nueva posibilidad terapéutica para estas drogas que están actualmente siendo analizadas en estudios en humanos portadores de HAP.

En forma similar, los **estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (sGCS)**, nueva familia de drogas con efectos sobre el endotelio vascular, están siendo desarrolladas por laboratorios Bayer, y actualmente hay estudios en curso con los sGCS para el tratamiento de la HAP<sup>52</sup>. La **guanilato ciclasa soluble (sGC)** es una enzima que ayuda a incrementar los niveles de cGMP (guanósino monofosfato cíclico), fundamental en el fenómeno de relajación de las células musculares lisas vasculares, incrementando así los efectos del óxido nítrico<sup>53</sup>.

### Antagonistas de la endotelina (Tabla 6)

Los antagonistas de la endotelina actúan bloqueando la acción de ese potente vasoconstrictor y estimulante de la mitosis que es la endotelina 1 (ET-1) (Figura 1).

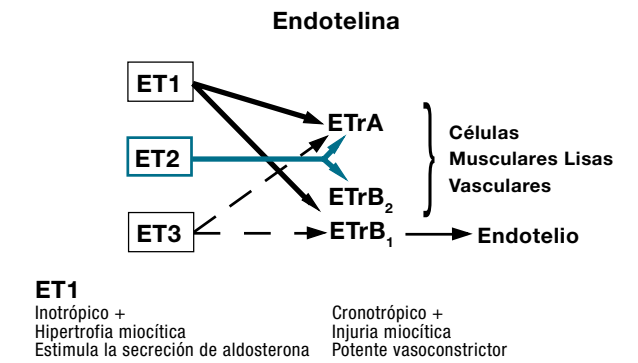
Su utilización más intensa en el tratamiento de la HAP surgió luego de que fuera abandonada su intención de utilizarlos en pacientes con insuficiencia cardíaca, debido a alteraciones observadas en los *test* de función hepática.

A partir de allí, investigadores encontraron que la utilización de este bloqueante no selectivo de los receptores de la ET-1 beneficiaba a los pacientes portadores de HAP a las 16

**Tabla 6. Antagonistas de la Endotelina 1**

	Administración	Dosis inicial	Mantenimiento	Efectos colaterales / Cuidados
<b>Bosentan</b>	V0	62,5 mg c/ 12 hs	125 mg c/ 12 hs	Elevación de enzimas hepáticas - anemia - edemas/seguimiento mensual con hepatograma
<b>Sitaxentan</b>	V0	100 mg c/ 24 hs	100 mg c/ 24 hs	
<b>Ambrisentan</b>	V0	5 mg c/ 24 hs	5-10 mg c/ 24 hs	

V0: vía oral. c/: cada. hs: horas.



**Figura 1.** Localización de los receptores de endotelina y efectos de la estimulación.

ET1: Endotelina 1. ET2: Endotelina 2. ET3: Endotelina 3. ETrA: Receptor A de la Endotelina. ETrB1: Receptor B1 de la Endotelina. ETrB2: Receptor B2 de la Endotelina

semanas de tratamiento, observando una mejoría en el *test* de caminata de los 6 minutos de 44 metros, mejoraba la disnea (índice de Borg), la clase funcional y prolongaba el tiempo al empeoramiento clínico<sup>54</sup>.

Existen actualmente en el mercado varios antagonistas de la ET-1:

El **tezosentan**, que actúa en forma no selectiva, antagonizando los efectos de la ET-1 a nivel de los receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>. Su administración por vía intravenosa ha demostrado reducir las presiones pulmonares<sup>55,56</sup>.

El **bosentan**, que actúa en forma competitiva con la ET1 a nivel de los receptores de endotelina-A (ET<sub>A</sub>) y endotelina-B (ET<sub>B</sub>)<sup>57-59</sup>, es efectivo en la reducción de las presiones pulmonares, y al igual que los otros antagonistas de la ET puede producir elevación de enzimas hepáticas reversible en el 10% de los pacientes, aproximadamente<sup>54,60,61</sup>. Su toxicidad hepática puede verse agravada por su interacción con los anticonceptivos hormonales o la glibenclamida entre otras drogas, lo cual hace necesario un estrecho seguimiento de la función hepática. Posee además efectos teratogénicos y oligospermia.

El **sitaxentan**, un antagonista selectivo a nivel de los receptores ET<sub>A</sub>, 6000 más potente que sobre ET<sub>B</sub><sup>62</sup>, ha demostrado también beneficios en la mejoría de la clase funcional de pacientes con HAP tratados por más de 2 años<sup>63</sup>.

El **ambrisentan**, un antagonista selectivo a nivel de los receptores ET<sub>A</sub><sup>64,65</sup> que también ha demostrado mejorías clínicas en pacientes con hipertensión pulmonar, pero que no ha podido desligarse de los efectos colaterales de esta familia de drogas<sup>66</sup>.

Se debe recordar el frecuente control de la función hepática en los pacientes que reciben este tipo de bloqueantes de los receptores de la ET-1.

Como hemos visto y veremos en los próximos párrafos, varios estudios avalan en la actualidad la terapia simple o combinada con antagonistas de la ET-1.

## Terapias combinadas

Actualmente, en muchas oportunidades, ante el fracaso de estas terapéuticas individuales, nos vemos obligados

a utilizar combinaciones de drogas cuya asociación se encuentra aun en estudio<sup>67-72</sup>.

