

# Conformación de grupos de trabajo para estudio y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Vanessa Gregorietti<sup>1</sup>, Guillermo Bortman<sup>2</sup>, Sergio V. Perrone<sup>3</sup>

## Resumen

La hipertensión pulmonar (HP) ha presentado, en la última década, importantes avances en lo que se refiere a su interpretación fisiopatológica, a la atención clínica y, especialmente, al diagnóstico y su tratamiento; dando lugar a una mejoría significativa en la calidad y en la expectativa de vida de los pacientes, aun en aquellos que se encuentran en las etapas más avanzadas de la enfermedad.

Estos avances se han reflejado en el desarrollo de guías de práctica clínica basadas en la evidencia que han sido elaboradas por sociedades científicas y grupos de trabajo nacionales e internacionales, constituyendo la referencia actual para el diagnóstico y el tratamiento de dicha enfermedad. Sin embargo, en estas guías y recomendaciones no se contemplan algunos aspectos que inciden en la práctica asistencial diaria y que contribuyen al *know how* de dicha patología. Y por otra parte, se requiere de técnicas y personal con experiencia sólida en el manejo de esta entidad para el correcto diagnóstico y tratamiento de la HP, especialmente, en sus formas más graves.

La creación de grupos interdisciplinarios para la detección temprana y el inicio precoz de la terapéutica de pacientes portadores de HP de diferentes etiologías contribuirá al mejor manejo de esta patología que hasta hace muy poco tiempo carecía de terapéuticas específicas. La creación de modelos de educación a la población para despertar un alerta precoz de esta enfermedad, rara y devastadora, ayudará en forma significativa a este propósito. Los grupos de trabajo deberán trabajar no solamente en la tarea asistencial necesaria; sino también, en una tarea educativa social para lograr el objetivo final: una mejor calidad de vida y una mayor supervivencia.

*Insuf Card 2012;(Vol 7) 4: 149-162*

**Palabras clave:** Hipertensión pulmonar - Grupo de trabajo - Equipo multidisciplinario - Diagnóstico y tratamiento

<sup>1</sup> Insuficiencia cardíaca. Hipertensión pulmonar. Trasplante cardíaco.

Hospital Alta Complejidad en Red El Cruce "Dr. Néstor Carlos Kirchner".

Florencio Varela. Buenos Aires. República Argentina.

Sanatorio de la Trinidad-Mitre. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

<sup>2</sup> Insuficiencia cardíaca. Hipertensión pulmonar. Trasplante cardíaco.

Sanatorio de la Trinidad-Mitre. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Hospital de Alta Complejidad "Pte. Juan Domingo Perón". Formosa. Formosa. República Argentina.

Hospital Italiano de Mendoza. Mendoza. República Argentina.

<sup>3</sup> Insuficiencia cardíaca. Hipertensión pulmonar. Trasplante cardíaco.

Instituto FLENI. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Hospital Alta Complejidad en Red El Cruce "Dr. Néstor Carlos Kirchner". Florencio Varela. Buenos Aires. República Argentina.

Instituto Cardiovascular Lezica. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

Hospital Italiano de Mendoza. Mendoza. 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: 10/09/2012

Aceptado: 20/10/2012

## Summary

### *Formation of working groups to study and treatment of pulmonary arterial hypertension*

*Pulmonary hypertension (PH) presented in the last decade, significant progress in terms of their interpretation pathophysiological, clinical practice, and especially for diagnosis and treatment, which results in a significant improvement in the quality and life expectancy of patients even those who are in the later stages of the disease.*

*These developments are reflected in the development of clinical guidelines based on evidence that has been developed by scientific societies and working groups of national and international, constituting the current reference for the diagnosis and treatment of this disease. However, these guidelines and recommendations are not addressed some issues that affect the daily clinical practice and how to contribute to this pathology. And, in addition, require technical and personal with solid experience in disease management for proper diagnosis and treatment of PH, especially in its more severe forms.*

*The creation of interdisciplinary teams for early detection and early treatment of patients with PH of different etiologies contribute to better management of this disease which until very recently had no specific treatment. Creating models to educate the population to agree an early warning of disease, a rare and devastating, contribute significantly to this purpose. The working groups should work not only program of health care need, but also in a social educational task, to achieve the ultimate goal: a better quality of life and longer survival.*

**Keywords:** Pulmonary arterial hypertension - Working Group - Multidisciplinary team - Diagnosis and treatment

## Resumo

### *Formação de grupos de trabalho para estudo e tratamento da hipertensão arterial pulmonar*

*A hipertensão pulmonar (HP) apresentou, na última década, um progresso significativo em termos da sua interpretação fisiopatológica, prática clínica e, especialmente, para o diagnóstico e tratamento, o que resulta numa melhoria significativa na qualidade e na expectativa de vida de pacientes, mesmo os que estão nos estágios mais avançados da doença.*

