

Hipertensión pulmonar: la mirada del especialista

Valentina M. Bichara¹, Héctor O. Ventura², Sergio V. Perrone³

Resumen

La hipertensión pulmonar constituye una de las enfermedades con creciente prevalencia en la actualidad, con pronóstico ominoso y deterioro en la calidad de vida de los pacientes. El fracaso de la función del ventrículo derecho, consecuencia del remodelado en el lecho vascular pulmonar, que provoca un estado hemodinámico caracterizado por elevación sostenida de la presión en el circuito arterial pulmonar, es el resultado final del aumento de la poscarga. En las últimas décadas, los avances en el conocimiento de esta enfermedad, así como las nuevas investigaciones, han logrado brindar información para llegar al diagnóstico precoz y el tratamiento más adecuado. Ambos constituyen la base para lograr un cambio en la evolución de esta enfermedad, mejorando la calidad de vida y supervivencia de los pacientes. Si bien, es importante el conocimiento por parte de los equipos de salud, la derivación a centros especializados en el manejo de estos pacientes con médicos capacitados contribuirá significativamente a cambiar el curso evolutivo natural de esta enfermedad. La presente revisión tiene como objetivo brindar información actualizada, aportando datos que permitan facilitar la detección precoz, el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes, permitiendo una correcta atención o, en su defecto, realizar la derivación a centros especializados de referencia.

Insuf Card 2011 (Vol 6) 2:65-79

Palabras claves: Hipertensión pulmonar - Cateterismo derecho - Parámetros hemodinámicos - Prostanoides

Summary

Pulmonary hypertension: the specialist opinion

Pulmonary hypertension is a disease with currently increasing relevance, poor prognosis and impaired quality of life of patients. The right heart failure is the end result of the remodeling in pulmonary vascular tree causing a hemodynamic state with sustained elevation of pressure in pulmonary arteries and the subsequent afterload increase.

In recent decades, advances in our understanding of this disease, as well as new research has been able to provide information to make an early diagnosis and the most appropriate treatment. Both are the basis for change in the evolution of the disease, improving patient's quality of life and survival. It's also important to change the natural history of the disease, the knowledge of health team and the timely consultation with clinics and physicians with special trainee in management of these patients. This review aims to provide updated information, providing data to facilitate the early detection, diagnosis and treatment of these patients allowing a proper attention or, alternatively, make referrals to specialized referral centers.

Keywords: Pulmonary hypertension - Right heart catheterization - Hemodynamic parameters - Prostanoids

¹ Consultorio de Insuficiencia Cardíaca. Galbermed. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

² Heart Failure. Cardiomyopathy and Heart Transplantation. John Ochsner Heart and Vascular Institute. New Orleans. LA. USA.

³ Insuficiencia Cardíaca. Hipertensión Pulmonar. Trasplante Cardíaco. Instituto FLENI. Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Sergio V. Perrone
Montañeses 2325. CP: C1428AQQ. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.
E-mail: svperrone@netizen.com.ar
Tel: (54-11) 5777-3200 - Fax: (54- 11) 5777-3209

Recibido: 10/05/2011
Aceptado: 20/06/2011

Resumo

Hipertensión pulmonar: a opinión do especialista

A hipertensión pulmonar é uma das doenças com maior relevância no momento, com prognóstico desfavorável nos pacientes e deterioração da qualidade de vida. A falha do ventrículo direito, resultado da remodelação do leito vascular pulmonar causando estado hemodinâmico com elevação sustentada da pressão nas artérias pulmonares e ao aumento da pós-carga é o resultado final. Nos últimos tempos, avanços no conhecimento desta doença bem como a investigação têm fornecido informações para obter o diagnóstico precoce e o tratamento mais adequado. Ambos são a base para as alterações sobre a evolução desta doença, melhorando a qualidade de vida e sobrevida. Embora seja importante o conhecimento das equipes de saúde, ir à clínica e os médicos com estagiário especial na gerência destes pacientes é uma contribuição significativa para alterar a história natural dessa doença. Esta revisão tem como objetivo fornecer informações atualizadas, fornecendo dados para facilitar a detecção precoce, diagnóstico e tratamento destes pacientes permitindo uma atenção adequada ou, em alternativa, fazer encaminhamentos para centros de referência especializados.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar - Cateterismo cardíaco direito - Parâmetros hemodinâmicos - Prostanoides

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es una rara y grave enfermedad ligada al deterioro progresivo de la función del ventrículo derecho y muerte. La HP es definida por valores de presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mm Hg en reposo; este parámetro hemodinámico es resultado del cateterismo derecho¹.

Los datos epidemiológicos existentes estiman una prevalencia de 5-25 casos/millón de habitantes y una incidencia de 1-2,4 casos/año/millón de habitantes^{2,3}.

El término HP incluye las formas idiopática (etiología desconocida) y aquellas que se asocian a enfermedades del tejido conectivo, alteraciones congénitas, procesos infecciosos, entre otras⁴.

Hace unos años, fueron añadidas a las diferentes formas de HP algunas variantes, que incluyen alteraciones en el sector venoso (enfermedad venooclusiva pulmonar), en los capilares (hemangiomatosis capilar pulmonar) e incluso aquella provocada por fenómenos tromboembólicos⁵⁻¹³.

Todas estas condiciones comparten cambios patológicos inflamatorios y obstructivos en la microcirculación pulmonar, cuyo punto final común es el remodelado en el lecho vascular pulmonar¹⁴⁻¹⁶.

El sustrato anatómico muestra la proliferación de las capas de los vasos pulmonares con hipertrofia de la media, engrosamiento de la íntima y adventicia, causando estenosis de la luz vascular y trombosis *in situ* que constituyen las bases para las actuales conductas terapéuticas¹⁷.

Todos estos cambios conllevan a la elevación sostenida de la presión en el circuito arterial pulmonar y la consiguiente alteración del estado hemodinámicos del paciente.

Los avances en el estudio y tratamiento de esta patología nos permiten un conocimiento más profundo y preciso de los mecanismos fisiopatológicos, lo cual nos guía progresivamente hacia la necesidad de un diagnóstico y tratamiento precoz de sus diferentes formas.

En las últimas décadas, las nuevas investigaciones clínicas

y consensos han permitido clasificaciones y algoritmos, los cuales permiten establecer un diagnóstico etiológico de la HP, mejorando su terapéutica y por ende el pronóstico de los pacientes portadores de HP de diferentes causas. En adición, se han propuesto marcadores no invasivos de severidad de la enfermedad y estudios diagnósticos que pueden ser aplicados para el monitoreo durante el curso clínico de la enfermedad^{18,19}.

A pesar de estos avances y las continuas investigaciones, la HP continúa siendo una afección progresiva con graves consecuencias tanto en la calidad como la expectativa de vida de nuestros pacientes.

Esta revisión tiene por objeto facilitar la comprensión de esta patología como también actualizar datos que brindan las continuas investigaciones para lograr la detección, el diagnóstico y el tratamiento precoz y adecuado.

¿Qué es la hipertensión pulmonar?

Desde hace años, la mayoría de los expertos definen el término de hipertensión pulmonar en base a parámetros hemodinámicos. Considerando su diagnóstico ante la presencia de valores de PAPm ≥ 25 mm Hg en reposo ó ≥ 30 mm Hg durante el ejercicio^{20,21}; aunque recientemente, se han sugerido ligeras modificaciones en estos valores que, además de eliminar el criterio de ejercicio para la determinación de la HP, sugieren un estrecho control de aquellos pacientes que poseen valores >20 mm Hg de PAPm y considerar HP a aquellos que poseen valores ≥ 25 mm Hg, que además posean resistencias pulmonares >240 dinas.seg.cm⁻⁵ (3 Unidades Wood)^{19,21-23}. El subgrupo de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define en base a estos valores (PAPm ≥ 25 mm Hg), en los cuales se ha descartado el compromiso del corazón izquierdo corroborado por una presión capilar pulmonar de enclavamiento o de aurícula izquierda ≤ 15 mm Hg²⁴.

Clasificación clínica

Inicialmente la clasificación de HP diferenciaba dos categorías, HP primaria y secundaria, dependiendo de la presencia o conocimiento de las causas o factores de riesgo relacionados con la misma.

De la realización de reuniones mundiales de expertos surgieron clasificaciones que permitieron dividirla según las características clínicas, patológicas y opciones terapéuticas^{25,26}. Estos consensos permitieron a los investigadores la realización de nuevos estudios clínicos, diferenciando los pacientes de acuerdo a las características fisiopatoló-

gicas a partir de los cuales han surgido nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la HP²⁷.

Evaluado el impacto de las clasificaciones de Evian (Francia, 1998) y Venecia (Italia, 2003)²⁸, se arribó a cambios notables, entre los cuales se modificaron los términos de HP primaria y secundaria, siendo considerado hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), familiar en caso de existir historia previa y asociada a otras causas como enfermedad del tejido conectivo, virus de inmunodeficiencia, entre otros. Las enfermedades veno-oclusiva pulmonar y hemangiomatosis capilar pulmonar fueron consideradas dos subcategorías dentro del término de HP²⁷.