No se dispone actualmente de información adecuada respecto a dosis, interacciones, efectos colaterales, etc. de estas asociaciones, y varios estudios se encuentran en curso, analizando este tipo de combinaciones terapéuticas luego de pequeñas experiencias realizadas con combinaciones como: sildenafil + bosentan<sup>73</sup>; sildenafil + bosentan + iloprost<sup>70</sup>; bosentan + iloprost + sildenafil<sup>74</sup>; iloprost (inh) + bosentan<sup>75-77</sup>; iloprost (IV) + bosentan<sup>77,78</sup> o beraprost + bosentan<sup>77</sup> entre otras.

El estudio STEP (bosentan + iloprost vs bosentan + placebo) demostró una significativa mejoría en la clase funcional y en la capacidad de ejercicio de los pacientes que recibieron la asociación<sup>76</sup>; en cambio, el estudio COMBI (bosentan + iloprost vs bosentan + placebo), con un número ligeramente inferior de pacientes, fue terminado precozmente por falta de eficacia<sup>79</sup>.

El estudio BREATH2 (epoprostenol + bosentan vs epoprostenol + placebo) demostró una tendencia a la mejoría clínica y hemodinámica de los pacientes incluidos en la combinación de drogas<sup>80</sup>.

La combinación de sildenafil + epoprostenol fue testada por Simonneau y demostró que en algunos pacientes el agregado de un PDE5i a la medicación con epoprostenol IV puede mejorar la capacidad de ejercicio, las presiones pulmonares y la calidad de vida, demorando los tiempos del empeoramiento clínico<sup>48</sup>.

Si bien hay estudios que evidenciaron que la administración de bosentan produce una reducción de los niveles plasmáticos de sildenafil<sup>81</sup>, han aparecido otros que, basados en la buena tolerancia de la asociación de estas dos drogas, demostraron además mejoría clínica, reducción de las presiones y resistencias pulmonares, incrementando la tolerancia al ejercicio y mejorando las clases funcionales de los pacientes con HAP<sup>69,73,82-86</sup>.

Iloprost + bosentan<sup>87</sup>, treprostini inhalado + bosentan<sup>88</sup>, también, han demostrado ser bien tolerados y útiles en mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio y la hemodinamia pulmonar de pacientes con HAP.

Incluso en pacientes severamente enfermos con insuficiencia hepática e hipertensión porto-pulmonar, la utilización como puente al trasplante hepático de la asociación de **prostaciclina, sildenafil y bosentan** permitió la realización exitosa del mismo<sup>70</sup>.

## Recomendaciones generales

Existen recomendaciones de índole general, la mayoría de ellas aplicables a pacientes portadores de patologías crónicas que deben ser tomadas en consideración en este tipo de pacientes con un objetivo claro, disminuir el impacto negativo de la enfermedad (ansiedad – depresión), evitar situaciones agravantes (tabaco – hipoxia – abuso de drogas – embarazo), prevenir y tratar co-morbilidades. Entre ellas se encuentran: el aporte de un soporte psicológico especializado en el manejo de patologías cró-



nicas avanzadas, un adecuado control del peso corporal con instrucción especializada por un nutricionista, la suspensión de las adicciones (tabaco, alcohol, a otras drogas), el control de la adhesión a las indicaciones médicas (hecho fundamental en el tratamiento de todo paciente crónico), la prevención de patologías infecciosas mediante la educación y la implementación de un esquema completo de vacunación y sobre todo, la profilaxis de la trombosis venosa profunda y de los fenómenos embólicos.

### Tratamientos invasivos

Para el manejo de la HAP, se cuenta también con tratamientos invasivos como la septostomía atrial, el trasplante pulmonar o el cardiopulmonar.

#### Septostomía atrial

Basados en el mejor pronóstico de las cardiopatías congénitas cianóticas con hipertensión pulmonar, surgió la idea de crear un cortocircuito derecha-izquierda a través del *foramen ovale*. Este procedimiento descomprime las cavidades derechas, mejorando la precarga ventricular izquierda y, consecuentemente, el volumen minuto cardíaco y el transporte tisular de oxígeno, mejorando la clase funcional y reduciendo los niveles de BNP<sup>89,91</sup>.

Si bien este procedimiento permite una mejoría de la clase funcional de los pacientes, independientemente de una caída de la saturación de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ), es utilizado actualmente como un puente hacia el trasplante<sup>92,93</sup>. El procedimiento debe ser realizado por personal experimentado (mortalidad 5 a 15%) y es aconsejable la realización del cortocircuito en forma lentamente progresiva para evitar una brusca caída de la  $\text{PaO}_2$ , la cual puede incrementar la morbimortalidad del procedimiento<sup>94</sup>.

Está indicado en pacientes seleccionados, refractarios al tratamiento médico, en clase funcional III-IV de la NYHA (*New York Heart Association*), con síncope recurrente, insuficiencia cardíaca derecha o como tratamiento paliativo<sup>95,96</sup>. No se aconseja su realización en pacientes con saturación de  $\text{O}_2$  por debajo del 90% y en aquellos con hemoglobina menor a 12 gr/dl dado el alto riesgo del procedimiento en este grupo de pacientes<sup>94</sup>.

#### Trasplante pulmonar o cardiopulmonar

En casos avanzados, refractarios al tratamiento médico, el trasplante pulmonar y el cardiopulmonar ofrecen una opción terapéutica aceptable, mejorando la hemodinamia pulmonar, la oxigenación y la insuficiencia cardíaca derecha y, consecuentemente, la calidad de vida y la supervivencia<sup>94,97</sup>.

El procedimiento de preferencia es el trasplante pulmonar bilateral que ofrece cifras de supervivencia a los cinco años cercanas al 50%<sup>98</sup>. En el caso de que la hipertensión pulmonar se acompañe de un importante deterioro de la función cardíaca, es aconsejable la realización de

un trasplante cardiopulmonar en bloque, cuya supervivencia es similar; pero la posibilidad de conseguir bloques cardiopulmonares es significativamente menor que la de conseguir donantes de pulmón solamente.

