

# Algoritmo de tratamiento de hipertensión pulmonar Guías de Hipertensión Pulmonar 2013, Niza ¿Qué cambiará para 2015?

Nicolás A. Atamañuk<sup>1</sup>

## Resumen

La hipertensión arterial pulmonar se caracteriza por ser una enfermedad de baja prevalencia, rápida progresión y difícil diagnóstico; situándola en un contexto médico de desafío, ya que estos pacientes son subdiagnosticados o son caracterizados de manera equívoca, y el tratamiento de los mismos termina siendo errado o ineficiente. Esto fue entendido hace ya varias décadas y motivó la creación de un algoritmo de tratamiento que permitió al médico tratante realizar de manera sistematizada una intervención terapéutica eficaz. El mismo fue cambiando con el paso de los años hasta su última versión, presentada en el 5° Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar (SMHP) en la ciudad de Niza, en 2013. Lo cierto es que si bien, presenta una similitud bastante general respecto al previo (4° SMHP, Dana Point 2008), el mismo refleja algunos cambios conceptuales, y de este algoritmo a la actualidad contamos con nuevas evidencias en torno a estos nuevos conceptos. Es el propósito de esta revisión analizar cuales fueron estos cambios y la vigencia al 2015 o no, de los mismos.

*Insuf Card 2015; 10 (1): 36-48*

**Palabras clave:** Revisión - Hipertensión arterial pulmonar - Algoritmo - Tratamiento

## Summary

### *Algorithm of pulmonary hypertension treatment Pulmonary Hypertension Guidelines 2013 Nice. What will change for 2015?*

*Pulmonary arterial hypertension is characterized by a low prevalence disease, rapid progression and difficult diagnosis, situating it in a medical context of challenge, since these patients are undiagnosed or are misleadingly characterized, and their treatment ends up being wrong or inefficient. This was understood a few decades ago and led to the creation of a treatment algorithm allowing the physician to perform a systematic way an effective therapeutic intervention. The same was changing over the years to its latest version, presented at the 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) in the city of Nice (France) in 2013. The truth is that while being similar enough overall compared to the previous (4th WSPH, Dana Point 2008), it reflects some conceptual changes, and this algorithm to the present we have new evidence on these new concepts. It is the purpose of this review was to analyze what these changes and the enforcement by 2015 or otherwise, thereof.*

**Keywords:** Review - Pulmonary arterial hypertension - Algorithm - Treatment

<sup>1</sup> Médico Cardiólogo. Trasplantólogo. Responsable del Grupo Multidisciplinario de Hipertensión Pulmonar del Htal. "Juan A. Fernández" (GCBA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Jefe de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar del Hospital Universitario Austral. Buenos Aires. República Argentina.

Coordinador de Trasplante Cardíaco del Hospital Universitario Austral. Buenos Aires. República Argentina.

Docente de Fisiología Cardiovascular y Respiratoria. II Cátedra de Fisiología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

**Correspondencia:** Dr. Nicolás A. Atamañuk

Av. Juan Domingo Perón 1500 (CP:1629). Pilar. Buenos Aires. República Argentina

Departamento de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar del Hospital Universitario Austral.

Tel.: (0230) 4482183 Email: aatamanu@cas.austral.edu.ar

Recibido: 20/01/2015

Aceptado: 10/03/2015

## Resumo

### Algoritmo de tratamento da hipertensão pulmonar Guia de Hipertensão Pulmonar 2013, Niza ¿O que vai mudar para 2015?

A hipertensão arterial pulmonar é caracterizada por uma baixa prevalência de doença, a progressão rápida e difícil diagnóstica; colocando-la em um contexto médico do desafio, uma vez que estes pacientes não são diagnosticados ou são erroneamente caracterizados, e seu tratamento acaba sendo errado ou ineficiente. Isto foi compreendido algumas décadas atrás e levou à criação de um algoritmo de tratamento que permite ao médico assistente a realizar de forma sistemática uma intervenção terapêutica eficaz. O mesmo foi mudando ao longo dos anos para sua versão mais recente, apresentado no 5º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar (SMHP), na cidade de Nice (França), em 2013. A verdade é que, apesar de ser semelhante bastante geral em comparação com a anterior (4 SMHP, Dana Point 2008), ela reflete algumas mudanças conceituais, e este algoritmo para o presente, temos novas evidências sobre esses novos conceitos. O objetivo da presente revisão é analisar o efeito que essas mudanças e validade para 2015 ou não, da mesma.

**Palavras-chave:** Revisão - Hipertensão arterial pulmonar - Algoritmo - Tratamento

## Introducción

A diferencia de otras patologías cardiovasculares o respiratorias donde el tratamiento está establecido por el uso de uno o más fármacos escalonados o no, en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) la estrategia terapéutica se basa en la aplicación de un algoritmo de tratamiento.

La complejidad del mismo fue incrementándose desde el 2º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar (SMHP) realizado en 1998 en la ciudad francesa de Evian; cuando, junto con la administración de bloqueantes cálcicos en pacientes vasorreactivos, se sumó el uso de epoprostenol endovenoso en infusión continua<sup>1</sup>.

Luego en 2003 en el 3º SMHP, en Venecia (Italia), el algoritmo de tratamiento fue extendido con otros compuestos farmacológicos que actúan en tres diferentes vías fisiopatológicas; vía del óxido nítrico (ON), vía de la endotelina y vía de la prostaciclina (ya demostrada en Evian)<sup>2</sup>. En el 4º SMHP en 2008 en Dana Point (California, EE.UU.), se agregaron cuatro moléculas más (con acción sobre las vías fisiopatológicas ya conocidas), y en el último Simposio (5º SMHP, 2013) en la ciudad de Niza (Francia), se profundizó en la evidencia existente en los últimos cinco años acerca del tratamiento de HAP, estableciéndose las bases del presente algoritmo de tratamiento de HAP<sup>3-9</sup>.

¿Qué es un algoritmo? Es un conjunto determinado de instrucciones o reglas bien definidas, ordenadas y finitas que permite realizar una actividad mediante pasos sucesivos que no generen dudas a quien deba realizar dicha actividad. Básicamente, el algoritmo constituye un método para resolver un problema mediante una secuencia de pasos a seguir<sup>10,11</sup>.

Visto de esta forma el algoritmo parece ser un camino mecanizado sin posibilidad de optar por otras vías y más competente para una visión de estirpe técnica que médica. Pero lo cierto es que un algoritmo brinda la oportunidad de seleccionar aquello que es considerado como prioritario, y

permite ordenar el pensamiento médico desde un primer paso, esto implica definir con cierta precisión un problema mediante claridad lógica y secuencialidad temporal.

El algoritmo debe ser tomado como una herramienta que mejora nuestro juicio clínico y no como una verdad absoluta e incuestionable. El algoritmo no reemplaza a la decisión médica. Y tal vez, es por esto que cuando el Dr. Nazzareno Galié preguntó -por sistema de votación interactiva- a los 961 médicos especialistas en HAP que asistieron al 5to SMHP en Niza, ¿si estaban de acuerdo con el uso del algoritmo? El 70% respondió de manera afirmativa<sup>12</sup>.