Tabla 1. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar

Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar 3º Congreso Mundial HP - Venecia 2003	Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar 4º Congreso Mundial HP - Dana Point 2008
<p>Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</p> <p>1.1. Idiopática (HAPI)</p> <p>1.2. Familiar (HAPF)</p> <p>1.3. Asociada a: (HAPA)</p> <p>1.3.1. Enfermedades del tejido conectivo</p> <p>1.3.2. Cardiopatías congénitas con cortocircuito izquierda-derecha</p> <p>1.3.3. Hipertensión portal</p> <p>1.3.4. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)</p> <p>1.3.5. Fármacos/toxinas</p> <p>1.3.6. Otros: trastornos tiroideos, enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía</p> <p>1.4. Asociada con alteración capilar o venosa significativa</p> <p>1.4.1. Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)</p> <p>1.4.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar</p> <p>1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</p> <p>Grupo 2. Hipertensión pulmonar con enfermedad cardíaca izquierda</p> <p>2.1. Enfermedad auricular o ventricular del lado izquierdo del corazón</p> <p>2.2. Enfermedad valvular del lado izquierdo del corazón</p> <p>Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia</p> <p>3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)</p> <p>3.2. Enfermedad pulmonar intersticial</p> <p>3.3. Síndrome de apneas durante el sueño</p> <p>3.4. Hipoventilación alveolar</p> <p>3.5. Exposición crónica a grandes alturas</p> <p>3.6. Enfermedad pulmonar del neonato</p> <p>3.7. Displasias pulmonares</p> <p>Grupo 4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica</p> <p>4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales</p> <p>4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales</p> <p>4.3. Embolia pulmonar no trombótica: (tumor, huevos y/o parásitos, material extraño) Trombosis <i>in situ</i></p> <p>Grupo 5. Hipertensión pulmonar debida a misceláneas</p> <p>5.1. Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatías, tumor, mediastinitis fibrosante).</p>	<p>Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</p> <p>1.1. Idiopática (HAPI)</p> <p>1.2. Hereditaria</p> <p>1.2.1. BMPR2</p> <p>1.2.2. ALK1, endogлина (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)</p> <p>1.2.3. Desconocida</p> <p>1.3. Inducida por drogas y toxinas (metanfetaminas)</p> <p>1.4. Asociada con (HAPA)</p> <p>1.4.1. Enfermedades vasculares del colágeno</p> <p>1.4.2. Enfermedades cardíacas congénitas</p> <p>1.4.3. Hipertensión portal</p> <p>1.4.4. Infección por VIH</p> <p>1.4.5. Esquistosomiasis</p> <p>1.4.6. Anemia hemolítica crónica</p> <p>1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</p> <p>1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)</p> <p>Grupo 2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda</p> <p>2.1. Disfunción sistólica</p> <p>2.2. Disfunción diastólica</p> <p>2.3. Enfermedad valvular</p> <p>Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia</p> <p>3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)</p> <p>3.2. Enfermedad pulmonar intersticial</p> <p>3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo</p> <p>3.4. Síndrome de apneas durante el sueño</p> <p>3.5. Hipoventilación alveolar</p> <p>3.6. Exposición crónica a grandes alturas</p> <p>3.7. Displasias pulmonares</p> <p>Grupo 4. Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica (HPTEC)</p> <p>Grupo 5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros</p> <p>5.1. Desórdenes hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía</p> <p>5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans: linfangioleiomiomatosis, vasculitis.</p> <p>5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, desórdenes tiroideos.</p> <p>5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis.</p>

Tabla 2. Clasificación anatómica-fisiopatológica del cortocircuito congénito-sistémico pulmonar asociado con hipertensión arterial pulmonar (modificada Venecia 2003)

1. Tipo
 - 1.1. Cortocircuito simple pre-tricuspidé
 - 1.1.1. Defecto del *septum* auricular
 - 1.1.1.1. *Ostium secundum*
 - 1.1.1.2. Seno venoso
 - 1.1.1.3. *Ostium primum*
 - 1.1.2. Obstrucción anómala del retorno venoso pulmonar total o parcial
 - 1.2. Cortocircuito simple post-tricuspidé
 - 1.2.1. Defecto del *septum* ventricular
 - 1.2.2. *Ductus* arterioso latente
 - 1.3. Cortocircuito combinado
 - 1.4. Enfermedad cardíaca congénita compleja
 - 1.4.1. Defecto septal atrioventricular completo
 - 1.4.2. Tronco arterioso
 - 1.4.3. Fisiología del ventrículo único con obstrucciones pulmonares al flujo de sangre
 - 1.4.4. Transposición de grandes vasos (sin estenosis pulmonar) y/o *ductus* arterioso persistente
 - 1.4.5. Otros
2. Dimensión (específico para cualquier defecto si existe más de un defecto cardíaco congénito)
 - 2.1. Hemodinámico (específico Qp/Qs)
 - 2.1.1. Restrictivo (gradiente de presión alrededor del defecto)
 - 2.1.2. No restrictivo
 - 2.2. Anatómico
 - 2.2.1. Leve a moderado (DSA <2,0 cm y DSV <1,0 cm)
 - 2.2.2. Severo (DSA >2,0 cm y DSV >1,0 cm)
3. Dirección del cortocircuito
 - 3.1. Predominantemente sistémico-pulmonar
 - 3.2. Predominantemente pulmonar-sistémico
 - 3.3. Bidireccional
4. Asociado a anomalías cardíacas y extracardíacas
5. Estado de reparación
 - 5.1. Inoperable
 - 5.2. Paliativo (tipo de operación específico, edad de la cirugía)
 - 5.3. Reparación (específico tipo de operación, edad de la cirugía)

DSA: defecto del *septum* auricular. DSV: defecto del *septum* ventricular.
Qp/Qs: relación flujo sanguíneo pulmonar/flujo sanguíneo sistémico.

Tabla 3. Clasificación clínica de cortocircuito congénito sistémico-pulmonar asociado a hipertensión pulmonar

- A. Síndrome de Eisenmenger:** incluye todos los cortocircuito sistémico-pulmonar resultado de grandes defectos y asociado a severo incremento en la RVP y un cortocircuito reverso (pulmonar-sistémico) o bidireccional, cianosis, eritrocitosis y múltiples órganos involucrados presentes.
- B. HAP asociada con cortocircuito sistémico-pulmonar:** incluye defectos grandes y moderados; RVP es leve a moderada, cortocircuito sistémico-pulmonar es prevalente y no hay presencia de cianosis en reposo.
- C. HAP con pequeños defectos:** usualmente defectos ventriculares septales < 1 cm y defectos septales auriculares < 2 cm de fácil detección por ecocardiografía, se observa similar a la HAPI.
- D. HAP posterior a cirugía cardíaca correctiva:** por enfermedad cardíaca congénita corregida, pero la HAP está presente inmediatamente luego de la cirugía o recurre meses más tarde o años después de la cirugía en ausencia de lesiones residuales significativas postoperatorias.

HAP: hipertensión arterial pulmonar. RVP: resistencia vascular pulmonar.
HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática.

Finalmente en 2008, a partir de las modificaciones realizadas por el grupo de expertos, se consideró clarificar algunas áreas de la antigua clasificación, dejando constituida la clasificación de Dana Point (EUA)²⁷. En ella, las enfermedades con HP se agrupan en cinco categorías diferentes, en relación a la causa y estrategia terapéutica con subdivisiones de etiologías subyacentes y los territorios vasculares lesionados. Haciendo mención en este artículo a las principales clasificaciones y modificaciones que surgieron a partir de la misma (Tabla 1). En la reunión de Dana Point, se decidió actualizar la clasificación anatómica-fisiopatológica de las hipertensiones pulmonares por cortocircuito sistémico pulmonar congénito, con motivo de brindar una descripción más detallada de cada condición (Tabla 2); de resultar compleja dicha clasificación para su utilización en la práctica clínica pueden utilizarse 4 fenotipos que se describen en la Tabla 3.

Factores de riesgo y condiciones asociadas

Un factor de riesgo es considerado a todo elemento, condición o circunstancia que implica cierto grado de riesgo o peligro para contraer una enfermedad. Al hablar del corazón y los vasos sanguíneos, el factor de riesgo se refiere a un aumento de las probabilidades de padecer una enfermedad cardiovascular o un ataque cerebral inclusive. Si bien es especialmente utilizado en relación al riesgo de la enfermedad coronaria, el mismo es aplicado a un sinnúmero de patologías entre las cuales se encuentra la HP²⁹.

Por otra parte, se entiende por condiciones asociadas cuando existe una incidencia estadística significativamente mayor de HP en relación con un factor predisponente^{24,29}. Durante el encuentro de Evian (1998), diferentes factores de riesgo y condiciones asociadas fueron consideradas, de acuerdo a su estrecha relación con HP y su probable papel en la causalidad de la misma. Siendo clasificadas en definido, muy probable, posible y poco probable (Tabla 4)²⁹. Mientras que en la infancia, la distribución de la HP por sexo no muestra diferencias³⁰, es más frecuente en las mujeres, donde suele manifestarse en la tercera década de la vida, una década antes que en los varones, siendo rara su presentación luego de la sexta década de la vida (< 10% de los casos)^{20,30-36}.

Evaluación y diagnóstico

En los últimos cincuenta años, hemos asistido a una transformación radical de los conceptos de la medicina con respecto al término de HP. En los años '70 se incrementó la incidencia de esta enfermedad relacionada al consumo de anorexígenos³⁷⁻⁴². Hasta el hallazgo de esta vinculación, la enfermedad era considerada una rareza de causa desconocida, incurable e intratable (la supervivencia media durante los años '80 cuando la terapéutica era limitada no superaba los 2,5 años).