La escasa cantidad de donantes, lo invasivo del procedimiento y los riesgos quirúrgicos y post quirúrgicos hacen de ésta la última opción terapéutica al igual que en otros tipos de trasplante.

Procedimientos como la administración de epoprostenol intravenoso continuo o la septostomía atrial son frecuentemente utilizados como último puente para la realización del trasplante<sup>99</sup>. En ciertas patologías como la hemangiomatosis capilar pulmonar (aunque se ha observado recidiva<sup>100</sup>) o la enfermedad venooclusiva pulmonar, el trasplante pulmonar representa la primera opción terapéutica al no disponer de otras opciones terapéuticas<sup>101</sup>.

### Flujograma terapéutico de la hipertensión pulmonar

Para resumir, según el flujograma terapéutico resuelto en la reunión de Dana Point<sup>102,103</sup>, además de las medidas generales, se deberán tomar, en primer lugar, las medicaciones basales mediante la realización de un *test* de vasorreactividad. En base a los resultados del *test* de vasorreactividad pulmonar, entre los pacientes vasorreactivos, encontraremos aquel grupo de pacientes que poseen mejor respuesta a la administración de bloqueantes de los canales del calcio.

En el grupo de los pacientes sin vasorreactividad, se irán sumando las terapéuticas que hemos mencionado hasta llegar a las combinaciones o a las terapéuticas invasivas (Figura 2).

### Opciones terapéuticas especiales

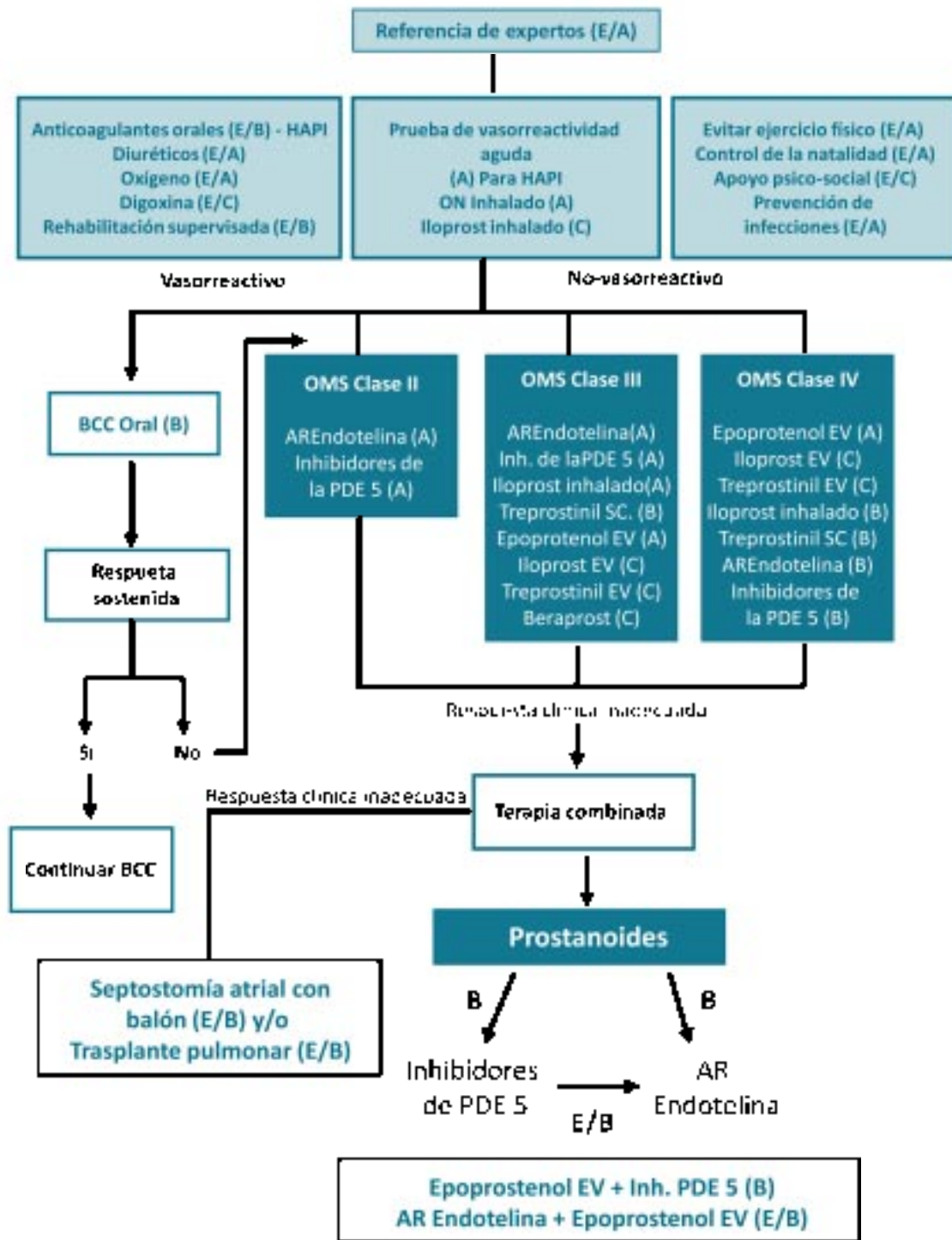
#### Hipertensión pulmonar con enfermedad cardíaca izquierda

La HAP es una complicación frecuente de la falla cardíaca izquierda o a la valvulopatía mitral y/o aórtica y constituye una de las causas más frecuentes de HAP<sup>104,105</sup>.