## Algoritmo de tratamiento

El actual algoritmo de tratamiento puede ser dividido en tres áreas principales (sin grandes cambios con respecto al anterior) (Figura 1: Algoritmo):

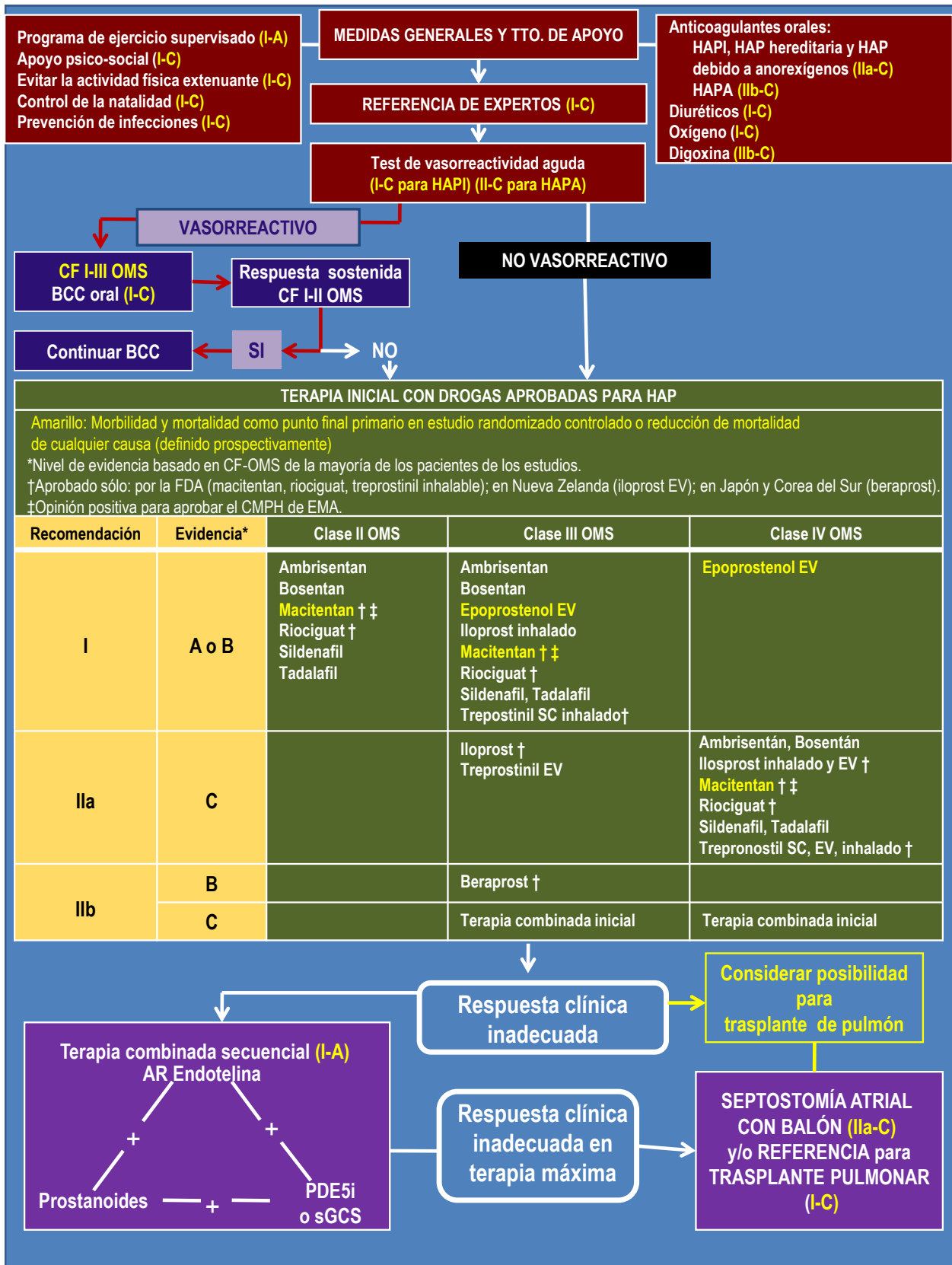
- 1- Medidas generales.
- 2- Tratamiento inicial con drogas específicas.
- 3- Valoración de respuesta clínica y progresión en el tratamiento<sup>13-16</sup>.

### 1. Medidas generales, tratamiento de apoyo y centros de referencia

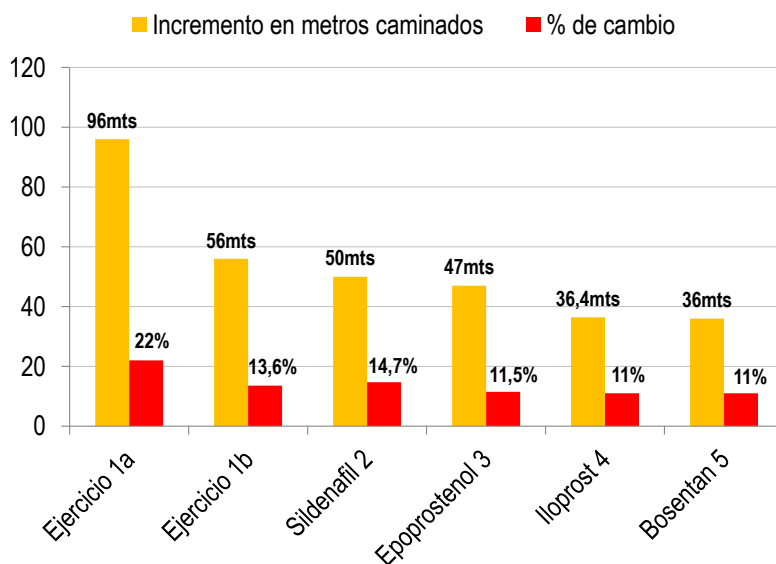
**Medidas generales.** Estas medidas aluden a la actividad y a los ejercicios físicos, al apoyo psico-social, a las inmunizaciones y al embarazo (ver Figura 1).

El embarazo permanece desaconsejado, debido a que la probabilidad de embarazos exitosos es sólo del 62% (con tasas abortos -espontáneos o inducidos- y de muerte materna realmente elevadas)<sup>17</sup>. Y la recomendación de inmunizar a estos pacientes sigue siendo la misma.

Los únicos cambios significativos sobre estas medidas fueron realizados en el nivel de *indicación médica* que



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar basado en la evidencia.  
 HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática. HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada. HAP: hipertensión arterial pulmonar. CF-OMS: clase funcional-Organización Mundial de la Salud. BCC: bloqueante de los canales de calcio. FDA: *Food and Drugs Administration (USA)*-Administración de comida y drogas (EE.UU). CMPH: *Committee for medicinal products for human use*- Comité de productos medicinales para uso humano. EMA: *European Medicines Agency* - Agencia europea de medicina. SC: subcutánea. EV: endovenoso. AR Endotelina: antagonista del receptor de endotelina. PDE5i: inhibidor de la 5 fosfodiesterasa. sGCS: estimulador de la guanilato ciclasa soluble.



Ejercicio 1 a- Programa de 15 semanas de duración.  
 Ejercicio 1 b- Programa de 10 semanas de duración.

1a- Mereles D. *Circulation* 2006;114:1482-1489.  
 1b- Chan L. *CHEST* 2013;143(2):333-343.  
 2- Galie N. *N Engl J Med* 2005;353:2148-2157.  
 3- Barst R. *N Engl J Med* 1996;334:296-301.  
 4- Olschewski H. *N Engl J Med* 2002;347:322-329.  
 5- Rubin L. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.

**Figura 2.** Resultados de programas de entrenamiento con el *test* de marcha de 6 minutos según diferentes autores.

se le otorga a la rehabilitación cardiopulmonar, donde se eleva a “*recomendación clase I, nivel de evidencia A*” al ejercicio físico supervisado (en las guías previas del 2009 las recomendaciones eran, para la Sociedad Europea: *recomendación IIa, nivel de evidencia B*, y para la Americana: *moderada recomendación sólo basada en opinión de expertos*). Esto es interesante de destacar, ya que una intervención *no farmacológica* se pone con el mismo nivel de indicación médica que una intervención farmacológica con beneficios indiscutibles.

¿Por qué eleva su nivel de recomendación? En 2006 varios centros alemanes (Derlitz Mereles y col.) en un trabajo prospectivo, aleatorizado y controlado, de 30 pacientes con hipertensión pulmonar (HP) y clase funcional (CF) II a IV (según la OMS: Organización Mundial de la Salud), demostraron el beneficio del ejercicio físico supervisado donde la diferencia de la distancia media recorrida entre los grupos fue de 111 metros a favor del grupo de intervención<sup>18</sup>. También mejoró las puntuaciones de calidad de vida, la CF de la OMS, el consumo máximo de oxígeno, el consumo de oxígeno en el umbral anaeróbico, y lograron una mayor carga de trabajo. Los valores de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) en reposo no cambiaron significativamente después de 15 semanas de ejercicio en el grupo de intervención (inicio; 61 ±18 y final; 54 ±18 mm Hg). Este trabajo permitió que la actividad física supervisada sea una recomendación *clase IIa*.