*Estes desenvolvimentos são refletidos no desenvolvimento de diretrizes clínicas baseadas em evidências que tem sido desenvolvido por sociedades científicas e grupos de trabalhos nacionais e internacionais, constituindo a referência atual para o diagnóstico e tratamento desta doença. No entanto, essas diretrizes e recomendações não são abordadas algumas questões que afetam a prática clínica diária e saber como contribuir para esta patologia. E, além disso, exigem técnicas e pessoal com sólida experiência no manejo da doença para o correto diagnóstico e tratamento da HP, especialmente em suas formas mais graves.*

*A criação de equipes interdisciplinares para a detecção precoce e o início do tratamento de pacientes com HP de etiologias diferentes contribuirá para um melhor manejo desta patologia que até muito recentemente não tinha tratamento específico. A criação de modelos de educar a população para acordar um aviso precoce da doença, rara e devastadora, contribuirá significativamente para esse fim. Os grupos de trabalho devem trabalhar não só do programa de assistência de saúde necessário, mas também em uma tarefa educativa social, para alcançar o objetivo final: a melhor qualidade de vida e maior sobrevida.*

**Palavras-chave:** Hipertensão arterial pulmonar - Grupo de trabalho - Equipe multidisciplinar - Diagnóstico e tratamento

## Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) ha presentado, en la última década, importantes avances en lo que se refiere a su interpretación fisiopatológica, la atención clínica y, especialmente, en el diagnóstico y el tratamiento; dando lugar a una mejoría significativa en la calidad y en la expectativa de vida de los pacientes, aun en aquellos que se encuentran en las etapas más avanzadas de la enfermedad.

Estos avances se han reflejado en el desarrollo de guías

de práctica clínica basadas en la evidencia que han sido elaboradas por sociedades científicas y grupos de trabajo nacionales e internacionales, constituyendo la referencia actual para el diagnóstico y el tratamiento de dicha enfermedad<sup>1-5</sup>.

Sin embargo, en estas guías y recomendaciones no se contemplan algunos aspectos que inciden en la práctica asistencial diaria y que contribuyen al *know how* de dicha patología.

Por otra parte, para el correcto diagnóstico y tratamiento de la HP, especialmente en sus formas más graves, se

requiere de técnicas y personal con experiencia sólida en el manejo de esta entidad<sup>1,2,6-8</sup>.

La HP se define por el incremento anómalo de la presión en la arteria pulmonar. Por consenso, se considera que existe hipertensión arterial pulmonar (HAP) cuando la presión media en la arteria pulmonar (PAPm)  $\geq$  25 mm Hg en reposo, o  $\geq$  30 mm Hg durante la realización de ejercicio<sup>6,9</sup>.

Nuestro grupo de trabajo comenzó su interés en la HP en la década del '80 con el desarrollo de los programas de trasplante cardíaco. La necesidad de reducir las presiones pulmonares para poder incluir aquellos pacientes con HP secundaria a una patología irreversible del corazón izquierdo, en un programa de trasplante cardíaco, nos llevó a la prueba e investigación de esta patología y la conformación de grupos multidisciplinarios para la detección y tratamiento de la patología en todos los niveles terapéuticos posibles.

Describimos en el presente trabajo la experiencia desarrollada para la conformación de grupos de detección, evaluación y tratamiento de la HP.

## Grupo de trabajo

El diagnóstico de la HAP requiere un proceso gradual dirigido a su identificación, clasificación y evaluación. En dicho proceso se distinguen varios estadios (Algoritmo 1):

- I.- Sospecha.
- II.- Detección: confirmación y diagnóstico.
- III.- Identificación de clase y categorización.
- IV.- Evaluación funcional y tratamiento.
- V.- Seguimiento.

### I.- Sospecha

Ante la presencia de signos y/o síntomas compatibles con HP (Tabla 1), el médico de cabecera debe solicitar aquellos estudios que permiten detectar de forma rápida y sencilla la patología determinando una aproximación diagnóstica etiológica de la misma.

Un adecuado interrogatorio seguido de un examen físico completo permitirán determinar aquellos estudios necesarios que permitan la detección de un incremento de la presión arterial pulmonar<sup>1,7</sup>.

### II.- Detección, confirmación y diagnóstico

Una vez que el médico de cabecera posee una elevada sospecha de la presencia de HP debería iniciar el proceso de detección y confirmación, si se encuentra dentro de sus posibilidades o, derivar al paciente a alguno de los grupos de trabajo especializados en el manejo de esta patología.

Ante la detección de la enfermedad, se debe continuar con diversos pasos en el proceso del diagnóstico<sup>1,7,8</sup>. Este proceso, requiere generalmente de la participación de un

Tabla 1. Signos y síntomas

<b>Síntomas</b>	Dolor torácico incharacterístico Angina de pecho Mareos Síncope o presíncope Palpitaciones Astenia Letargia Disfonia Tos Hemoptisis Disnea
<b>Signos</b>	P2 aumentado y palpable R2 desdoblado fijo R3 derecho R4 derecho Insuficiencia valvular tricuspídea Insuficiencia valvular pulmonar Soplo de Austin Flint derecho Onda "a" gigante Hepatomegalia Latido hepático Regurgitación hepatoyugular Latido de Dressler + Edemas periféricos Derrame pleural Ascitis Cianosis