La HAP pasiva secundaria a congestión pulmonar por cardiopatía izquierda es fácilmente reconocible en el cateterismo derecho, presentando presión capilar pulmonar de enclavamiento *-wedge-* (PCPW) elevada, superior a los 16-18 mm Hg con gradiente transpulmonar (GTP) < de 12 mm Hg. La presencia de una PCPW elevada por encima de 16-18 mm Hg con GTP elevado (> 12 mm Hg) es indicativo de HAP reactiva.

La HAP reactiva implica la presencia de un componente dinámico que con el tiempo puede tornar a ésta en una HAP fija como consecuencia de un daño prolongado y progresivo sobre la estructura vascular pulmonar.

Si bien el tratamiento de la HAP con enfermedad cardíaca izquierda consiste en la corrección de la patología iz-



**Figura 2.** Flujograma de Dana Point. Tratamiento propuesto para la hipertensión arterial pulmonar basado en la evidencia. HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática. BCC: bloqueantes de los canales de calcio. ON: óxido nítrico. PDE 5: fosfodiesterasa tipo 5. SC: subcutánea. EV: endovenosa. OMS: Organización Mundial de la Salud. AREndotelina: antagonista del receptor de endotelina.

quiera que determina la elevación de las presiones pulmonares, muchas veces, es imprescindible evaluar la reactividad o no de las presiones pulmonares para determinar la conducta terapéutica más adecuada a seguir. Para ello, se utiliza el *test* de vasorreactividad pulmonar y, luego de la corrección del agente determinante, las presiones pueden manejarse con las medicaciones que hemos enumerado anteriormente<sup>105,106</sup>.

### Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad respiratoria o hipoxemia

La hipoxia constituye un factor importante en el incremento de las presiones pulmonares<sup>107-110</sup>, así, otra causa muy frecuente de HAP la constituyen las patologías parenquimatosas pulmonares como la fibrosis intersticial; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), otras neuropatías

intersticiales o el síndrome de apnea/hipopnea.

La presencia de **fibrosis pulmonar**, sobre todo en pacientes portadores de patologías del colágeno, produce presiones pulmonares que suelen alcanzar valores relevantes (alrededor de 80 mm Hg). El tratamiento de la enfermedad de base, acompañado de agentes vasodilatadores de última generación se encuentra, actualmente, en evaluación para este tipo de patologías.

En los pacientes con **EPOC**, la HAP suele ser leve (alrededor de 40 mm Hg) la administración de oxigenoterapia continua domiciliaria y el tratamiento de base de la patología suelen ser suficientes para un buen manejo de las presiones pulmonares. Existen reportes sobre la posibilidad de la inhibición de la vasoconstricción hipóxica pulmonar, provocada por drogas como el sildenafil o las prostaciclina que podrían agravar el cuadro clínico. Las neumopatías intersticiales comunes suelen cursar con HAP leve y la mayoría de las veces transitoria, mejorando significativamente con el tratamiento de la enfermedad de base.

La presencia de HAP en pacientes portadores de **síndromes de apnea/hipopnea** grave se encuentra en constante evaluación, pero la indicación de BiPAP (Biphasic Positive Airway Pressure = Presión bifásica positiva en la vía aérea) en estos pacientes portadores de HAP es indiscutible.

En resumen, la corrección de la hipoxia parece ser una terapéutica altamente eficaz en el tratamiento de estos pacientes que permite la reducción de las presiones pulmonares<sup>6</sup>.

### Cardiopatías congénitas

Otra de las patologías cardiovasculares que cursan frecuentemente con hipertensión pulmonar son algunas de las cardiopatías congénitas<sup>11</sup>.

Cuando las cardiopatías congénitas incrementan la resistencia vascular pulmonar, se produce una inversión del flujo a través de la comunicación de los circuitos derecho e izquierdo, recibiendo el nombre de síndrome de Eisenmenger.

Como comentáramos anteriormente, la observación clínica de una mejor evolución de los pacientes portadores de HAP por síndrome de Eisenmenger que aquellos con HAP idiopática o asociada a otras patologías constituyó uno de los fundamentos para el tratamiento de la HAP avanzada con septostomía atrial progresiva<sup>112,113</sup>.

Es recomendado el tratamiento anticoagulante (excepto en aquellos pacientes con elevado riesgo de hemorragia), sangrías en aquellos pacientes con marcada poliglobulia, oxigenoterapia ambulatoria permanente, siendo la experiencia con fármacos reguladores del tono vascular relativamente reciente pero con resultados promisorios<sup>114</sup>.

### Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica

Si bien la presencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica debe ser sistemáticamente evalua-

da en pacientes portadores de HAP, su incidencia es baja. El tratamiento anticoagulante de estos pacientes está indicado para mantener un INR más elevado que en otros pacientes portadores de HAP (2,5 a 3) y la tromboendarterectomía pulmonar constituye el tratamiento de elección cuando estos trombos y coágulos son accesibles quirúrgicamente (arterias pulmonares principales, lobarres o segmentarias)<sup>115,116</sup>.

En aquellos pacientes en los cuales el tratamiento quirúrgico no es posible o no está indicado, las opciones terapéuticas habituales son necesarias<sup>117</sup>. Aunque existe cierta preferencia en la utilización de prostanoides sobre otros reguladores del tono vascular, su beneficio radica en su particular actividad sobre la agregación plaquetaria; últimamente, la intervención sobre los receptores de la endotelina parece estar surtiendo también un efecto beneficioso<sup>118,119</sup>.

### Hipertensión porto-pulmonar

La HAP suele ser una complicación que acompaña frecuentemente a la patología hepática avanzada, contraindicando muchas veces la posibilidad de realizar un trasplante hepático<sup>120,121</sup>.