En 2013, dos nuevos ensayos de iguales características (prospectivos, randomizados, controlados), uno con 24 y el otro con 33 pacientes, demostraron que aquellos pacientes con una intervención de ejercicios supervisados

presentaban de manera significativa beneficios en niveles de actividad física alcanzada, disminución de la disnea, metros caminados y mejor función cardio-pulmonar (VO<sub>2</sub>). Esta nueva evidencia permitió elevar la recomendación a *clase I*<sup>19,20</sup>.

Al analizar esta evidencia, resulta interesante observar que el beneficio en metros caminados (patrón de comparación y control usado históricamente en los trabajos de HP) no es despreciable; sino que es similar o superior a cualquier intervención farmacológica. Por ejemplo; un programa de entrenamiento de 10 semanas demostró en el *test* de marcha de 6 minutos un incremento de 56 metros, y otro de 15 semanas, un incremento de 96 metros en la distancia recorrida comparada con las basales (Figura 2).

¿Cómo es la intervención? ¿Cuál es su duración? ¿Qué dosis se usó? Esto no fue aclarado en las guías, pero básicamente parece que intervenciones de entre 10 y 15 semanas serían beneficiosas y no presentaron efectos adversos o complicaciones. Básicamente, los programas de ejercicios consistieron en 24-30 sesiones de cinta ergométrica (*treadmill*) durante 30-45 minutos por sesión y buscando una frecuencia cardíaca del 70% al 80% de la máxima (en los dos trabajos se usaron tres estímulos semanales y en otro se usó un cicloergómetro diariamente). Hay coincidencia en que la intervención debe ser iniciada dentro de un ambiente hospitalario con supervisión médica y en un centro de experiencia en el manejo de estos pacientes. También es interesante mencionar que los autores destacan que los efectos o beneficios de intervenciones a largo plazo son inciertos, siguiendo un razonamiento fisiológico, es de pensar que las mismas no deberían ser

deletéreas, sino más bien beneficiosas.

Con respecto al soporte psico-social, en las guías pasadas la indicación era *recomendación IIa, nivel de evidencia C* y en las presentes se eleva a *clase I C*, esto tampoco está aclarado (en el escrito ni se especificó en detalle en el SMHP de Niza), ni el motivo por el cual eleva su nivel de recomendación. Más allá de la evidencia, resulta obvio que estos tipos de pacientes con enfermedades crónicas, rápidamente evolutivos y con pésimo pronóstico, necesitan una contención psico-social superior a la de otras patologías<sup>13</sup>.

**Tratamiento de apoyo.** Se entiende con este título al complemento farmacológico de tratamiento no-específico de la HP como: diuréticos, digoxina, anticoagulación oral y oxígeno. El mismo no sufrió modificaciones (ver recuadro superior derecho de la Figura 1).

Resulta interesante comentar dos puntos respecto a esto:

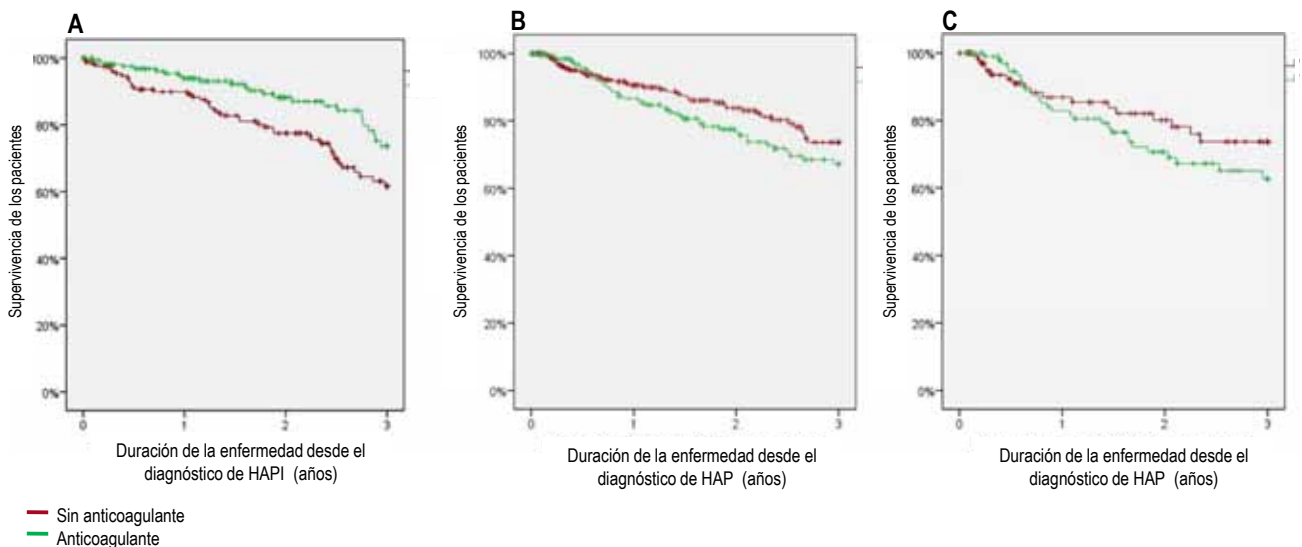
- 1) No hay alusión alguna al uso de espinolactona o eplerenona para estos pacientes, no hay consenso ni evidencia que respalde la indicación de los mismos como modulador neuro-hormonal (como sí existe en insuficiencia cardíaca con deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo)<sup>21,22</sup>. Visto de esta manera, sólo queda el rol de diurético de estos fármacos, con dosis muy superiores a las de 25 ó 50 mg diarios, y siempre en segundo escalón después de la refractariedad al uso de diuréticos del asa en altas dosis<sup>4</sup>.
- 2) Durante casi 30 años, la anticoagulación se ha recomendado para los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI). Sin embargo, la evidencia que apoya esto es limitada, y no está claro si esta recomendación sigue estando justificada en la era moderna y si deben extenderse a pacientes con otras formas de HAP. Esto tampoco fue aclarado en Niza y es por lo siguiente que resulta atractivo revisar los datos del registro COMPERA<sup>23</sup>.

La fecha de corte del presente análisis fue el 13 de abril de 2013, en ese momento 4.069 pacientes habían sido inscritos en la base de datos (de los cuales 1.283 fueron elegidos para el análisis de anticoagulación y beneficio), por este motivo sus resultados no pudieron ser tenidos en cuenta en el 5° SMHP de Niza en Febrero-Marzo de 2013. De los 1.283 pacientes, el 62% presentaban HAPI y el 38% restante correspondían a: HAP asociadas a enfermedad del tejido conectivo, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión porto-pulmonar y VIH (síndrome del virus de inmunodeficiencia humana), HAP asociadas a drogas, HAP heredable e HAP asociada a anemias hemolíticas (actual grupo 5 de la nueva clasificación).

El efecto beneficioso de la anticoagulación en la sobrevida de los pacientes con HAPI a tres años fue significativamente estadístico (HR 0,79; IC del 95%; 0,66-0,94). En contraste, el uso de anticoagulantes no se asoció con un beneficio de la sobrevida en pacientes con otras formas de HAP (Figura 3)<sup>23</sup>.

Tal vez estos nuevos datos hubiesen modificado el nivel de recomendación y/o evidencia de la anticoagulación en estos pacientes. Parece evidente el beneficio de anticoagular a pacientes con formas idiopáticas, pero aún continúa siendo escasa la evidencia que pruebe algún beneficio efectivo en otras formas de HAP (excluyendo, obviamente, a los pacientes del Grupo 4: HP tromboembólica crónica).

**Centros de referencia.** La HAP continúa siendo una entidad rara, de muy baja prevalencia, características progresivas y elevada mortalidad. Los centros con grupos especializados en manejo de esta patología y alto caudal de pacientes demostraron obtener mejores resultados en el manejo de estos pacientes (menor tasa de complicaciones, menor estadía hospitalaria, etc.), es por esto que se mantiene en mismo nivel de *recomendación I C*, donde una vez realizado el diagnóstico de HAP se sugiere la derivación a un centro de referencia en HP<sup>13</sup>.