Tabla 4. Factores de riesgo y condiciones asociadas de acuerdo al nivel de evidencia

1. DROGAS Y TOXINAS	
1.1 Definido	Aminorex Fenfluramina Dexfenfluramina Aceite tóxico de colza
1.2 Muy probable	Anfetaminas L-triptófano
1.3 Posible	Meta-anfetaminas Cocaína Agentes quimioterápicos
1.4 Poco probable	Antidepresivos Anticonceptivos orales Terapia estrogénica Cigarrillo
2. CONDICIONES MÉDICAS Y DEMOGRÁFICAS	
2.1 Definido	Sexo
2.2 Posible	Embarazo Hipertensión sistémica
2.3 Poco probable	Obesidad
3. ENFERMEDADES	
3.1 Definido	Infección por el virus de inmunodeficiencia humana
3.2 Muy probable	Hipertensión portal/ Enfermedad hepática Enfermedad del tejido conectivo Cortocircuito cardíaco sistémico-pulmonar congénito
3.3 Posible	Enfermedad tiroidea Condiciones hematológicas Asplenia secundaria a esplenectomía Enfermedad de las células de Hoz β-talasemia Desordenes mieloproliferativos crónicos Enfermedades genéticas o metabólicas Enfermedad de depósito de glucógeno tipo 1a (Enfermedad de Von Gierke) Enfermedad de Gaucher Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Enfermedad de Rendu- Osler- Weber)

A partir de allí, comenzaron a surgir registros de pacientes con HP y de las terapéuticas disponibles^{36,43,44}, cuyos resultados fueron difundidos a fines de la década del '80 y principios de los '90.

Los datos obtenidos llevaron a reuniones de expertos y el consecuente nacimiento de las diversas clasificaciones y esquemas terapéuticos, los cuales se fueron modificando a lo largo de los años de la mano de los progresos obtenidos^{45,46}. A pesar de ello, el diagnóstico de la enfermedad continúa realizándose tardíamente debido a que la presencia de signos y síntomas iniciales suelen ser inespecíficos y sutiles, muy parecidos a los de otras enfermedades pulmonares y cardíacas, llevando a la confusión y el subdiagnóstico. Así, el tiempo transcurrido desde la

sospecha clínica hasta el diagnóstico de HP suele ser en promedio 2,5 años³⁰.

Algunos autores sugieren que pacientes con disnea de esfuerzo y dolor de pecho, con o sin mareos, síncope y/o signos de falla cardíaca derecha de causa desconocida, deberían ser evaluados sistemáticamente para descartar la posibilidad de padecer HP⁴⁷.

El diagnóstico de certeza sólo se establece a través del cateterismo derecho, siendo el único método que permite establecer el diagnóstico de HP y grado de HP y permite, junto a otros métodos diagnósticos, descartar otras posibles causas de HP¹⁸.

Según el diagrama modificado de Barst, el procedimiento diagnóstico se divide en: *fase de sospecha clínica, fase de detección, fase de clasificación y fase de evaluación* (Tabla 5). Esto va a permitir hacer el diagnóstico, clarificar dentro de la clasificación el tipo de HP y evaluar el deterioro funcional y hemodinámico del paciente.

Fase de sospecha clínica

Cuando la disnea está presente y no existe otra explicación (cardíaca o respiratoria) se debe pensar en la posibilidad de que nuestro paciente presente HAP. Esta sospecha debe ser aun considerada con mayor énfasis en los pacientes perteneciente a grupos de riesgo relacionados a historia familiar o procesos asociados a HAP. Muchos expertos consideran necesario realizar controles periódicos en los grupos de riesgo y, de esta forma, hacer el diagnóstico precoz en los pacientes asintomáticos portadores de esta patología evitando y/o retrasando la progresión de la enfermedad⁴⁸⁻⁵⁰.

La disnea de esfuerzo progresiva suele ser el síntoma más frecuente, expresa la incapacidad para aumentar el flujo sanguíneo pulmonar durante el ejercicio^{51,52}.

Otros síntomas pueden incluir fatiga, angina y síncope. Los síntomas en reposo son reportados en casos avanzados.

Tabla 5. Procedimiento diagnóstico según el esquema modificado de Barst

I. Sospecha:	- Síntomas - Examen físico - Procedimientos diagnósticos - Hallazgos
II. Detección:	- ECG - Rx de tórax - ETT
III. Clasificación:	- EFR- Gamagrafía V/P - TAC - Angiografía pulmonar
IV. Evaluación:	- CF (test de caminata 6 min.) - Hemodinámicos: cateterismo derecho - PVRP - Otros: inmunológicos - serología - VIH

ECG: electrocardiograma. Rx de tórax: radiografía de tórax. ETT: ecocardiograma transtorácico. EFR: estudio funcional respiratorio. V/P: ventilación/perfusión. TAC: tomografía axial computarizada. CF: clase funcional. PVRP: prueba de vasorreactividad pulmonar. VIH: virus de inmunodeficiencia adquirida.

Fase de detección

Si bien la disnea suele ser el síntoma capital inicial más frecuente, al inicio suele estar ausente o su presencia es de aparición súbita y en reposo. Es por ello, que la historia clínica detallada orientada a los antecedentes del paciente es importante en la sospecha de esta enfermedad^{18,53}.

Esta fase requiere de investigaciones para confirmar el diagnóstico de HP.

Si bien, el electrocardiograma y la radiografía de tórax pueden sugerir su presencia, la ecocardiografía transtorácica es el método no invasivo que ha permitido avanzar en la detección de esta enfermedad^{18,22,54}.

La ecocardiografía y el continuo desarrollo de nuevas técnicas de ultrasonido nos permiten obtener parámetros hemodinámicos del árbol vascular pulmonar, tales como presiones pulmonares (sistólica, diastólica y media), resistencia vascular pulmonar, presión capilar y capacitancia pulmonar; brindando información completa de manera no invasiva⁵⁵; pero, el *gold standard* en la evaluación de parámetros hemodinámicos pulmonares y la confirmación del diagnóstico definitivo de HP se realizará mediante el cateterismo derecho.

La ecocardiografía permite, además, determinar en el mismo procedimiento: el estado del aparato valvular, la morfología y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el grosor parietal, los diámetros del ventrículo derecho, la presencia de comunicaciones interauriculares o interventriculares y la estimación de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs)⁵⁶. La PAPs medida por ecocardiografía Doppler se correlaciona con la medida directa mediante un cateterismo en la mayoría de los casos, aunque existen excepciones¹⁸.

En la HAPI, varios hallazgos ecocardiográficos se correlacionan con aumentos moderados a significativos de la presión en la arteria pulmonar: dilatación de cavidades derechas, hipertrofia y disminución de la contractilidad de la pared del VD, derrame pericárdico, movimiento paradójico del *septum* interventricular y el grado de insuficiencia de la válvula tricúspide y pulmonar^{57,58}.

El ecocardiograma tiene además valor para excluir otras afecciones cardíacas causantes de HP: cardiopatías congénitas, miocárdicas y valvulares^{56,59,60}.

Fase de clasificación

En esta fase, el profesional debe valerse de los datos obtenidos en la historia clínica y diversos estudios complementarios guiados por la misma, para confirmar o descartar las enfermedades de los grupos II a V, y aquellas asociadas del grupo I.

La simple ubicación en alguno de los diferentes grupos de la clasificación será de vital significación para poder implementar el esquema terapéutico más apropiado y contribuirán a determinar una aproximación pronóstica de la enfermedad.

Esta fase es de fundamental importancia para la determinación de la existencia o no de procesos asociados a la HP.

En la reunión realizada en Dana Point, un grupo de expertos ha propuesto una clasificación que es la utilizada mayormente en reemplazo de la clasificación de Venecia (Tabla 1)⁶¹.

Fase de evaluación funcional

Una vez lograda la clasificación de la patología, surge la fase de la evaluación funcional de la misma. En esta fase, aparte de la detección hemodinámica de la PAPm imprescindible para el diagnóstico definitivo, es necesario determinar el grado funcional de nuestro paciente, generalmente, utilizando la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA)⁶², y valiéndonos además de métodos complementarios más objetivos (máximo consumo de oxígeno, prueba ergométrica graduada, prueba de caminata de los 6 minutos)⁶³⁻⁷⁰.

Como comentáramos, el diagnóstico definitivo de HP y la cuantificación de su gravedad requiere la realización de un cateterismo derecho con el objeto de medir presiones pulmonares y volumen minuto cardíaco (VMC). El mismo debe incluir la realización de una angiografía pulmonar (cuando el centellograma pulmonar ventilación/perfusión sugiera la sospecha de obstrucción mecánica en el flujo de la arteria pulmonar), medición de la saturación de sangre venosa mixta, exclusión de cortocircuitos intracardíacos y evaluación de la vasoreactividad pulmonar mediante drogas de rápida acción (óxido nítrico inhalado, prostanoides, adenosina)⁷¹⁻⁷⁵. Si bien el estudio de vasoreactividad pulmonar ofrece una valoración pronóstica de la patología y permite detectar un pequeño grupo de pacientes respondedores a la administración crónica de bloqueantes de los canales de calcio, es opinión de los autores que, debido a la creciente accesibilidad a nuevas terapéuticas, es probable que el mismo pierda su relación costo-beneficio en el corto plazo.