La asociación de bloqueantes de los receptores beta y la ligadura o *banding* de las varices pulmonares pueden prevenir el sangrado de las mismas.

Si bien episodios de sangrado e hipercoagulabilidad se han descrito en patologías hepáticas avanzadas, en estos pacientes no se recomienda la administración rutinaria de anticoagulantes debido al alto riesgo de sangrado<sup>122</sup>, al igual que la administración de antagonistas de los receptores de la endotelina debido a su toxicidad hepática.

Alguna de las medicaciones enunciadas para el tratamiento de la HAP han sido utilizadas con éxito en el manejo de la HAP de pacientes con hipertensión porto-pulmonar<sup>123</sup>.

### Opciones terapéuticas futuras

Existen algunas drogas en investigación que prometen un futuro aun más interesante en el tratamiento de la HAP. Entre ellas encontramos a los inhibidores de la tyrosin kinasa (TKi) -imatinib-, que ya han sido utilizados en algunos pacientes<sup>124</sup>.

La progresión de la HAP se encuentra asociada a la migración y proliferación de las células vasculares musculares lisas, proceso el cual se ha vinculado estrechamente con el factor derivado del crecimiento plaquetario (PDGF)<sup>125-127</sup>, el cual puede ser controlado mediante la administración de TKi<sup>124,128</sup>. Una terapia dirigida al remodelamiento de la vasculatura pulmonar mediante TKi, como el imatinib, representaría un importante avance en el tratamiento de la patología pulmonar vascular, aunque ciertos alertas sobre la posibilidad de toxicidad cardíaca reportada en su utilización en oncología y su mínima experiencia en humanos reportada en casos de HAP, obligan a más estudios.



**Tabla 7. Evolución del tratamiento de la hipertensión pulmonar**

<b>1951-50 -90's-</b>	Dresdale describe la Hipertensión Pulmonar (HTP) Controversias sobre el origen embólico o trombotico de la HTP El registro del NIH pone en evidencia la evolución natural de la enfermedad: Mal pronóstico con los tratamientos convencionales
<b>80's-</b>	Burroughs-Wellcome (Glaxo) desarrolla una forma sintética de Prostaglandina I <sub>2</sub> Comienzan los estudios clínicos
<b>90's- Fines de 90's-</b>	La FDA aprueba la utilización del epoprostenol en HTP primaria. Surgen preocupaciones acerca de su riesgo/beneficio United Therapeutics licencia el agente vasodilatador UT-15 (treprostinil) Mejor definición de la enfermedad vascular pulmonar Ola de nuevas medicaciones para el tratamiento de la HTP
<b>2000 -</b>	El epoprostenol es aprobado para su utilización en HTP secundarias Se aprueba la utilización de treprostinil y bosentan para HTP idiopática y asociada
<b>2004 -</b>	Se aprueba la utilización de treprostinil IV y de iloprost inhalado
<b>2005 -</b>	Se aprueba la utilización de sildenafil oral
<b>2007 -</b>	Se aprueba la utilización de ambrisentan oral

Recientemente, en estudios experimentales realizados con un múltiple inhibidor de las kinasas (serina y treonina) llamado sorafenib, que actúa sobre los mecanismos de acción y las causas que generan la HAP, se ha observado prevención del remodelamiento vascular pulmonar mejorando la función pulmonar y cardíaca en ratas<sup>129</sup>.

El sorafenib ejerce un efecto directo antihipertrófico sobre el miocardio que parece estar mediado a través de la inhibición de la vía de la rafkinasa y su efecto sobre el remodelamiento vascular arterial pulmonar podría brindar beneficios en estos pacientes.

Por otro lado, existen alternativas en la producción del óxido nítrico, que pueden ser mejoradas mediante otras terapéuticas. Es sabido que no todos los pacientes responden de la misma forma a los PDE5i (sildenafil), posiblemente, debido a alteraciones en el eje de señales ON-sGC-cGMP. Existen evidencias derivadas de modelos experimentales que los activadores y estimuladores de la sGC, al puentear la inducción primaria del sistema producida por el ON tendrían un efecto más predecible en la vasodilatación del territorio pulmonar.

Otro sitio sobre el cual es posible actuar, y cuya posibilidad terapéutica se encuentra evaluándose, es la que ofrecen los inhibidores de los transportadores de serotonina<sup>130</sup>, como el escitalopram. Estos inhibidores específicos de los transportadores de la serotonina como es la 5-hidroxitriptanina (5-HTT) intervienen sobre otro de los mecanismos fisiopatológicos de la HAP y podrían brindar una nueva opción terapéutica<sup>131</sup>.

## Conclusiones

De un pasado ausente de medidas diagnósticas suficientes y terapéuticas efectivas en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, en el cual era extremadamente difícil encontrar estudios clínicos que evaluaran las posibles terapéuticas a utilizar; la evolución ha sido impactante (Tabla 7), sobre todo en los últimos años en que hemos entrado en una etapa de interés creciente no sólo en la terapéutica, sino en la detección, la evaluación y el tratamiento precoz de esta patología<sup>132,133</sup>.