**Figura 3.** Estimación de sobrevida con el uso de anticoagulantes según los distintos grupos: **A.** Cohorte de pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI). La diferencia en la sobrevida entre ambos grupos fue significativa ( $p=0,017$ ). **B.** Otras formas de hipertensión arterial pulmonar (HAP) ( $p=0,16$ ). **C.** HAP asociada a esclerodermia ( $p=0,28$ ). Modificado de Karen M. Olsson y col. *Circulation* 2014;129:57-65.

Con respecto a la realización del *test* de vasorreactividad pulmonar (TVRP), se mantienen las mismas indicaciones *recomendación 1 C* para HAPI y *recomendación 1b C* para las formas asociadas, aunque en un apartado final destacan que el TVRP debería ser realizado a todo paciente del Grupo 1. La única salvedad de cambio que se observa con respecto a las guías pasadas es que, si bien el óxido nítrico continúa siendo el compuesto de elección, a epoprostenol y adenosina -como elementos alternativos- se le suma iloprost aerolizado. Esto se encuentra sustentado en un trabajo del Grupo Universitario de Shangai (China), que estudió 74 pacientes con HAPI consecutivamente con adenosina e iloprost, y halló que los efectos adversos se presentaron en 35 de los 74 pacientes con adenosina, pero sólo en dos con iloprost. También se observó que iloprost aerolizado identificó una respuesta más aguda que la adenosina (10 vs 8 pacientes, respectivamente), de acuerdo a los criterios recomendados por las guías<sup>24</sup>. Con respecto a sildenafil, no hay evidencia concluyente.

## 2. Tratamiento inicial con drogas específicas

El uso de drogas aprobadas para el tratamiento de HAP continúa basándose en el concepto del *correcto diagnóstico de Grupo* del paciente en cuestión (Grupo 1 -HAP, Grupo 2 -patología cardíaca izquierda, etc.) y en poder identificar aquellos pacientes que no son respondedores al TVRP, o que sí responden, pero no alcanzan beneficios adecuados con el tratamiento con bloqueantes cálcicos. Las nuevas indicaciones de tratamiento inicial con drogas no presentan cambio alguno respecto a las previas, se basan en grados de recomendación y en niveles de evidencia, y continúan estratificándose por clases funcionales

(Figura 1)<sup>13</sup>.

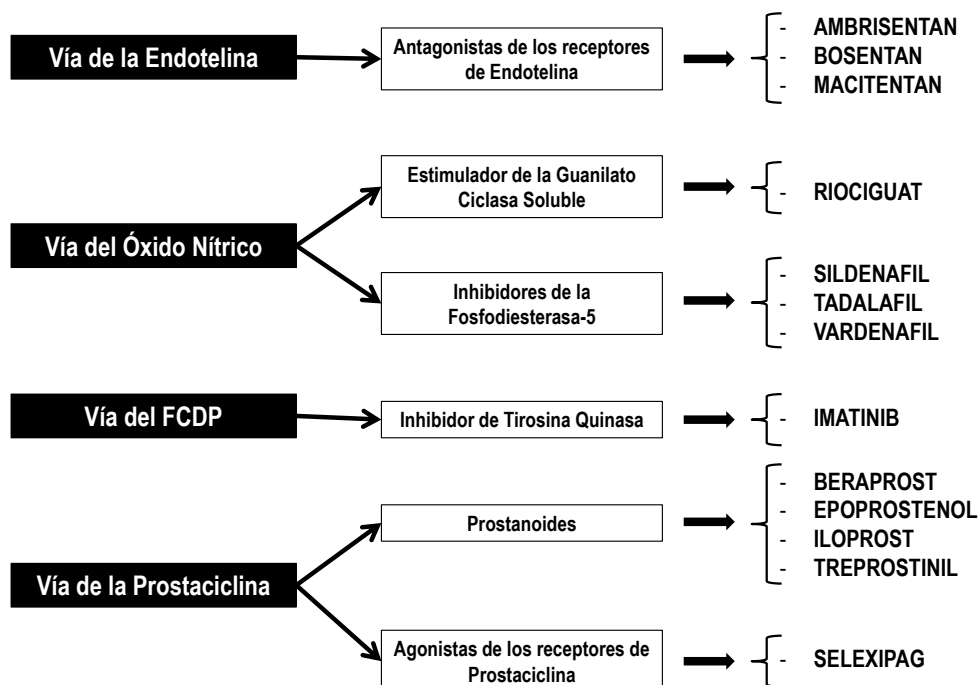
La gran diferencia entre las guías precedentes y las originadas en el 5º SMHP radica en la aprobación de algunas moléculas nuevas y en la aparición de nuevas vías fisiopatológicas de intervención farmacológica, las cuales permiten ampliar y diversificar el tratamiento (Figura 4).

### *Bloqueantes de los receptores de endotelina*

Desde 1991, se relacionó fuertemente el incremento de endotelina plasmática con la HAP, inicialmente dos hipótesis encontradas trataban de explicar si esta elevación hormonal era un marcador pronóstico de la enfermedad o, en realidad, era una vía fisiopatológica que podría explicar el desarrollo de la misma. Estos datos dieron origen a los primeros trabajos de investigación con el uso de bloqueantes de los receptores de endotelina que permitieron progresar en el tratamiento de esta enfermedad.

Actualmente, contamos con tres diferentes moléculas para uso en HAP: ambrisentan, bosentan y macitentan (otras dos fueron desestimadas: sitaxentan, por demostrar hepatotoxicidad y darusentan testeado en insuficiencia cardíaca y con ausencia de beneficios).

La endotelina actúa a nivel vascular a través de dos tipos de receptores, el A y el B. Ambos están presentes en la célula muscular lisa donde la acción de la endotelina produce una potente vasoconstricción, hipertrofia muscular, procesos inflamatorios y producción de fibrosis. Por otra parte, las células endoteliales expresan sólo receptores B, donde la activación de los mismos provoca liberación de sustancias vasodilatadoras y antiproliferativas. Más allá de esta disquisición fisiológica, el antagonismo de los mismos por cualquier fármaco pareciera tener beneficios



**Figura 4.** Intervención farmacológica de acuerdo a las vías fisiopatológicas de la hipertensión arterial pulmonar. FCDP: factor de crecimiento derivado de las plaquetas

comparables a nivel vascular. Aunque a nivel sistémico los efectos parecen discrepar en algunos aspectos<sup>25-28</sup>.

**1. Ambrisentan:** es un bloqueante selectivo de los receptores tipo A con beneficio comprobado en reducción de síntomas, capacidad de ejercicio, mejoría hemodinámica, e incremento del tiempo al empeoramiento clínico. No hay cambios significativos en las indicaciones de este fármaco. En los estudios ARIES demostró un nivel alteración hepática del 0,8 al 3% (similar a placebo) y demostró no provocar elevación de transaminasas en pacientes que habían presentado trastornos hepáticos con bloqueantes de endotelina. Presentó en aproximadamente el 28% de los pacientes edemas periféricos (placebo: 10,4%). Actualmente continúa siendo aprobado para el tratamiento de pacientes con HAP, que se encuentren en CF II ó III (*recomendación clase I*) y CF IV (*recomendación clase IIa*).

Ambrisentan se dosifica en 5 ó 10 mg en una sola toma diaria y no necesita control mensual con hepatograma<sup>29,30</sup>.

**2. Bosentan:** es un bloqueante dual de los receptores de endotelina (tanto A como B). Fue la primera molécula en demostrar beneficios clínicos y la que presenta un mayor número de estudios clínicos randomizados. La amplia serie de estudios BREATHE (pacientes en CF III y IV) mostraron reducción de síntomas, mejoría en la capacidad de ejercicio, beneficios hemodinámicos y ecocardiográficos, y aumento del tiempo al empeoramiento clínico<sup>31-33</sup>. El estudio EARLY demostró resultados similares, pero en pacientes en CF II<sup>34</sup>.