El procedimiento se debe realizar por un profesional experimentado⁷⁶, mediante la colocación de un catéter Swan-Ganz de triple luz, preferentemente por vía yugular interna, guiado con un intensificador de imágenes y deben registrarse: presión en aurícula derecha, presión media de arteria pulmonar, presión capilar pulmonar de enclavamiento, VMC y los diferentes cálculos derivados de las mediciones realizadas (resistencias vasculares, trabajo cardíaco, etc.)^{22,52,77,78}.

La realización rutinaria de un cateterismo cardíaco izquierdo no está indicada en la evaluación de la HAP y sólo debe realizarse cuando se sospecha la coexistencia de cardiopatía y en aquellos pacientes con HP asociada a tromboembolismo pulmonar crónico que serán sometidos a una tromboendarterectomía pulmonar.

Tratamiento de la hipertensión pulmonar

En los últimos años, los avances en el tratamiento de esta enfermedad nos permiten diseñar diversas estrategias terapéuticas.

Actualmente, el avance demostrado por los beneficios de los nuevos fármacos evaluados en estudios controlados y

la infusión endovenosa continua de prostaciclina (PGI₂), inicialmente considerados como una etapa previa al trasplante, son parte de la indicación en el tratamiento habitual del paciente⁷⁹, dejando para el último escalón terapéutico al trasplante pulmonar y cardiopulmonar; pero todos ellos con un objetivo claro, la mejoría de la calidad de vida y de la supervivencia de los pacientes con HAP⁸⁰.

Lograr un tratamiento eficaz en HAP tiene como objetivo mejorar la calidad de vida, los síntomas, la tolerancia al ejercicio y la supervivencia de los pacientes.

Las medidas generales para cualquier tipo de HP pueden ser consideradas en el tratamiento de la HAP. Un metaanálisis sobre 23 estudios randomizados en pacientes con HAP con un seguimiento de 14 semanas, informó reducción de la mortalidad (43%) y en las hospitalizaciones (61%) en los pacientes tratados con drogas específicas para el tratamiento de la HP en relación al grupo placebo⁸¹.

Medidas generales

Sostén psicosocial

El diagnóstico de esta enfermedad conlleva a los pacientes a cierto grado de aislamiento, por lo que la inserción de éstos y sus familiares a grupos de apoyo psicológico y social puede tener efectos positivos, evitando el impacto de situaciones negativas (depresión, ansiedad, falta de adherencia a la terapéutica instituida).

En Argentina, diversas agrupaciones de pacientes e instituciones sin fines de lucro brindan su apoyo desinteresado a pacientes portadores de esta patología [Ej.: Hipertensión Pulmonar Argentina www.hipertensionpulmonarargentina.org; Fundación Argentina de Asistencia al Paciente con EPOC y otras enfermedades relacionadas (FUNDEPOC) www.fundepoc.org; Fundación del Tórax www.fundaciontorax.org.ar], entre otras instituciones asistenciales que cuentan con programas de apoyo social y psicológico.

Actividad física

La inactividad física de pacientes portadores de patologías crónicamente invalidantes como la que nos ocupa termina en un desacondicionamiento muscular que limita aún más al paciente, confinándolo al reposo absoluto.

Un estudio reciente demostró un impacto positivo en pacientes con HAP que tomaron parte en programas de entrenamiento físico⁸². En casos avanzados de HAP el deterioro progresivo de la clase funcional resulta en una pérdida de la masa muscular, por lo que programas de rehabilitación pueden resultar altamente beneficiosos.

Prevención de infecciones

La prevención de infecciones es considerada necesaria con el empleo de vacunas específicas (anti-neumocócica, anti-influenza, anti-hepatitis B)⁸³.

Con el mismo objetivo, controles odontológicos y ginecoló-

gicos periódicos ayudarán a prevenir fenómenos infecciosos que pueden agravar el estado del paciente.

Embarazo

Según las guías y los consensos de expertos de la Sociedad Europea de Cardiología, el embarazo se asocia con una mortalidad del 30% al 50% en los pacientes con HAP⁸⁴, por lo que es considerado una contraindicación en esta enfermedad.

Si bien, los anticonceptivos orales con contenido estrogénico tienen un efecto protrombótico, su utilización a bajas dosis asociado con anticoagulación oral puede disminuir el riesgo mayor de contraer un embarazo⁸⁵. También, es importante recordar que los antagonistas de los receptores de endotelina (bosentán) pueden disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales (noretisterona y etinil-estradiol)⁸⁶. Aquellos pacientes que decidan un embarazo o continuar con el mismo requieren un manejo especializado, con terapias adecuadas y en acuerdo entre el paciente, su familia, el médico de cabecera, el neumonólogo, el cardiólogo y el obstetra, considerando el alto riesgo de agravamiento de la patología y el riesgo de malformaciones que puede presentar el recién nacido como consecuencia de alguna de las medicaciones que recibe la paciente^{87,88}.

Oxigenoterapia

Si bien no existen evidencias sobre la necesidad de oxígeno suplementario, tampoco en pacientes que usen como medio de transporte la vía aérea en vuelos prolongados, es conocido el efecto de la hipoxia prolongada por lo que, debería considerarse suplementos de oxígeno en pacientes clase funcional III-IV (NYHA)¹³.

La cirugía electiva es considerada de riesgo en estos pacientes. Si bien, no se conoce que tipo de anestesia genera menos riesgos, la epidural es probablemente mejor tolerada comparada con la anestesia general¹³. Su elección deberá basarse en la mantención de un adecuado volumen minuto evitando la hipotensión arterial.

La utilización de vasodilatadores inhalatorios o intravenosos como el óxido nítrico (ON) y las prostaciclina pueden ser de utilidad ante la presencia de falla ventricular derecha perioperatoria, en caso de exacerbación de la hipertensión pulmonar³⁷.

Fármacos inespecíficos

Tienen como objetivo mejorar los signos y síntomas resultados de la falla ventricular derecha y la hipoxemia.

Digitálicos

Si bien el efecto inotrópico positivo de la digital no es sumamente importante, los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la hemodinamia en pacientes portadores de HP parecen ser beneficiosos, posiblemente debido a la

suma del efecto inotrópico positivo sobre el ventrículo derecho, mejorando el volumen minuto⁸⁹.

Oxígeno

Aunque la administración de oxígeno ha demostrado disminuir la resistencia vascular pulmonar en pacientes con HAP, no hay estudios randomizados que avalen un efecto beneficioso a largo plazo^{1,90}. La terapia con oxígeno ambulatorio puede ser considerada cuando hay evidencia de beneficio sintomático y episodios de desaturación con el ejercicio.

Diuréticos de asa

La congestión presente en los pacientes portadores de HP resulta generalmente en la utilización casi rutinaria de diuréticos de asa. Sin embargo, la falta de indicación y adecuada educación de los pacientes portadores de HP para la realización de una dieta hiposódica adecuada suele derivar en el abuso de los diuréticos de asa en este tipo de pacientes, siendo por todos conocida que la sobreactivación neurohumoral resultante de su no controlada utilización puede resultar perjudicial, ya que es conocido el incremento en la morbimortalidad de los pacientes portadores de falla de bomba relacionados con la dosis de este tipo de diuréticos⁹¹.

Por su parte, las guías recomiendan su utilización en pacientes con HP y falla del ventrículo derecho con signos y síntomas de congestión; ya que si bien no hay estudios randomizados, la experiencia ha demostrado mejoría sintomática en estos pacientes^{1,90}.

Antialdosterónicos

La congestión en los pacientes con HP se acompaña de importante activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La administración de antialdosterónicos (espironolactona, eplerenona) no sólo contribuye al control de los efectos deletéreos que produce la sobreactivación del sistema neurohumoral, sino que posiblemente otorguen un efecto beneficioso adicional al actuar sobre la fibrosis, el remodelado vascular y ventricular al bloquear los efectos deletéreos de la aldosterona sobre sus receptores^{92,93}.

Fármacos específicos

Son aquellos que actúan en los mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad. En este grupo se encuentran los anticoagulantes orales, los bloqueantes cálcicos, los prostanoideos, los antagonistas de la endotelina, los donantes de ON y los moduladores de la actividad del ON.

Anticoagulación oral

Desde el reporte de Fuster y colaboradores⁹⁴ del uso de anticoagulación en pacientes con HAPI en el cual mostró

una mayor supervivencia, han aparecido nuevas evidencias disponible acerca del beneficio de la anticoagulación oral en pacientes con HP en varios estudios retrospectivos, de los cuales algunos de ellos tuvieron resultados positivos⁹⁴⁻⁹⁶.

Bloqueantes cálcicos

En los años '80 la utilización de los bloqueantes de los canales de calcio constituía una de las únicas terapéuticas disponibles para tratar de mejorar la signosintomatología de los pacientes portadores de HP⁹⁷⁻¹⁰¹.

En el 3º simposio mundial de HP realizado en Venecia (Italia)²⁸, se propuso que una respuesta positiva en la prueba de vasoreactividad pulmonar (PVRP) era predictora de respuesta a largo plazo de altas dosis de bloqueantes cálcicos basados en algunos estudios^{71,72,102}; sin embargo, los beneficios hemodinámicos y de supervivencia reportados se observaron en un porcentaje reducido de pacientes (<10%) respondedores en la PVRP¹⁰³.