El futuro promisorio seguramente nos dará aun más armamentos útiles para combatir esta patología, mejorando su pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-92.
2. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006;97:1759-64.
3. Nazzareno Galie\* AM, Massimiliano Palazzini, Luca Negro, Serena Romanazzi and Angelo Branzi. Pharmacological impact on right ventricular remodelling in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal* 2007;Supplements (2007) H68-H74
4. Rhodius E, Caneva J, Sivori M. [Argentine Consensus of home long term oxygen therapy]. *Medicina (B Aires)* 1998;58:85-94.
5. Caneva JO, Rabec CA, De Salvo MC, Mazzei JA. [Physiopathology, diagnosis and treatment of severe chronic hypoxemia. Role of residential chronic oxygen therapy]. *Medicina (B Aires)* 2001;61:453-69.
6. Ioli F, Braghiroli A, Donner CF. Long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994;49:9-12.
7. 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.
8. Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J* 2006;28:999-1004.
9. Perel C, Casey M. Anticoagulación en la hipertensión pulmonar. *Rev Insuf Cardíaca* 2008;3:125-8.
10. Grunig E, Ehlken N, Nagel C. [Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension]. *Hamostaseologie* 2008;28:225-30.
11. Alam S, Palevsky HI. Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:91-115, viii.
12. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130:545-52.
13. 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.
14. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-11.
15. Spieker LE, Noll G, Luscher TF. Therapeutic potential for endothelin receptor antagonists in cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:293-303.
16. Luscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation* 2000;102:2434-40.
17. Chen HI, Hu CT, Wu CY, Wang D. Nitric Oxide in Systemic and Pulmonary Hypertension. *J Biomed Sci* 1997;4:244-8.
18. Hankins SR, Horn EM. Current management of patients with pulmonary hypertension and right ventricular insufficiency. *Curr Cardiol Rep* 2000;2:244-51.
19. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82.
20. Sakuma M, Demachi J, Nawata J, Suzuki J, Takahashi T, Shirato K. Long-term epoprostenol therapy in pulmonary artery hypertension. *Circ J* 2009;73:523-9.

21. Miyaji K, Matsubara H. [Continuous intravenous prostacyclin therapy]. *Nippon Rinsho* 2008;66:2139-44.
22. Morris M, Phares K, Zaccardelli D, Ujhelyi MR. A novel catheter system for totally implantable intravenous drug therapy: assessment of catheter function and patency with treprostinil therapy. *J Vasc Access* 2008;9:20-7.
23. Gessler T, Seeger W, Schmehl T. Inhaled Prostanoids in the Therapy of Pulmonary Hypertension. *J Aerosol Med* 2008.
24. Hoepfer MM, Gall H, Seyfarth HJ, et al. Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009.
25. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
26. Chatteraj SC. Treprostinil sodium. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:582-6.
27. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, 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.
28. Voswinckel R, Reichenberger F, Gall H, et al. Metered dose inhaler delivery of treprostinil for the treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:50-6.
29. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1636-43.
30. Gómez Sánchez MA. Treprostinil en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Insuf Cardíaca* 2008;3:102-4.
31. Vachieri JL, Hill N, Zwickel D, Barst R, Blackburn S, Naeije R. Transitioning from i.v. epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;121:1561-5.
32. Yuki H, Sato S, Arisaka Y, Kato S, Tomoike H. Orally administered beraprost sodium inhibits pulmonary hypertension induced by monocrotaline in rats. *Tohoku J Exp Med* 1994;173:371-5.
33. Rich J, Hoepfer MM. The search for an oral prostanoid to treat pulmonary arterial hypertension continues. Are we getting any closer? *Int J Clin Pract Suppl* 2009;17-8.
34. Saji T, Ozawa Y, Nakayama T, et al. [Short- and long-term effects of the new oral prostacyclin analogue, beraprost sodium, in patients with severe pulmonary hypertension]. *J Cardiol* 1996;27:197-205.
35. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1188-92.
36. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119-25.
37. Vizza CD, Sciomer S, Morelli S, et al. Long term treatment of pulmonary arterial hypertension with beraprost, an oral prostacyclin analogue. *Heart* 2001;86:661-5.
38. Eros D, Szantai-Kis C, Kiss R, et al. Structure-activity relationships of PDE5 inhibitors. *Curr Med Chem* 2008;15:1570-85.
39. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84:E4.
40. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:1342.
41. Echazarreta D, Mancini L, Curró M, et al. Administración crónica de sildenafil en la hipertensión pulmonar. *Rev Insuficiencia Cardíaca* 2006;1:23-7.
42. Echazarreta DF, Mancini LF, Curró MF, et al. Tratamiento crónico con inhibidores de la PDE-5 en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca avanzada. *Rev Insuf Cardíaca* 2008;III:16-20.
43. Lema LR. Experiencia clínica con inhibidores de la PDE-5 en hipertensión pulmonar. *Rev Insuf Cardíaca* 2007;2:163-7.
44. Wilkens H, Guth A, König J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22.
45. Maur R, Bortman G. Hipertensión pulmonar asociada a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Insuficiencia Cardíaca* 2007;2:41-2.