Si bien las guías refieren una ocurrencia de alteración hepática del 10%, aclaran que es un efecto dosis dependiente, esto es importante ya que en el estudio BREATHE-1 las dosificaciones fueron: bosentan 250 mg cada 12 horas (elevación de transaminasas del 14%), bosentan 125 mg cada 12 horas (elevación de transaminasas del 4%, placebo del 3%, sin diferencias entre estos dos). Más allá de estas diferencias, la dosis recomendada es de 125 mg dos veces por día y realización de control mensual con hepatograma. Una diferencia respecto a las guías pasadas es que ya no se nombra la posibilidad de una reducción en la concentración de hemoglobina ni alteración de la espermatogénesis; pues bosentan demostró ser seguro en estos dos aspectos<sup>35</sup>.

**3. Macitentan:** representa uno de los grandes cambios de las guías 2013, no sólo por ser una molécula nueva, sino por incorporar conceptualmente un cambio en las exigencias de los *end points* buscados históricamente en los estudios clínicos de esta patología.

Macitentan es un análogo estructural, pero modificado del bosentan, lo que le permite una unión más sostenida al receptor y mejor penetración tisular, esto se traduciría clínicamente como mayor eficacia y seguridad. Lo cierto es que el estudio SERAPHIN se diferencia por presentar cuatro características: 1) mayor cantidad de pacientes (742 pacientes con HAP); 2) tiempo de seguimiento prolongado (36 meses); 3)

presentar como punto final primario un combinado que incorpora muerte (*end point* duro), y 4) incorporar pacientes con tratamiento previo con drogas específicas (no bloqueantes de endotelina, obviamente), con lo que muestra un beneficio aditivo y sinérgico a un tratamiento previo.

Macitentan se dosifica en una sola toma diaria de 10 mg (dosis aprobada por la FDA -*Food and Drug Administration*- al momento de la publicación y actualmente también por la EMEA -*European Medicines Agency's*-), no presenta trastornos hepáticos; pero sí se observó una reducción en los niveles de hemoglobina. Aunque la guía no aconseja el control seriado con hematocritos, parecería ser lo más racional.

Si bien el tratamiento con 10 mg de macitentan dio lugar a una reducción del 45% de riesgo del punto final compuesto de morbilidad y mortalidad (HR 0,55; IC 97,5%: 0,39-0,76; p <0,0001), la mortalidad de manera aislada refleja una tendencia beneficiosa, pero sin significancia estadística<sup>36</sup>.

Aprobado para el tratamiento de pacientes con HAP, que se encuentren en CF II ó III (*recomendación clase I*) y CF IV (*recomendación clase IIa*)<sup>13</sup>.

### **Via del óxido nítrico**

**1. Riociguat:** es otra novedad en las Guías, si bien actúa en la vía del ON, lo hace por otro mecanismo diferente al de los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (FDE-5). Riociguat estimula la guanilato ciclasa con lo cual aumenta la disponibilidad de ON (a diferencia de sildenafil que al inhibir a la fosfodiesterasa disminuye la degradación del GMP cíclico). A través del estudio PATENT demostró ser beneficioso en pacientes con HAP y se encuentra aprobado en dosis de 2,5 mg cada 8 horas, vía oral, para el tratamiento de pacientes con HAP, que se encuentren en CF II ó III (*recomendación clase I*) y CF IV (*recomendación clase IIa*)<sup>37,38</sup>.

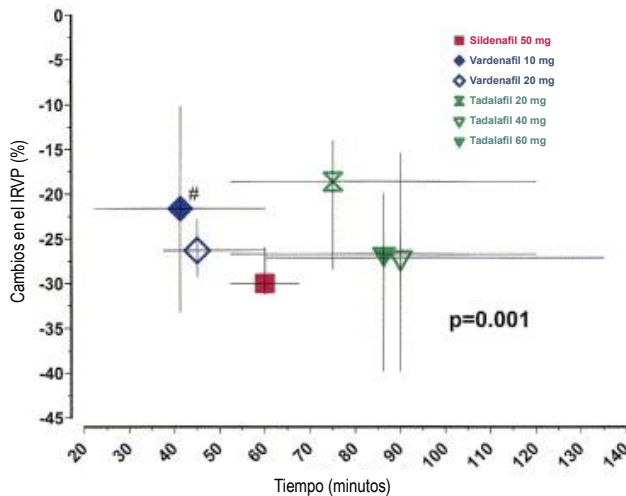
Se debe tener en cuenta:

1) En la Guía se menciona al síncope como principal evento adverso, siendo más frecuente con placebo (4%), que con riociguat 2,5 mg (1%); lo cual no queda claro el por qué de la mención. Pero en el estudio original pueden verse dos eventos frecuentes: hipotensión arterial (10% con riociguat vs 2% con placebo) y anemia (8% con riociguat vs 2% con placebo), que tampoco son mencionados en las Guías.

2) No debe ser co-administrado con inhibidores de la FDE-5 debido a mayor riesgo de hipotensión.

3) Al igual que macitentan, demostró ser beneficioso en pacientes que previamente estaban siendo tratados con otra droga aprobada para HAP (obviamente no inhibidores de la FDE-5).

**2. Inhibidores de la FDE-5:** dentro de este grupo de fármacos encontramos a sildenafil y tadalafil, los cuales no presentan cambios en las indicaciones ni se realizaron nuevos estudios randomizados a destacar.



**Figura 5.** Cinética de efectos vasodilatadores pulmonares de las diferentes 5-fosfodiesterasas (PDE5). *Modificado de Hossein A. Ghofrani y col. J Am Coll Cardiol* 2004;44:1488-1496. IRVP: índice de resistencia vascular pulmonar.

Continúan siendo recomendados para el tratamiento de pacientes con HAP, que se encuentren en CF II ó III (*recomendación clase I*) y CF IV (*recomendación clase IIa*).

Como novedad y gracias al estudio EVALUATION, se incorpora un nuevo inhibidor de la PDE-5: vardenafil. En dosis vía oral de 5 mg dos veces al día, demostró mejorar la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicos y prolongar el tiempo al empeoramiento clínico. Vardenafil tiene el mismo nivel de recomendación que sildenafil y tadalafil<sup>39</sup>.

Resulta interesante destacar que este grupo de drogas se diferencia de los bloqueantes de receptores de endotelina en su rápida acción sobre el tono vascular de las arteriolas pulmonares, observándose efectos máximos

sobre el lecho vascular pulmonar entre los 45 y 90 minutos post administración. En los pacientes con HAP, los tres inhibidores de la FDE-5 difieren marcadamente en su cinética de relajación vascular pulmonar (más rápido efecto para vardenafil), su selectividad por la circulación pulmonar (sildenafil y tadalafil, pero no vardenafil), y su impacto en la oxigenación arterial (mejoría con sildenafil solamente)<sup>40</sup> (Figura 5).