Según expertos, los beneficios se observaron en estudios de pacientes con HAPI, no así en otras formas de HP en los cuales el beneficio de altas dosis de estas drogas no fue establecido¹⁰⁴, pero su escasa aplicabilidad podría perder importancia, según opinión de los autores, basados en la mayor accesibilidad a diferentes terapéuticas específicas más efectivas disponibles en la actualidad (Figura 1).

Prostanoideos

La prostaglandina I₂ es un potente relajante del músculo liso vascular, de corta duración. Es liberada por el endotelio y las plaquetas y posee además interesantes efectos antimitogénico y antiagregante¹⁰⁵. Se han sintetizado actualmente varios análogos de la prostaglandina que poseen propiedades similares al compuesto madre, pero diferentes vías de administración que tienden a facilitar su aplicación clínica (Figura 1).

Su utilización se remonta a los beneficios obtenidos mediante el uso continuo de una prostaciclina endovenosa (epoprostenol) que demostró mejorar los síntomas y el pronóstico de los pacientes en clase funcional avanzada (III-IV de la NYHA) portadores de HAP de diferente etiología¹⁰⁶. Si bien, la administración endovenosa de epoprostenol mejora los síntomas, la capacidad al ejercicio y el estado hemodinámico de los pacientes con HAP, el aumento en la supervivencia sólo se observó en los pacientes con HAPI¹⁰⁷.

La administración endovenosa del epoprostenol requiere del implante de un catéter en forma permanente, y la utilización de una bomba de infusión continua ambulatoria, dando lugar a diversos efectos colaterales y serias complicaciones que limitan su utilización¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Los inconvenientes que presenta la administración intravenosa continua motivaron el progreso en la investigación cuyos avances determinan la aplicación actual en forma más segura y con semejante eficacia de análogos más estables por vía inhalatoria (iloprost^{109,111-114} o treprosti-

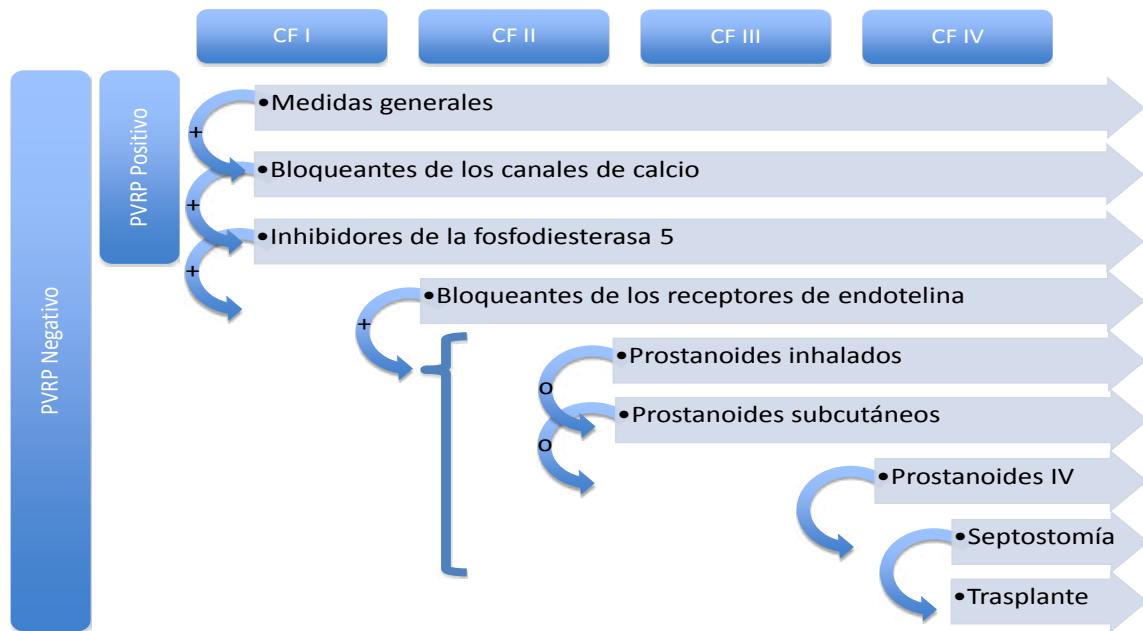


Figura 1. Indicación terapéutica para la hipertensión arterial pulmonar en base a clase funcional y prueba de vasorreactivas pulmonar. CF: clase funcional. IV: intravenoso. PVRP: prueba de vasorreactividad pulmonar.

nil¹¹⁵⁻¹¹⁷) y subcutánea continua (treprostínil)¹¹⁸⁻¹²³ y que continúan hacia el desarrollo de formulaciones por vía oral (beraprost¹²⁴ o treprostínil¹²⁵), cuya eficacia en el largo plazo aun está en estudio¹²⁴.

Antagonistas del receptor de endotelina 1

La endotelina-1 (ET-1) es un poderoso agente vasoconstrictor. Ejerce su efecto a través de la estimulación de uno de sus receptores (ET-Ar). La estimulación de estos receptores tipo A de la ET produce también un importante efecto en la estructura del vaso sanguíneo al promover la proliferación del músculo liso vascular.

Por otra parte, la estimulación de los receptores tipo B de endotelina (ET-Br) induce la vasodilatación.

Las investigaciones tendientes a la utilización de esta vía terapéutica en el tratamiento de la HP tuvieron sus inicios en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con la utilización de un antagonista de la ET-1 con efecto sobre ambos receptores (bosentán). Dichos estudios no progresaron debido al hallazgo de efectos tóxicos a nivel hepático que limitaban su utilización masiva¹²⁶⁻¹³⁰, pero los hallazgos iniciales motivaron su investigación en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, abriendo el campo a una nueva terapéutica para esta patología¹³¹⁻¹³³.

Existen actualmente dos tipos de antagonistas de los receptores de la endotelina 1 (ARE) disponibles, que están siendo utilizados en diferentes tipos de la clasificación de hipertensión pulmonar y en diferentes estadios de las mismas: aquellos con acción sobre ambos receptores (ET-Ar y ET-Br) como bosentán¹³⁴⁻¹⁴⁴ (ARE no selectivo) y aquellos con acción predominante sobre el receptor

tipo A (ARE selectivo) como ambrisentán¹⁴⁵⁻¹⁵⁰, darusentán¹⁵¹⁻¹⁵⁶ y sitaxsentán¹⁵⁷⁻¹⁶¹.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE-5) actúan a nivel pulmonar interfiriendo en la acción de la fosfodiesterasa (PDE-5) que degrada el guanosin monofosfato cíclico (GMPC), molécula por cuyo intermedio ejerce su efecto vasodilatador el ON¹⁶². El ON se une a los receptores de la enzima guanilatociclasa, provocando el incremento de los niveles de GMPC y la consecuente relajación del músculo liso.

Sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la PDE-5. Su estructura molecular es similar a la del GMPC, compitiendo por la unión de ésta a la PDE-5 y dando como resultado un incremento de los niveles de GMPC.

Este tipo de fármaco, investigado en sus inicios por su efecto antihipertensivo¹⁶³, demostró su utilidad en la disfunción sexual masculina^{164,165} y, posteriormente, en el tratamiento de la hipertensión pulmonar¹⁶⁶⁻¹⁶⁸.

Los iPDE-5, como sildenafil, producen una disminución de la PAPm y se han observado beneficios adicionales cuando se lo combina con ON¹⁶⁹⁻¹⁷¹ o iloprost inhalado^{168,172-176}.

Los principios activos como tadalafil y vardenafil poseen el mismo mecanismo de acción que sildenafil, pero su efecto es más prolongado¹⁷⁷.

Recientes estudios avalan la utilización de tadalafil para el tratamiento de la HAP, la cual posee la ventaja de su mayor duración de acción¹⁷⁸⁻¹⁸². La droga es administrada una vez al día y demostró mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en pacientes portadores

de HAP^{182,183}. Efectos similares han sido descriptos recientemente con la utilización de vardenafil¹⁸⁴.

Donantes de ON

En los años 70, fueron descubiertos los efectos vasodilatadores de la liberación del ON mediante la relajación de la capa muscular de los vasos sanguíneos.

En los 80, los hallazgos en el cuerpo humano de pequeñas cantidades de ON a partir de L-arginina ayudan a comprender el mecanismo de acción de diversos nitratos empleados como relajantes del músculo liso.

Todos estos hallazgos culminaron en el año 1988, con un merecido premio Nobel compartido de Fisiología y Medicina a tres estadounidenses, el químico Robert Furchgott, al médico farmacólogo Ferid Murad y el farmacólogo Louis J. Ignarro.

El ON se sintetiza por intermedio de la acción de una enzima, la óxido nítrico sintasa (ONS), a partir de un aminoácido: L-arginina, produciendo ON y L-citrulina, ante la presencia de una coenzima, la nicotinamida adenín-dinucleótido fosfato reducido o NAD-fosfato reducido (NADPH) y oxígeno.

El ON es producido por una amplia variedad de tipos celulares entre las que se encuentran las células endoteliales.

En condiciones fisiológicas, existen 3 tipos de ONS, las calcio dependientes (cNOS) presentes en el endotelio y neuronas y la inducible e independiente del calcio (iONS)

Cuando el ON es producido en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, funciona como regulador paracrino; difunde al interior de las células musculares lisas, donde induce la producción de GMPc (guanosin monofosfato cíclico) por la enzima guanilato ciclasa, relajando la musculatura vascular y produciendo vasodilatación.