46. Faruqi S, Fathi H, Morice AH. Combination of sitaxentan and tadalafil for idiopathic pulmonary arterial hypertension following relapse on bosentan. *Int J Cardiol* 2009.
47. Tay EL, Geok-Mui MK, Poh-Hoon MC, Yip J. Sustained benefit of tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension with prior response to sildenafil: a case series of 12 patients. *Int J Cardiol* 2008;125:416-7.
48. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:521-30.
49. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:887-91.
50. Mehta S, Stewart DJ, Langleben D, Levy RD. Short-term pulmonary vasodilation with L-arginine in pulmonary hypertension. *Circulation* 1995;92:1539-45.
51. Nishimura T, Vaszar LT, Faul JL, et al. Simvastatin rescues rats from fatal pulmonary hypertension by inducing apoptosis of neointimal smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1640-5.
52. Stasch JP, Hobbs AJ. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb Exp Pharmacol* 2009;277-308.
53. Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C, et al. Discovery of Riociguat (BAY 63-2521): A Potent, Oral Stimulator of Soluble Guanylate Cyclase for the Treatment of Pulmonary Hypertension. *ChemMedChem* 2009.
54. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
55. O'Connor CM, Gattis WA, Adams KF, Jr., et al. Tezosentan in patients with acute heart failure and acute coronary syndromes: design of the Randomized Intravenous Tezosentan study (RITZ-4). *Am Heart J* 2002;144:583-8.
56. Fitzgerald RK, Oishi P, Ovadia B, et al. Tezosentan, a combined parenteral endothelin receptor antagonist, produces pulmonary vasodilation in lambs with acute and chronic pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:571-7.
57. Russell FD, Davenport AP. Characterization of endothelin receptors in the human pulmonary vasculature using bosentan, SB209670, and 97-139. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26 Suppl 3:S346-7.
58. Breu V, Ertel SI, Roux S, Clozel M. The pharmacology of bosentan. *Expert Opin Investig Drugs* 1998;7:1173-92.
59. Clozel M, Roux S. [The pharmacology of endothelin and its antagonist bosentan]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000;61:75-9.
60. Channick R, Badesch DB, Tapon VF, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:262-3.
61. Dietrich CG, Geier A, Lammert F. Bosentan for pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:292-4; author reply 4.
62. MacIntyre IM, Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. Sitaxentan sodium for pulmonary hypertension. *Drugs Today (Barc)* 2008;44:585-600.
63. Scott LJ. Sitaxentan: in pulmonary arterial hypertension. *Drugs* 2007;67:761-70; discussion 71-2.
64. Billman GE. Ambrisentan (Myogen). *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:1483-6.
65. Jacobs A, Preston IR, Gombert-Maitland M. Endothelin receptor antagonism in pulmonary arterial hypertension--a role for selective ET(A) inhibition? *Curr Med Res Opin* 2006;22:2567-74.
66. Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529-35.
67. Beyer S, Speich R, Fischler M, Maggiorini M, Ulrich S. Long-term experience with oral or inhaled vasodilator combination therapy in patients with pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2006;136:114-8.
68. Porhownik NR, Al-Sharif H, Bshouty Z. Addition of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension with inadequate response to bosentan monotherapy. *Can Respir J* 2008;15:427-30.
69. Burgess G, Hoogkamer H, Collings L, Dingemans J. Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:43-50.
70. Austin MJ, McDougall NI, Wendon JA, et al. Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2008;14:287-91.
71. Pulido Zamudio T. [Pharmacological treatment of pulmonary arterial hypertension]. *Arch Cardiol Mex* 2007;77 Suppl 4:S4-198-201.
72. Naeije R, Huez S. Expert opinion on available options treating pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2247-65.
73. Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeier J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:1007-10.
74. Catapano-Minotti G, Corsonello A, Guadalupi G, Spani R, Antonelli-Alcalz R. Treatment of severe pulmonary hypertension secondary to scleroderma: a three-drug approach. *Intern Med* 2008;47:511-3.
75. Hoepfer MM, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekerkoetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003;22:330-4.
76. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, 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.
77. Seyfarth HJ, Pankau H, Hammerschmidt S, Schauer J, Wirtz H, Winkler J. Bosentan improves exercise tolerance and Tei index in patients with pulmonary hypertension and prostanoid therapy. *Chest* 2005;128:709-13.
78. Halank M, Kolditz M, Mielhke S, Schiemann S, Schmeisser A, Hoffken G. Combination therapy for portopulmonary hypertension with intravenous iloprost and oral bosentan. *Wien Med Wochenschr* 2005;155:376-80.
79. Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoffken G, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:1096-102.
80. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-9.
81. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:107-12.
82. Minai OA, Arroliga AC. Long-term results after addition of sildenafil in idiopathic PAH patients on bosentan. *South Med J* 2006;99:880-3.