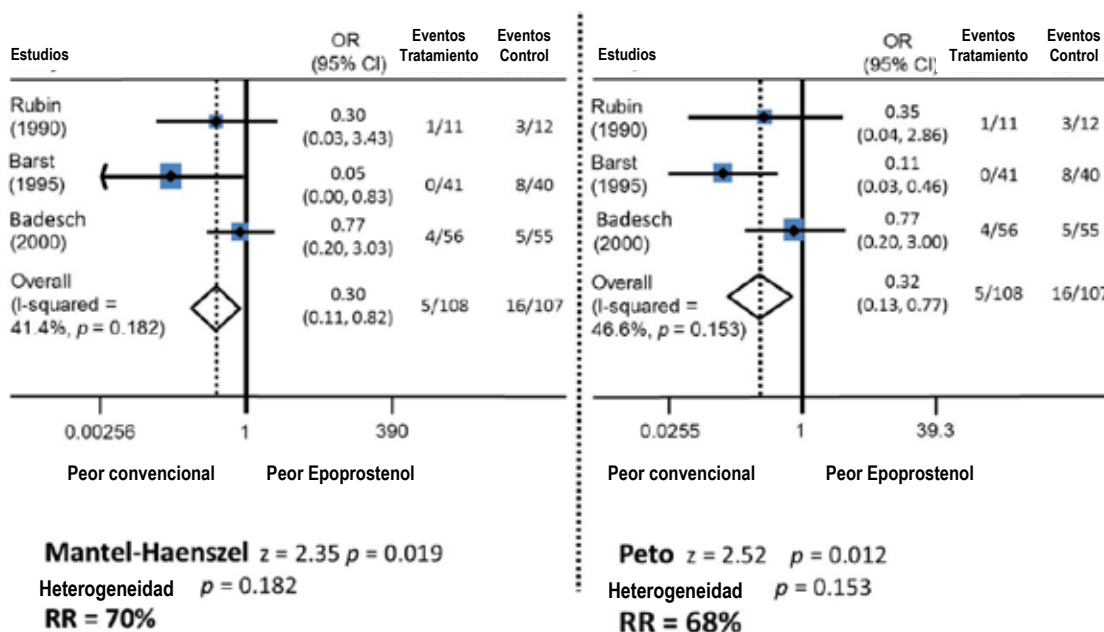
**Inhibidores de la tirosina quinasa**

**1. Imatinib:** fue desarrollado a finales de la década de los noventa, confirmando su eficacia contra la leucemia mieloide crónica. Es el primer miembro de una nueva clase de medicamentos, que actúan por medio de la inhibición específica de la enzima tirosina quinasa, también presenta un efecto inhibitorio sobre el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP), sugiriendo un efecto beneficioso en HAP. Se desarrollaron dos ensayos clínicos randomizados de imatinib en pacientes con HAP, los cuales presentaron beneficios en capacidad de ejercicio y efectos hemodinámicos, pero no sobre el tiempo al empeoramiento clínico, y lamentablemente, incrementaron la incidencia de hematoma subdural (combinados con anticoagulantes)<sup>41,42</sup>.

Si bien actualmente no está aprobado su uso en pacientes con HAP, imatinib no deja de ser una interesante vía de tratamiento debido a su modo de acción.

**Vía de la prostaciclina**

**1. Berapost:** fue el primer análogo de la prostaciclina químicamente estable para administración oral. Pre-



**Figura 6.** Meta-análisis de estudios publicados controlados y randomizados (identificado por su autor y año de publicación) con epoprostenol en la hipertensión arterial pulmonar por métodos Mantel-Haenszel y Peto. *Modificado de Nazzareno Galie y col. J Am Coll Cardiol* 2013;62:D60-72.



sentó solamente beneficios en síntomas y ejercicio, y los mismos sólo persistieron por 3 a 6 meses (sin beneficios hemodinámicos). No está aprobado por FDA ni EMEA, sólo está disponible en Japon y Korea del Sur<sup>13</sup>.

Se indica en pacientes en CF III como *recomendación clase IIb (nivel de evidencia B)*.

- 2. Epoprostenol:** es un prostanoides (análogo estable de la prostaciclina). A diferencia del resto de todas las otras drogas existentes, epoprostenol no sólo mejoró los síntomas, la capacidad de ejercicio y las condiciones hemodinámicas, también demostró reducción de la mortalidad en HAP idiopática en un estudio clínico randomizado, pero abierto. Una novedad realmente interesante es el metaanálisis mostrado en que combina los 3 estudios randomizados (abiertos los tres) usando el método de Mantel-Haenszel y el método de efectos fijos de Peto, donde se muestra una reducción del riesgo relativo del 70% ( $z=2,35$ ;  $p=0,019$ ; heterogeneidad  $p=0,182$ ) y 68% ( $z=2,52$ ;  $p=0,012$ ; heterogeneidad  $p=0,153$ ), respectivamente<sup>13</sup> (Figura 6).

Epoprostenol presenta serios efectos adversos debido principalmente a las propiedades fármaco dinámicas y al sistema de administración (infusión endovenosa continua por catéter permanente tunelizado en el subcutáneo; catéter de Hickman o tipo *port-a-cath*).

Se indica en pacientes en CF IV como *recomendación clase I (nivel de evidencia A)*.

- 3. Iloprost:** no presenta modificaciones respecto a la Guía del 2009. Iloprost demostró ser estable y tener beneficios clínicos y hemodinámicos, pudiendo ser administrado por vía inhalatoria, endovenosa (EV) y oral. Las guías sólo aprueban las vías: inhalada y endovenosa.

Se indica en pacientes en CF III como *recomendación clase I (nivel de evidencia B)* para el compuesto inhalado, y *recomendación clase IIa (nivel de evidencia C)* para la forma endovenosa. También está indicado en CF IV como *recomendación clase IIa (nivel de evidencia C)* para ambas formas.

- 4. Treprostinil:** análogo estructural y mucho más estable que el epoprostenol. Las guías muestran novedades en cuanto a las vías de administración y agregan nueva evidencia que demuestran beneficios a la ya existente. Desde la Guía del 2009, se publicaron una serie de estudios multicéntricos, randomizados, doble ciego y controlados, a saber: el TRUST (treprostinil endovenoso) fue suspendido tempranamente cuando sólo se había incluido el 36% de los pacientes calculados, por lo que no se cuenta con datos certeros; el TRIUMPH (treprostinil inhalado) mostró mejoría en los metros caminados, en los niveles de NT-proBNP y en la calidad de vida; y el FREEDOM C1 y C2 (treprostinil vía oral) ambos no mostraron beneficio significativamente estadístico en el punto final primario de metros caminados en el *test* de marcha, aunque otro estudio randomizado y como monoterapia (*Jing ZC. Circulation* 2013) logró un resultado positivo en el mismo *end point*<sup>43-45</sup>.

Se indica en pacientes en CF III como *recomendación clase I* (tanto subcutáneo como inhalado) y *recomendación clase IIa* (como vía endovenosa). Y en CF IV como *recomendación clase IIa* (en las tres vías: subcutánea, EV o inhalada).

Resulta contradictorio o al menos poco claro, por qué con resultados encontrados en distintos ensayos clínicos, los autores equiparan las vías de administración bajo el mismo grado de recomendación y nivel de evidencia. Sí especifican que treprostinil EV queda supeditado a aquellos pacientes que no toleren la vía subcutánea.

El beneficio de treprostinil subcutáneo radica en la facilidad de su administración y seguridad de la misma comparado contra todos los demás prostanoides, posicionándolo como una droga que debidamente administrada y controlada resulta confiable. En contra partida, presenta dolor en el sitio de instilación, aproximadamente el 85% de los pacientes, haciendo que el 8% abandone el tratamiento<sup>45</sup>.

- 5. Selexipag:** no es un prostanoides, sino un agonista selectivo del receptor IP de prostaglandinas de administración vía oral.

Los resultados finales presentados, aún no publicados, del estudio GRIPHON (ensayo a gran escala, multicéntrico, randomizado, controlado y doble ciego), muestran una reducción significativa del 40% en el punto final primario (combinado de morbi-mortalidad)<sup>46</sup>. Este resultado se consiguió principalmente a expensas de reducción en las hospitalizaciones y en la progresión de la enfermedad. Si bien el estudio demostró concluir con un claro beneficio en la rama selexipag, y entendiendo que no se debe sacar conclusiones mediante sub-análisis o análisis de sub-grupos, no deja de resultar llamativa la ausencia de beneficio sobre la mortalidad. Selexipag no está disponible ni aprobado aún para HAP.