L-Arginina

Como comentáramos, al ser la L-arginina el sustrato del ON, posee una fundamentación para su uso en el tratamiento de la HAP¹⁸⁵⁻¹⁸⁷; además, estudios recientes evidencian la promoción de angiogénesis producida por la administración de L-arginina en pulmones hipóxicos, lo que avalaría también su utilidad¹⁸⁸.

Estatinas

Si bien las estatinas no son utilizadas regularmente para el tratamiento de la HP, se ha encontrado que la simvastatina mejora la transmisión de señal del receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea (BMP-2) implicada en el remodelado vascular, mejorando la función endotelial e induciendo apoptosis en las lesiones proliferativas vasculares pulmonares¹⁸⁹.

La estabilización de la función endotelial atribuida a las estatinas se sumarían a su efecto sobre la prevención de la degradación de la ONS, estabilizando el mRNA del

mismo y a su efecto antimitogénico en el músculo liso vascular^{190,191}.

Combinación de drogas

La combinación de drogas constituye una opción en los pacientes que no responden a la terapia con una droga. Numerosos estudios han sido publicados con posibles combinaciones, la asociación de inhibidores de la fosfodiesterasa y/o antagonista de los receptores de endotelina y/o prostanoides constituye una de las prácticas más habituales en la terapia actual (Figura 1), dependiendo de la tolerancia, la clase funcional y los efectos adversos.

En la Figura 1, se puede observar la secuencia práctica que se aplica en la mayoría de los casos sumando o agregando terapéuticas con la finalidad de mejorar la clase funcional, la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

Conclusiones

Los estudios clínicos y la actividad científica por parte de expertos han permitido y permiten ampliar los conocimientos acerca de los mecanismos fisiopatológicos y el desarrollo de la hipertensión pulmonar. Si bien, el diagnóstico y tratamiento continúa siendo complejo y el pronóstico de los pacientes sombrío, las nuevas estrategias para lograr un diagnóstico precoz facilitarán un inicio temprano de las diferentes drogas como alternativa terapéutica y nos posibilitarán mantener una actitud positiva acerca de futuros resultados.

Consideramos en nuestra revisión desarrollar conceptos y brindar información con el objetivo de lograr el diagnóstico precoz de los pacientes, iniciar terapéuticas tempranas, y realizar la correcta derivación a centros de referencia para ser asistidos por equipos multidisciplinarios en casos seleccionados.

Referencias bibliográficas

1. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Al Attar N, Andreotti F, Aschermann M, Astegiano R, Benza R, Berger R, Bonnet D, Delcroix M, Howard L, Kitsiou AN, Lang I, Maggioni A, Nielsen-Kudsk JE, Park M, Perrone-Filardi P, Price S, Domenech MT, Vonk-Noordegraaf A, Zamorano JL. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the european society of cardiology (esc) and the european respiratory society (ers), endorsed by the international society of heart and lung transplantation (ishlt). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-2537
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in france: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023-1030

3. Hyduk A, Croft JB, Ayala C, Zheng K, Zheng ZJ, Mensah GA. Pulmonary hypertension surveillance--united states, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ.* 2005;54:1-28
4. Galie N, Manes A, Uguccioni L, Serafini F, De Rosa M, Branzi A, Magnani B. Primary pulmonary hypertension: Insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest.* 1998;114:184S-194S
5. Lang IM, Klepetko W. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension, a frequently undiagnosed condition. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:120-125
6. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G. [guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension]. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:523-566
7. Halank M, Kolditz M, Langner S, Hoffken G. [pulmonary veno-occlusive disease - a rare form of pulmonary arterial hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133 Suppl 6:S212-214
8. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1964-1973
9. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jais X, Yaici A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2009;33:189-200
10. Wittine LM, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2010;12:131-141
11. Torbicki A. Pulmonary thromboembolic disease. Clinical management of acute and chronic disease. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:832-849
12. Montani D, Dorfmueller P, Maitre S, Jais X, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. [pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis]. *Presse Med.* 2010;39:134-143
13. El-Gabaly M, Farver CF, Budev MA, Mohammed TL. Pulmonary capillary hemangiomatosis imaging findings and literature update. *J Comput Assist Tomogr.* 2007;31:608-610
14. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the national heart, lung, and blood institute, primary pulmonary hypertension registry. *Circulation.* 1989;80:1198-1206
15. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tudor RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:25S-32S
16. Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, Jones PL, Maitland ML, Michelakis ED, Morrell NW, Newman JH, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Voelkel NF, Yuan JX-J, Humbert M. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S10-19
17. Jeffery TK, Wanstall JC. Pulmonary vascular remodeling: A target for therapeutic intervention in pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther.* 2001;92:1-20
18. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:40S-47S
19. Hoepfer MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, Torbicki A. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: Clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:48S-55S
20. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kerner SK, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107:216-223
21. 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
22. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S55-66
23. Proceedings of the 4th world symposium on pulmonary hypertension, february 2008, dana point, california, USA. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S1-117
24. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzone G, McGregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Barbera JA, Gibbs S, Hoepfer M, Humbert M, Naeije R, Pepke-Zaba J. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the european society of cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:2243-2278
25. Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* 2001;22:385-391, vii
26. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:5S-12S
27. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing Z-C, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S43-54
28. Proceedings of the 3rd world symposium on pulmonary arterial hypertension. Venice, italy, june 23-25, 2003. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1S-90S
29. Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Herve P, Simonneau G. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med.* 2001;22:459-475
30. Hyduk A. *Pulmonary hypertension surveillance : United states, 1980-2002.* Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2005.
31. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Phillips JA, 3rd, Newman JH. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:93-97
32. Theres H, Maier B, Matteucci Gothe R, Schnippa S, Kallischnigg G, Schuren KP, Thimme W. Influence of gender on treatment and short-term mortality of patients with acute myocardial infarction in berlin. *Z Kardiol.* 2004;93:954-963
33. Ross-Ascuitto N, Ascuitto RJ, Darnell J. A pregnant woman with moderate pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol.* 1995;16:31-32
34. Weiss BM, Hess OM. Analysis of pulmonary vascular disease in pregnant women. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1658
35. Weiss BM, Maggiorini M, Jenni R, Lauper U, Popov V, Bombeli T, Spahn DR. Pregnant patient with primary pulmonary hypertension: Inhaled pulmonary vasodilators and epidural anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2000;92:1191-1194
36. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-349
37. Rivier JL, Jaeger M, Desbaillets P, Reymond C. Hypertension arterielle pulmonaire primitive et anorexigene. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1971;64:607
38. Berthou JD, Delahaye JP, Brune J, Dorsit G, Delaye J, Roques JC, Gonin A. Hypertension arterielle pulmonaire apparemment primitive chez une femme ayant pris des anorexigens (aminorex). *Rev Tuberc Pneumol (Paris).* 1972;36:944-951
39. Chardonnens JD. Une entite clinique nouvelle et ephemere: L'hypertension arterielle pulmonaire consecutive a la prise d'un anorexigene. (etude de 21 observations). *Rev Med Suisse Romande.* 1972;92:845-878
40. Rivier JL, Jaeger M, Reymond C, Desbaillets P. Hypertension arterielle pulmonaire primitive et anorexigene. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1972;65:787-796
41. Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenheim L. Anorexigens and pulmonary hypertension in the united states: Results from the surveillance of north american pulmonary hypertension. *Chest.* 2000;117:870-874
42. Eddahibi S, Adnot S. Anorexigen-induced pulmonary hypertension and the serotonin (5-HT) hypothesis: Lessons for the future