83. Mathai SC, Gargis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006.
84. Lunze K, Gilbert N, Mebus S, et al. First experience with an oral combination therapy using bosentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension. *Eur J Clin Invest* 2006;36 Suppl 3:32-8.
85. Kamata Y, Iwamoto M, Minota S. Consecutive use of sildenafil and bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with collagen vascular disease: sildenafil as reliever and bosentan as controller. *Lupus* 2007;16:901-3.
86. Mathai SC, Gargis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:469-75.
87. Halank M, Kolditz M, Opitz C, Hoeffken G, Ewert R. Successful switch from long-term intravenous iloprost to non-invasive combination therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:54-9.
88. Channick RN, Olschewski H, Seeger W, Staub T, Voswinckel R, Rubin LJ. Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1433-7.
89. O'Byrne ML, Rosenzweig ES, Barst RJ. The effect of atrial septostomy on the concentration of brain-type natriuretic peptide in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young* 2007;17:557-9.
90. Nihill MR, O'Laughlin MP, Mullins CE. Effects of atrial septostomy in patients with terminal cor pulmonale due to pulmonary vascular disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;24:166-72.
91. Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, Hordof AJ, Gersony WM, Barst RJ. Balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1995;91:2028-35.
92. Rothman A, Beltran D, Kriett JM, Smith C, Wolf P, Jamieson SW. Graded balloon dilation atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1993;125:1763-6.
93. Lagioia AM, Atamañuk N, Bortman G. Tratamiento intervencionista de la hipertensión pulmonar. *Rev Insuficiencia Cardíaca* 2007;2:137-40.
94. Sager JS, Ahya VN. Surgical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:187-202, ix.
95. Sobrino N, Frutos A, Calvo L, Casamayor LM, Arcas R. [Palliative interatrial septostomy in severe pulmonary hypertension]. *Rev Esp Cardiol* 1993;46:125-8.
96. Law MA, Grifka RG, Mullins CE, Nihill MR. Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:779-84.
97. Kreider M, Kotloff RM. Selection of candidates for lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:20-7.
98. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report--2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:957-69.
99. Rothman A, Sklansky MS, Lucas VW, et al. Atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999;84:682-6.
100. de Perrot M, Waddell TK, Chamberlain D, Hutcheon M, Keshavjee S. De novo pulmonary capillary hemangiomatosis occurring rapidly after bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:698-700.
101. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;33:189-200.
102. Olschewski H. [Dana Point: what is new in the diagnosis of pulmonary hypertension?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133 Suppl 6:S180-2.
103. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grimminger F, Rosenkranz S. [Dana Point: what is new in the treatment of pulmonary hypertension?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133 Suppl 6:S191-5.
104. Heresi GA, Dweik RA. Pulmonary hypertension: evaluation and management. *Compr Ther* 2007;33:150-61.
105. Bonderman D, Martitschnig AM, Moertl D, Lang IM. Pulmonary hypertension in chronic heart failure. *Int J Clin Pract Suppl* 2009;4-10.
106. Shah RV, Semigran MJ. Pulmonary hypertension secondary to left ventricular systolic dysfunction: contemporary diagnosis and management. *Curr Heart Fail Rep* 2008;5:226-32.
107. Dagher IK, Mishalany HG, Simeone FA, Wilson JL. Mechanisms of pulmonary hypertension in acute hypoxia. *J Urol Nephrol (Paris)* 1961;42:743-54.
108. Dalen JE, Bruce RA, Cobb LA. Interaction of chronic hypoxia of moderate altitude on pulmonary hypertension complicating defect of the atrial septum. *N Engl J Med* 1962;266:272-7.
109. Reeves JT, Leathers JE, Eiseman B, Spencer FC. Alveolar hypoxia versus hypoxemia in the development of pulmonary hypertension. *Med Thorac* 1962;19:561-72.
110. Hopkins RA, Wolfe WG. Role of hypoxia in development of pulmonary hypertension. *Surg Forum* 1978;29:179-81.
111. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:1039-50.
112. Dimopoulos K, Giannakoulas G, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease: distinct differences from other causes of pulmonary arterial hypertension and management implications. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:545-54.
113. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006;27:1737-42.
114. Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008;68:1049-66.
115. Porres-Aguilar M, Anaya-Ayala JE, Porres-Munoz M, Bracamontes F. [Pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Cir Cir* 2007;75:131-8.
116. D'Armini AM, Zanotti G, Pozzi M, et al. [Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension with pulmonary endarterectomy]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2006;7:454-63.
117. Porres-Aguilar M, Anaya-Ayala JE, Porres-Munoz M, Bracamontes F. [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Cir Cir* 2007;75:123-30.
118. Kaplinsky EJ. Utilidad del bosentan en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: Estudio BENEFIT
- Bosentan for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): A randomized, placebo-controlled trial: BENEFIT
- Jais X, Ghofrani A, Hoepfer MM, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:A896 (Abst D82). *Rev Insuf Cardíaca* 2008;3:63-4.
119. Tomas C, Callejas-Rubio JL, Rios-Fernandez R, Ortego-Centeno N. [Bosentan and chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Med Clin (Barc)* 2007;129:639.
120. Yeshua H, Blendis LM, Oren R. Pulmonary manifestations of liver diseases. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;13:60-9.
121. Koch DG, Caplan M, Reuben A. Pulmonary hypertension after liver transplantation: case presentation and review of the literature. *Liver Transpl* 2009;15:407-12.
122. Northup PG. Hypercoagulation in liver disease. *Clin Liver Dis* 2009;13:109-16.
123. Sakai T, Planinsic RM, Mathier MA, de Vera ME, Venkataramanan R. Initial experience using continuous intravenous treprostinil to manage pulmonary arterial hypertension in patients with end-stage liver disease. *Transpl Int* 2009;22:554-61.
124. Frenckner B, Broome M, Lindstrom M, Radell P. Platelet-derived growth factor inhibition--a new treatment of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg* 2008;43:1928-31.
125. Trojanowska M. Role of PDGF in fibrotic diseases and systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 Suppl 5:v2-4.
126. Selimovic N, Bergh CH, Andersson B, Sakiniene E, Carlsten H, Rundqvist B. Growth factors and interleukin-6 across the lung circulation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009.
127. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes & development* 2008;22:1276-312.
128. Schermuly R, Grimminger F. [Update in basic research in the therapy of pulmonary arterial hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133 Suppl 6:S170-2.
129. Klein M, Schermuly RT, Ellinghaus P, et al. Combined tyrosine and serine/threonine kinase inhibition by sorafenib prevents progression of experimental pulmonary hypertension and myocardial remodeling. *Circulation* 2008;118:2081-90.
130. Maclean MR, Dempsey Y. Serotonin and pulmonary hypertension--from bench to bedside? *Curr Opin Pharmacol* 2009.
131. Shah SJ, Gombert-Maitland M, Thenappan T, Rich S. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and the Incidence and Outcome of Pulmonary Hypertension. *Chest* 2009.
132. Rhodes CJ, Davidson A, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR. Therapeutic targets in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther* 2009;121:69-88.
133. Olsson KM, Hoepfer MM. Novel approaches to the pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension. *Drug Discov Today* 2009;14:284-90.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial pulmonar - Estrategia terapéutica - Prostanoides - Oxido nítrico - Bloqueantes de los canales de calcio - Anticoagulación - Antagonistas de la endotelina - Septostomía atrial - Trasplante cardiopulmonar - Hipertensión porto-pulmonar