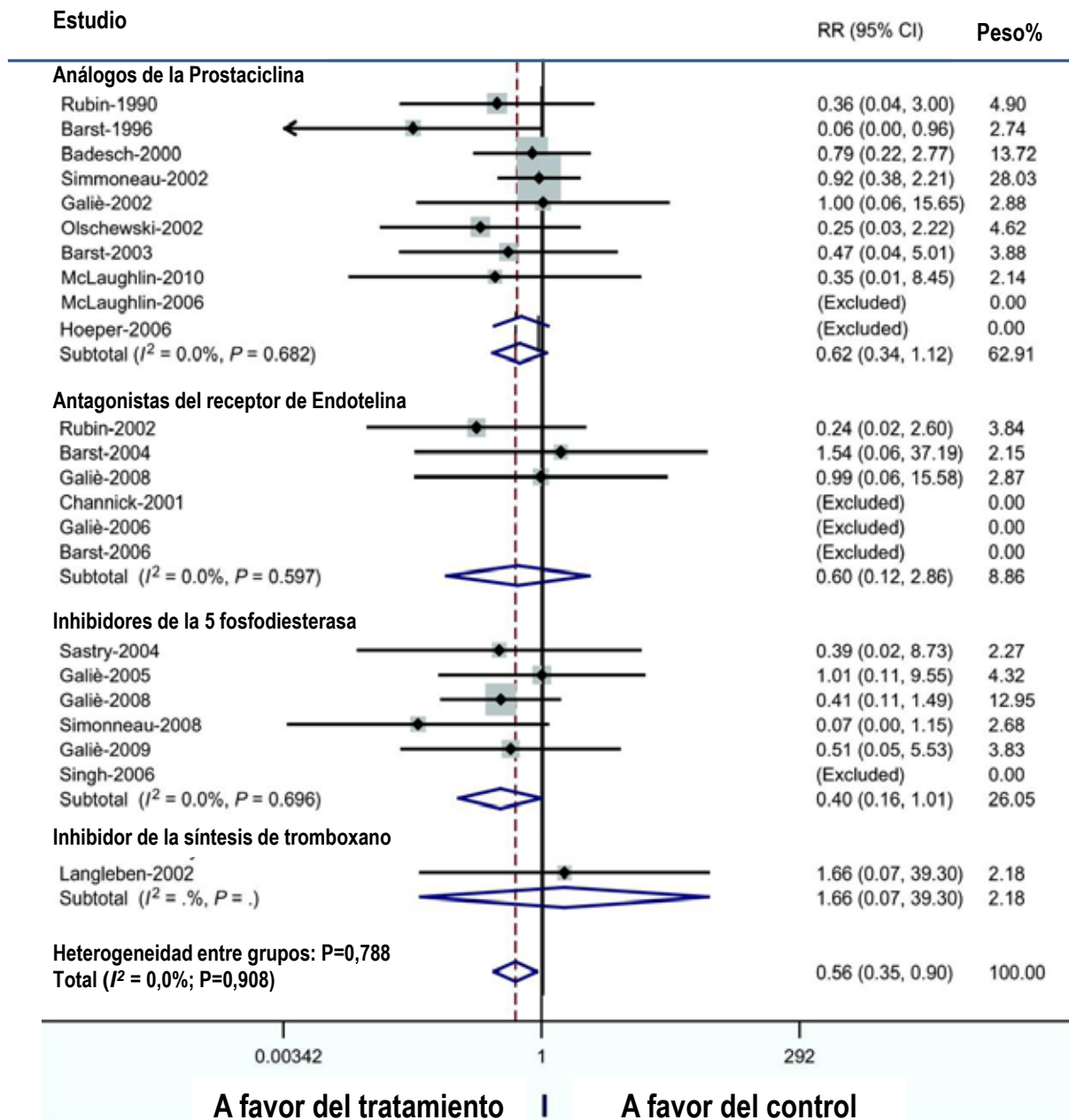
### 3. Valoración de respuesta clínica, tratamiento combinado y procedimientos de intervención

#### Valoración de respuesta clínica

El análisis de la respuesta clínica no es motivo de discusión de esta revisión, pero es importante tener en cuenta que continúan empleándose casi las mismas herramientas de valoración que las de la Guía pasada (*test* de marcha, parámetros ecográficos, péptidos natriuréticos, datos hemodinámicos y parámetros clínicos). Continúa aconsejándose como coto de tiempo 3 a 6 meses para re-valorar la respuesta clínica en los pacientes.

#### Tratamiento combinado

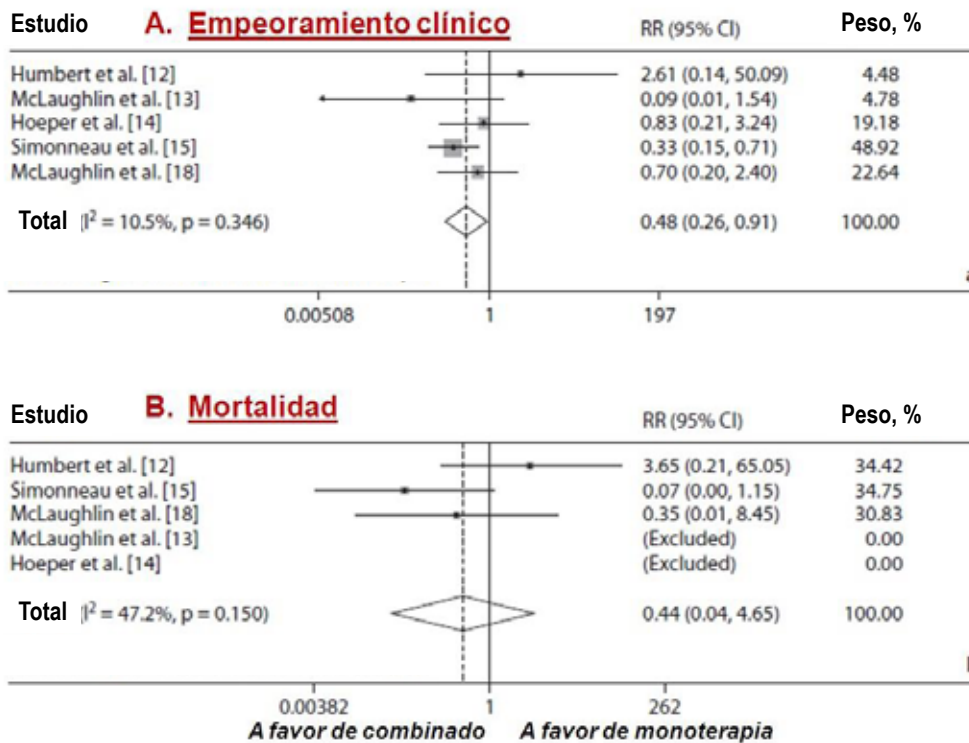
El tratamiento combinado se sustenta sobre el concepto fisiopatológico de actuar farmacológicamente sobre dos vías diferentes (similar a la estrategia utilizada en la insuficiencia cardíaca izquierda). El tratamiento combinado



**Figura 7.** Meta-análisis de estudios publicados controlados y randomizados: tratamiento con monoterapia vs placebo. Riesgo relativo (RR) estimado de muerte en los grupos de tratamiento activo en comparación con los grupos control estratificados de acuerdo a la clase de tratamiento (método de la varianza inversa). *Modificado de Nazzareno Galiè y col. Eur Heart J* 2009;30:394-403.

puede ser usado de manera escalonada (muchos estudios han demostrado el beneficio de sumar una segunda droga). De hecho Galiè muestra en un meta-análisis de estudios publicados, randomizados y controlados, donde en el análisis primario se incluyeron 3.780 pacientes de 23 ensayos, una reducción global de la mortalidad del 44% ( $p=0,016$ ). El análisis de sensibilidad, incluyendo dos estudios adicionales (59 pacientes) en los que se compararon dos estrategias de tratamiento, confirmó una reducción de la mortalidad del 39% ( $p=0,041$ )<sup>5,47</sup> (Figuras 7 y 8). Pero las novedades que presenta la Guía 2013 son: la adecuación de resultados clínicos en lo que denominan “tratamiento guiado por objetivos” (*goal-oriented therapy*), donde se propone una estrategia de tratamiento

usando marcadores pronósticos conocidos, donde la terapia es considerada adecuada sólo cuando se consiguen los objetivos. La principal diferencia entre la estrategia de “tratamiento guiado por objetivos” y la estrategia convencional no estructurada es que aquellos pacientes que se encuentran estables o levemente mejorados pueden recibir un tratamiento adicional. Ya hay estudios que demuestran beneficio con este tipo de estrategia y aunque la misma es nombrada en la Guía 2013, no está claro, si debe ser implementada. El tratamiento combinado secuencial (combinar una segunda o hasta una tercera droga) se encuentra indicado como *recomendación clase I (nivel de evidencia A)*, si un paciente presenta respuesta clínica inadecuada a la



**Figura 8.** Meta-análisis de estudios publicados controlados y randomizados: tratamiento combinado vs tratamiento con monoterapia. Modificado de Bai Y y col. *Cardiology* 2011;10:157-165.

monoterapia (ver Figura 1).