- in pathogenesis. *Respir Res.* 2002;3:9
43. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Elliott CG, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, et al. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. Experience from the national institutes of health registry on primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:1623-1630
 44. Fishman AP, NetLibrary Inc. The pulmonary circulation normal and abnormal mechanisms: Management, and the national registry. 1990:xiv, 551 p.
 45. Roman JS, Hernandez FJ, Palma MJ, Medina CO. [diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Rev Clin Esp.* 2008;208:142-155
 46. Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Jais X, Simonneau G. [guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.]. *Rev Mal Respir.* 2010;27:141-150
 47. Hoette S, Jardim C, de Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: An update. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* 2010;36:795-811
 48. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: Risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:453-459
 49. Reffo GC, Turrin M, Alessi A, Gabellini A, Forattini C. [early diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive bronchopneumopathy]. *Minerva Cardioangiolog.* 1987;35:267-272
 50. Nadel JA, Gold WM, Burgess JH. Early diagnosis of chronic pulmonary vascular obstruction. Value of pulmonary function tests. *Am J Med.* 1968;44:16-25
 51. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet.* 2003;361:1533-1544
 52. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax.* 1999;54:1107-1118
 53. Hegewald MJ, Markewitz B, Elliott CG. Pulmonary hypertension: Clinical manifestations, classification and diagnosis. *Int J Clin Pract Suppl.* 2007;5-14
 54. McGoon M, Guterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: Accp evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126:14S-34S
 55. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:225-239
 56. Carbone R, Bossone E, Bottino G, Monselise A, Rubenfire M. Secondary pulmonary hypertension--diagnosis and management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005;9:331-342
 57. Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension: The key role of echocardiography. *Chest.* 2005;127:1836-1843
 58. Hinderliter AL, Willis PWt, Long W, Clarke WR, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Biosblanc B, Koch G, Li S, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. Pph study group. Primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1999;84:481-484, A410
 59. Haneda T, Niwa T, Miura T, Miyazawa K, Takishima T. Echocardiographic and morphological features of the pulmonic valve in patients with primary pulmonary hypertension and those with secondary pulmonary hypertension resulting from left-to-right shunt. *Tohoku J Exp Med.* 1981;134:393-400
 60. Niederman MS, Matthay RA. Cardiovascular function in secondary pulmonary hypertension. *Heart Lung.* 1986;15:341-351
 61. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S43-54
 62. Hurst JW. The value of using the entire new york heart association's classification of heart and vascular disease. *Clinical cardiology.* 2006;29:415-417
 63. Guazzi M, Opasich C. Functional evaluation of patients with chronic pulmonary hypertension. *Ital Heart J.* 2005;6:789-794
 64. Rostagno C, Galanti G, Comeglio M, Boddi V, Olivo G, Gastone Neri Seneri G. Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure : journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology.* 2000;2:273-280
 65. Franciosa JA, Ziesche S, Wilen M. Functional capacity of patients with chronic left ventricular failure. Relationship of bicycle exercise performance to clinical and hemodynamic characterization. *The American journal of medicine.* 1979;67:460-466
 66. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. *Circulation.* 1981;64:1227-1234
 67. Zagolin BM, Wainstein GE, Uriarte GdCP, Parra RC. [clinical, functional and hemodynamic features of patients with pulmonary arterial hypertension]. *Rev Med Chil.* 2006;134:589-595
 68. Holverda S, Bogaard HJ, Groepenhoff H, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration.* 2007
 69. Triantafyllidi H, Kotsas K, Trivilou P, Orfanos SE, Lekakis J, Kremastinos D, Anastasiou-Nana M. The importance of cardiopulmonary exercise testing in the diagnosis, prognosis and monitoring of patients with pulmonary arterial hypertension. *Hellenic J Cardiol.* 2010;51:245-249
 70. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: An evidence-based review. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:159-173
 71. Oliveira EC, Ribeiro AL, Amaral CF. Adenosine for vasoreactivity testing in pulmonary hypertension: A head-to-head comparison with inhaled nitric oxide. *Respir Med.* 2010;104:606-611
 72. Limsuwan A, Khosithseth A, Wanichkul S, Khowsathit P. Aerosolized iloprost for pulmonary vasoreactivity testing in children with long-standing pulmonary hypertension related to congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73:98-104
 73. Oliveira EC, Amaral CF, Moura MA, Campos FT, Pauperio HM. Testing pulmonary vasoreactivity. *J Bras Pneumol.* 2008;34:838-844
 74. Robbins IM, Barst RJ, Channick RN, Rubin LJ. Pulmonary vasoreactivity in pph. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1267-1268
 75. Aranda M, Pearl RG. Inhaled nitric oxide and pulmonary vasoreactivity. *J Clin Monit Comput.* 2000;16:393-401
 76. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2546-2552
 77. Ranu H, Smith K, Nimako K, Sheth A, Madden BP. A retrospective review to evaluate the safety of right heart catheterization via the internal jugular vein in the assessment of pulmonary hypertension. *Clin Cardiol.* 2010;33:303-306
 78. Celermajer DS, Marwick T. Echocardiographic and right heart catheterization techniques in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2008;125:294-303
 79. Perrone SV. Estrategia terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card.* 2009;4:33-43
 80. Gorler H, Struber M, Ballmann M, Muller C, Gottlieb J, Warnecke G, Gohrbandt B, Haverich A, Simon A. Lung and heart-lung transplantation in children and adolescents: A long-term single-center experience. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:243-248
 81. Galie 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
82. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzappel N, Opitz C, Winkler J, Herth FF, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grunig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;114:1482-1489
83. Recommended adult immunization schedule: United states, 2011. *Annals of internal medicine*. 2011;154:168-173
84. 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;30:256-265
85. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2003;24:761-781
86. van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemans J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2006;44:113-118
87. Dhillon S, Keating GM. Bosentan: A review of its use in the management of mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9:331-350
88. Oldfield V, Lyseng-Williamson KA. Bosentan: A review of its use in pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6:189-208
89. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998;114:787-792
90. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Burgess EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, McGregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Barbera JA, Gibbs S, Hoeper M, Humbert M, Naeije R, Pepke-Zaba J. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the european society of cardiology. *European heart journal*. 2004;25:2243-2278
91. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;97:1759-1764
92. 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
93. Taniguchi I, Kawai M, Date T, Yoshida S, Seki S, Taniguchi M, Shimizu M, Mochizuki S. Effects of spironolactone during an angiotensin ii receptor blocker treatment on the left ventricular mass reduction in hypertensive patients with concentric left ventricular hypertrophy. *Circ J*. 2006;70:995-1000
94. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: Natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70:580-587
95. 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
96. Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: A qualitative systematic review. *Eur Respir J*. 2006;28:999-1004
97. Rubin LJ. Calcium channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1985;88:257S-260S
98. Andersson KE. Calcium channel blockers and pulmonary hypertension. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1986;58 Suppl 2:113-118
99. Guazzi MD, Bartorelli A, Loaldi A, Moruzzi P, Fiorentini C. Calcium channel blockade with nifedipine reduces the systemic and the pulmonary vascular reactivity to adrenergic activation in hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1986;4:S465-468
100. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: Evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1987;76:135-141
101. Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: Guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:1323-1327
102. Burakowski J, Kurzyrna M, Fijalkowska A, Kuca P, Szturmowicz M, Torbicki A. [inhaled nitric oxide (no) for vasoreactivity testing in pulmonary hypertension]. *Pol Arch Med Wewn*. 2004;111:443-448
103. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Iqbal V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111:3105-3111
104. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the american college of cardiology foundation task force on expert consensus documents and the american heart association developed in collaboration with the american college of chest physicians; american thoracic society, inc.; and the pulmonary hypertension association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1573-1619
105. 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;48:890-896
106. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostanol) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The primary pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med*. 1996;334:296-302
107. Barst RJ, Gibbs SR, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galie N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S78-84
108. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med*. 1994;121:409-415
109. Reichenberger F, Mainwood A, Morrell NW, Parameshwar J, Pepke-Zaba J. Intravenous epoprostenol versus high dose inhaled iloprost for long-term treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010
110. Dickinson MG, Scholvinck EH, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A, Snijder RJ, Berger RM. Low complication rates with totally implantable access port use in epoprostenol treatment of pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:273-279
111. Gessler T, Schmehl T, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized vasodilators in pulmonary hypertension. *JAerosol Med*. 2002;15:117-122
112. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-329
113. Olschewski H, Hoeper MM, Behr J, Ewert R, Meyer A, Borst MM, Winkler J, Pfeifer M, Wilkens H, Ghofrani HA, Nikkho S, Seeger W. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2010
114. Hoeper MM, Gall H, Seyfarth HJ, Halank M, Ghofrani HA, Winkler J, Golpon H, Olsson KM, Nickel N, Opitz C, Ewert R. Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009
115. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, Robbins IM, Olschewski H, Rubenfire M, Seeger W. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: A randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1915-1922
116. Voswinckel R, Reichenberger F, Gall H, Schmehl T, Gessler T, Schermuly RT, Grimminger F, Rubin LJ, Seeger W, Ghofrani