La otra novedad se basa en iniciar tratamiento combinado *de novo* en vez de monoterapia, si bien el estudio BREATHE-2 no mostró beneficios combinando epoprostenol con bosentan, en un reciente estudio se empleó un tratamiento combinado (epoprostenol+bosentan) y se comparó contra un grupo histórico, observándose descenso significativo de la resistencia vascular pulmonar, aunque sin beneficio en la supervivencia<sup>48</sup>. El estudio AMBITION (ambrisentan+tadalafil como primera línea de tratamiento), presentado recientemente y aún no publicado, demuestra un claro beneficio empleando el esquema de tratamiento inicial con 2 drogas. En base a lo expuesto el tratamiento combinado inicial se indicó como una *recomendación clase IIb (nivel de evidencia C)*<sup>49</sup>.

### Procedimientos de intervención

Los procedimientos de intervención son dos: el trasplante de pulmón (el cual mantiene su indicación sin cambios: *recomendación clase I, nivel de evidencia C*) y la septostomía atrial (la cual fue descendida en el nivel de recomendación por no presentar resultados beneficiosos en distintos estudios: *recomendación clase IIa, nivel de evidencia C*) (ver Figura 1).

### Comentarios adicionales y conclusiones

Si bien el algoritmo de tratamiento no sufrió grandes cambios en su estructura, sí se realizaron algunas modi-

ficaciones conceptuales de relevancia.

Es de destacar que las recomendaciones y niveles de evidencia se basan particularmente en ensayos clínicos randomizados donde todos los sujetos de estudio pertenecían al Grupo 1 de la clasificación de HP, y dentro de ésta se corresponden principalmente a las formas idiopáticas, heredables, por anorexígenos, asociadas a enfermedades del tejido conectivo y a defectos cardíacos congénitos. De todas maneras, los autores aclaran que el algoritmo es aplicable a toda condición asociada a HAP (Grupo 1) y que el mismo no es aplicable a pacientes pertenecientes a los Grupos 2 y 3 (si bien no se encuentra destacado, ni se hace mención a los pacientes del Grupo 4, éstos tampoco deberían seguir dicho algoritmo).

También aclaran que los niveles de evidencia A (más de un ensayo clínico randomizado -ECR- y/o meta-análisis) y B (un solo ECR) fueron colocados juntos ex profeso debido a las condiciones propias de la enfermedad (enfermedad de baja prevalencia) y a que las agencias regulatorias pueden requerir sólo un ECR para la aprobación de la droga.

Otro punto a destacar es que, debido a la falta de ECR que compare las distintas drogas entre sí (*head-to-head*), la primera línea de tratamiento puede ser realizada con cualquiera de los compuestos enunciados en el algoritmo, siempre que se respete el grado de recomendación y la CF del paciente.

En un apartado final, los autores realizan un comentario respecto al por qué destacaron ciertas drogas en el algoritmo (macitentan y epoprostenol). El mismo hace alusión simplemente a la calidad científica de los puntos

finales buscados en cada ECR, donde aquellos estudios que escrutaron morbilidad y mortalidad o demostraron reducción de todas las causas de mortalidad fueron jerarquizados. Esto no implica que una molécula sea superior a otra, simplemente la calidad de la evidencia respecto a los puntos finales buscados fue distinta, ya que cada estudio sin importar la jerarquía que tenga presenta una serie de elementos objetables.

Es importante remarcar que la nueva evidencia -estudio AMBITION, aún no publicado- acerca del tratamiento combinado de inicio (dos o más drogas), tal vez deje anacrónico el concepto de tratamiento con monodroga y también el de tratamiento combinado secuencial. Por lo que se debería rever el nivel de evidencia en las recomendaciones de Niza y quizás elevar el mismo a una categoría mayor. De igual forma, los resultados comentados por los autores del estudio GRIPHON -selexipag en HAP, estudio no publicado- muestran a las claras un cambio en los puntos finales que deben perseguir los nuevos ensayos clínicos.

El nuevo algoritmo de tratamiento no presentó cambios radicales, pero sí se pueden apreciar algunos cambios en conceptos estratégicos, no deja de tener un nivel de practicidad interesante y factible de ser llevado a la práctica diaria, por lo que continúa siendo una buena herramienta para el médico especialista. Tal vez, las nuevas evidencias respecto a: anticoagulación, tratamiento combinado de inicio y nuevas moléculas (selexipag) hacen de esta nueva guía, una guía actualmente anacrónica.

## Recursos financieros

El autor no recibió ningún apoyo económico para la investigación.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

### Referencias bibliográficas

- McLaughlin VV, Rich S. Pulmonary hypertension advances in medical and surgical interventions. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:739-43.
- Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin L. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S81-8.
- Barst R, Gibbs J, Ghofrani A, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S78-84.
- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA et al. 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(20):2493-2537.
- Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394-403.
- Melero MJ. Estado actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):23-26.
- Naval N. Epidemiología de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2010;5(4):192-196.
- Perrone SV. Estrategia terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):33-43.
- Bortman G. Presentación clínica y clasificación actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):27-32.
- Real Academia Española. Diccionario de lengua española.
- Cormen T, Leiserson C, Rivest R, Stein C. *Introduction to algorithms*. Third Edition. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press 2009;1; 5-9.
- Conferencia del Dr. Nazzareno Galiè en el 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension, Nice-France. 2013.
- Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, et al. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D60-72.
- Bichara VM, Ventura HO, Perrone SV. Hipertensión pulmonar: La mirada del especialista. *Insuf Card* 2011;6:65-79.
- Mazzei JA, Cánavea JO, Perrone SV, Melero MJ, Scali JJ, Bortman G. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Medicina (B. Aires)* 2011;71 Suppl 1:1-48.
- Bevacqua RJ, Perrone SV. Avances futuros en la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2013;8(4): 185-190.
- Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:881-5.
- Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482-9.
- Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013;168:375-81.
- Chan L, Chin LM, Kennedy M, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:333-43.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
- Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, et al. Anticoagulation and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension - Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014;129:57-65.
- Jing ZC, Jiang X, Han ZY, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:1354-60.
- Grignola JC, Gómez Sánchez MA. Bosentan: rol en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):11-22.
- Bevacqua RJ, Bortman G, Perrone SV. Antagonistas de los receptores de la endotelina para la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2013;8(2): 77-94.
- Naval N. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2011;6 (1):30-38.
- Kaplinsky EJ. Utilidad del bosentan en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: Estudio BENEFIT. *Insuf Card* 2008;3(2):63-64.
- Galiè N, Badesch BD, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529-

- 35.
30. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-9.
31. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
32. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
33. 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.
34. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-100.
35. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48-54.
36. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809-18.
37. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-40.
38. Galiè N, Neuser D, Muller, Scalise AV, Grunig E. A placebo-controlled, double-blind phase II interaction study to evaluate blood pressure following addition of riociguat to patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension receiving sildenafil (PATENT PLUS). *Am J Resp Crit Care Med* 2013;187:A3530.
39. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (EVALUATION). *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1723-9.
40. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, et al. Differences in Hemodynamic and Oxygenation Responses to Three Different Phosphodiesterase-5 Inhibitors in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1488-91.
41. Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1171-7.
42. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013;127:1128-38.
43. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012;142:1383-90.
44. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (The FREEDOM-C2 Study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013;142:1363-4.
45. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013;127:624-633.
46. 14th International Pulmonary Hypertension Forum. Copenhagen, Denmark. 27-29 March 2015.
47. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology* 2011;120(3):157-165.
48. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: An observational study. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:150-8.
49. ERS International Congress 2014. Munich, Alemania. 6 al 10 de septiembre, 2014.