- HA, Olschewski H. Metered dose inhaler delivery of treprostinil for the treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22:50-56
117. Voswinckel R, Reichenberger F, Enke B, Kreckel A, Krick S, Gall H, Schermuly RT, Grimminger F, Rubin LJ, Olschewski H, Seeger W, Ghofrani HA. Acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008
118. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. 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;165:800-804
119. Vachiery JL, Hill N, Zwicke D, Barst R, Blackburn S, Naeije R. Transitioning from i.V. Epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2002;121:1561-1565
120. Rubenfire M, McLaughlin VV, Allen RP, Elliott G, Park MH, Wade M, Schilz R. Transition from iv epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: A controlled trial. *Chest.* 2007;132:757-763
121. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Bangera S, Shapiro L, Pott GB, Vnencak-Jones CL, Arneson C, Wade M, White RJ. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: A placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:137-149
122. Sagar R, Shapiro SS, Ross DJ, Fishbein MC, Zisman DA, Lynch JP, 3rd, Weigt SS, Ardehali A, Belperio JA. Treprostinil to reverse pulmonary hypertension associated with idiopathic pulmonary fibrosis as a bridge to single-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:964-967
123. Skoro-Sajer N, Lang I. The role of treprostinil in the management of pulmonary hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8:213-217
124. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hooper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1496-1502
125. Gotzkowsky SK, Dingemans J, Lai A, Mottola D, Laliberte K. Lack of a pharmacokinetic interaction between oral treprostinil and bosentan in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010
126. Roux S, Breu V, Ertel SI, Clozel M. Endothelin antagonism with bosentan: A review of potential applications. *J Mol Med.* 1999;77:364-376
127. Breu V, Ertel SI, Roux S, Clozel M. The pharmacology of bosentan. *Expert Opin Investig Drugs.* 1998;7:1173-1192
128. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903
129. Dietrich CG, Geier A, Lammert F. Bosentan for pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:292-294; author reply 292-294
130. Mulchey K, Bshouty Z. An atypical presentation of liver enzyme elevation resulting from bosentan use. *Can Respir J.* 2009;16:e54-56
131. Rubin LJ, Roux S. Bosentan: A dual endothelin receptor antagonist. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11:991-1002
132. Gilbert N, Luther YC, Miera O, Nagdyman N, Ewert P, Berger F, Lange PE, Schulze-Neick I. Initial experience with bosentan (tracleer) as treatment for pulmonary arterial hypertension (pah) due to congenital heart disease in infants and young children. *Z Kardiol.* 2005;94:570-574
133. O'Callaghan D, Gaine SP. Bosentan: A novel agent for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract.* 2004;58:69-73
134. Vassallo FG, Kodric M, Scarduelli C, Harari S, Potena A, Scarda A, Piattella M, Cassandro R, Confalonieri M. Bosentan for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Intern Med.* 2009;20:24-29
135. Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic advances in respiratory disease.* 2009;3:15-21
136. Valerio CJ, Coghlan JG. Bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension with the focus on the mildly symptomatic patient. *Vascular health and risk management.* 2009;5:607-619
137. Carter NJ, Keating GM. Bosentan: In pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Paediatr Drugs.* 2010;12:63-73
138. Jacobs W, Boonstra A, Brand M, Rosenberg DM, Schaaf B, Postmus PE, Vonk Noordegraaf A. Long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension in the first-line epoprostenol or first-line bosentan era. *J Heart Lung Transplant.* 2010
139. Kiakouama L, Cottin V, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C, Humbert M, Cordier JF. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis x: Long-term improvement with bosentan. *Eur Respir J.* 2010;36:202-204
140. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, Bresser P. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:85-91
141. Seibold JR, Denton CP, Furst DE, Guillemin L, Rubin LJ, Wells A, Maticci Cerinic M, Riemekasten G, Emery P, Chadha-Boreham H, Charef P, Roux S, Black CM. Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2101-2108
142. Perez-Villa F, Ferrero M, Sionis A, Castel A, Roig E. Therapy with sildenafil or bosentan decreases pulmonary vascular resistance in patients ineligible for heart transplantation because of severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:817-818
143. Day RW, Brockmeyer DL, Feola GP. Safe treatment of pulmonary hypertension with bosentan in a patient with moyamoya disease and cerebral ischemia. *J Child Neurol.* 2010;25:504-507
144. Keogh A, McNeil K, Williams TJ, Gabbay E, Proudman S, Weintraub RG, Wlodarczyk J, Dalton B. The bosentan patient registry: Long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Intern Med J.* 2009
145. Barst RJ. A review of pulmonary arterial hypertension: Role of ambrisentan. *Vascular health and risk management.* 2007;3:11-22
146. Newman JH, Kar S, Kirkpatrick P. Ambrisentan. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6:697-698
147. Cheng JW. Ambrisentan for the management of pulmonary arterial hypertension. *Clinical therapeutics.* 2008;30:825-833
148. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. 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;117:3010-3019
149. Hrometz SL, Shields KM. Role of ambrisentan in the management of pulmonary hypertension. *The Annals of pharmacotherapy.* 2008;42:1653-1659
150. Macintyre IM, Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. Ambrisentan and its role in the management of pulmonary arterial hypertension. *Drugs Today (Barc).* 2008;44:875-885
151. Hartman JC, Brouwer K, Mandagere A, Melvin L, Gorczynski R. Evaluation of the endothelin receptor antagonists ambrisentan, darusentan, bosentan, and sitaxsentan as substrates and inhibitors of hepatobiliary transporters in sandwich-cultured human hepatocytes. *Canadian journal of physiology and pharmacology.* 2010;88:682-691
152. Lip GY. Darusentan (abbott laboratories). *IDrugs.* 2001;4:1284-1292
153. Anand I, McMurray J, Cohn JN, Konstam MA, Notter T, Quitzau K, Ruschitzka F, Luscher TF. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the endothelina receptor antagonist trial in heart

- failure (earth): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:347-354
154. Bergler-Klein J, Pacher R, Berger R, Bojic A, Stanek B. Neurohumoral and hemodynamic effects of the selective endothelin antagonist darusentan in advanced chronic heart failure. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2004;23:20-27
155. Epstein BJ. Efficacy and safety of darusentan: A novel endothelin receptor antagonist. *The Annals of pharmacotherapy*. 2008;42:1060-1069
156. Liang F, Glascock CB, Schafer DL, Sandoval J, Cable L, Melvin L, Jr., Hartman JC, Pitts KR. Darusentan is a potent inhibitor of endothelin signaling and function in both large and small arteries. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2010;88:840-849
157. Scott LJ. Sitaxentan: In pulmonary arterial hypertension. *Drugs*. 2007;67:761-770; discussion 771-762
158. Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, Pepke-Zaba J, Fry-Smith A, Roberts J, Moore D. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-320
159. Faruqi S, Fathi H, Morice AH. Combination of sitaxentan and tadalafil for idiopathic pulmonary arterial hypertension following relapse on bosentan. *Int J Cardiol*. 2009
160. Lavelle A, Sugrue R, Lawler G, Mulligan N, Kelleher B, Murphy DM, Gaine SP. Sitaxentan-induced hepatic failure in two patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34:770-771
161. Pulido T, Sandoval J, Roquet I, Gutierrez R, Rueda T, Pena H, Santos E, Miranda MT, Lupi E. Interaction of acenocoumarol and sitaxentan in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Clin Invest*. 2009;39 Suppl 2:14-18
162. Ignarro LJ, Napoli C, Loscalzo J. Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide: An overview. *Circ Res*. 2002;90:21-28
163. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: Results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *The American journal of cardiology*. 1999;83:21C-28C
164. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, Osterloh IH, Gingell C. Sildenafil: An orally active type 5 cyclic gmp-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *International journal of impotence research*. 1996;8:47-52
165. Boolell M, Gepi-Attee S, Gingell JC, Allen MJ. Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction. *British journal of urology*. 1996;78:257-261
166. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart*. 2000;84:E4
167. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2000;343:1342
168. Wilkens H, Guth A, Konig J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, Bohm M, Sybrecht GW. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104:1218-1222
169. Bigatello LM, Hess D, Dennehy KC, Medoff BD, Hurford WE. Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide. *Anesthesiology*. 2000;92:1827-1829
170. Atz AM, Lefler AK, Fairbrother DL, Uber WE, Bradley SM. Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002;124:628-629
171. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, Ginns LC, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, Semigran MJ. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *The American journal of cardiology*. 2002;90:677-680
172. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 2002;136:515-522
173. Okyay K, Cemri M, Boyac B, Yalcin R, Cengel A. Use of long-term combined therapy with inhaled iloprost and oral sildenafil in an adult patient with Eisenmenger syndrome. *Cardiology in review*. 2005;13:312-314
174. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, Weissmann N, Ghofrani S, Enke B, Seeger W, Grimminger F. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42:158-164
175. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2004;125:580-586
176. Gurakan B, Kayiran P, Ozturk N, Kayiran SM, Dindar A. Therapeutic combination of sildenafil and iloprost in a preterm neonate with pulmonary hypertension. *Pediatric pulmonology*. 2011
177. Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: Comparison of efficacy and side effects of the pde-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil--review of the literature. *European journal of medical research*. 2002;7:435-446
178. Rosenzweig EB. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:127-132
179. Falk JA, Philip KJ, Schwarz ER. The emergence of oral tadalafil as a once-daily treatment for pulmonary arterial hypertension. *Vascular health and risk management*. 2010;6:273-280
180. Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA. Tadalafil: In pulmonary arterial hypertension. *Drugs*. 2010;70:479-488
181. Sawamura F, Kato M, Fujita K, Nakazawa T, Beardsworth A. Tadalafil, a long-acting inhibitor of pde5, improves pulmonary hemodynamics and survival rate of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension in rats. *Journal of pharmacological sciences*. 2009;111:235-243
182. Pepke-Zaba J, Beardsworth A, Chan M, Angalakuditi M. Tadalafil therapy and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2479-2485
183. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-2903
184. Jing ZC, Jiang X, Wu BX, Xu XQ, Wu Y, Ma CR, Wang Y, Yang YJ, Pu JL, Gao W. Vardenafil treatment for patients with pulmonary arterial hypertension: A multicentre, open-label study. *Heart*. 2009;95:1531-1536
185. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, Sato N, Sakamaki F, Kyotani S, Ueno K, Nakanishi N, Yamagishi M, Miyatake K. 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;163:887-891
186. Morris CR, Morris SM, Jr., Hagar W, Van Warmerdam J, Claster S, Kepka-Lenhart D, Machado L, Kuypers FA, Vichinsky EP. Arginine therapy: A new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:63-69
187. Fagan JM, Rex SE, Hayes-Licitra SA, Waxman L. L-arginine reduces right heart hypertrophy in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;254:100-103
188. Howell K, Costello CM, Sands M, Dooley I, McLoughlin P. L-arginine promotes angiogenesis in the chronically hypoxic lung: A novel mechanism ameliorating pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;296:L1042-1050
189. Kao PN. Simvastatin treatment of pulmonary hypertension: An observational case series. *Chest*. 2005;127:1446-1452
190. Hoepfer MM. Drug treatment of pulmonary arterial hypertension: Current and future agents. *Drugs*. 2005;65:1337-1354
191. Xing XQ, Gan Y, Wu SJ, Chen P, Zhou R, Xiang XD. Statins may ameliorate pulmonary hypertension via rhoA/rho-kinase signaling pathway. *Med Hypotheses*. 2006