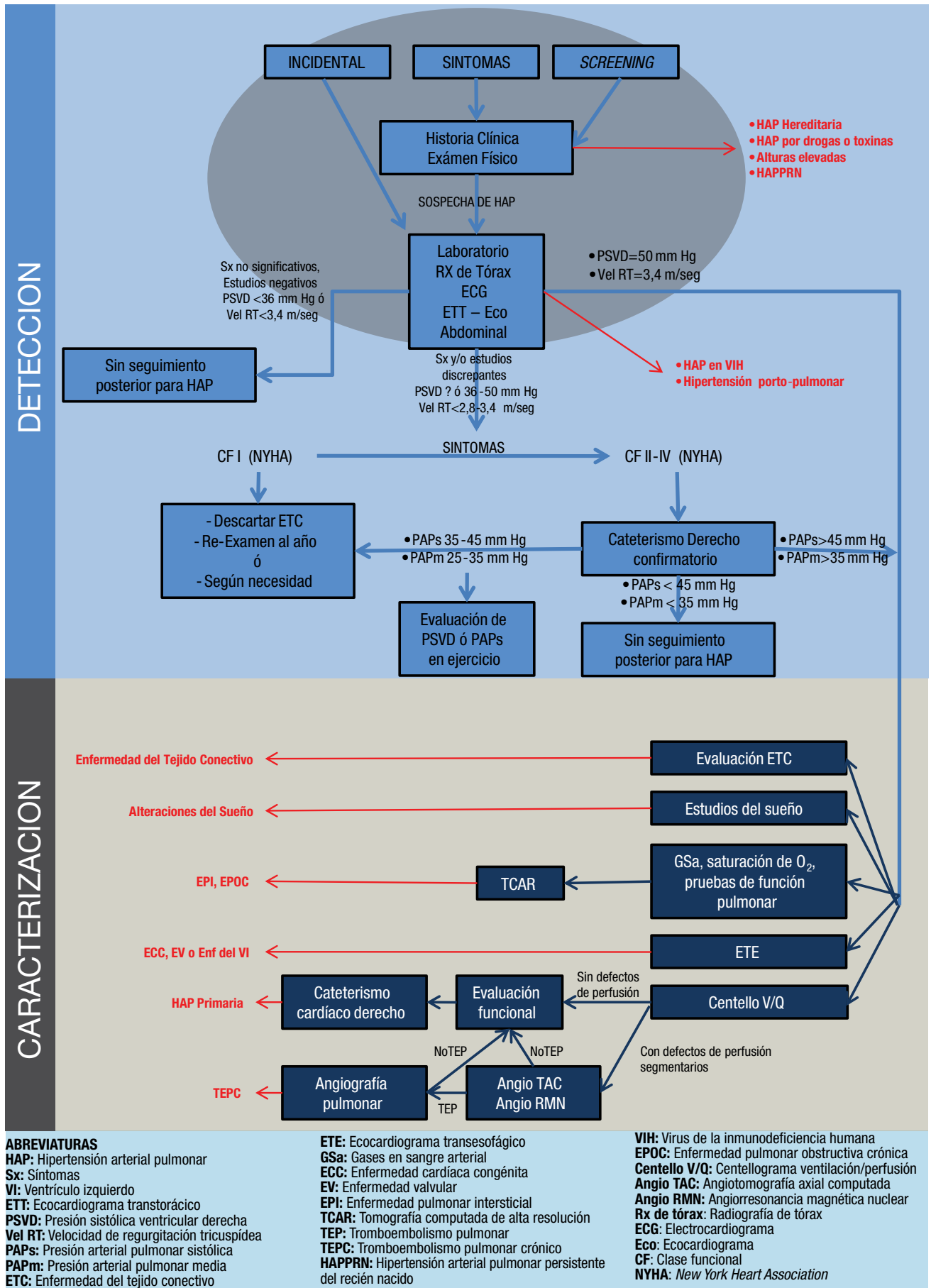
P2: segundo ruido pulmonar. R2: segundo ruido cardíaco.  
R3: tercer ruido cardíaco. R4: cuarto ruido cardíaco.

Tabla 2. Grupo de trabajo

- Administración
- Asistencia Social
- Bioquímica
- Cardiología
- Cirugía
- Clínica General
- Enfermería
- Genética
- Hematología
- Infectología
- Neumonología
- Nutrición
- Pediatría
- Psicología
- Psiquiatría
- Reumatología
- Servicios de imágenes:
  - Hemodinamia
  - Radiología
  - Resonancia Magnética Nuclear
  - Tomografía

grupo multidisciplinario de trabajo cuya participación estará basada en el interrogatorio, examen físico, exámenes previos y organización del grupo de trabajo (Tabla 2).

Basados en la finalidad de la confirmación diagnóstica, si bien no debemos descartar la utilidad de la ecocardiografía Doppler en la misma, la hemodinamia constituye el *gold standard*, por lo cual se debe contar con una infraestructura que permita el manejo adecuado de este tipo de pacien-



Algoritmo 1. Diagnóstico de hipertensión pulmonar.

tes (Tabla 3), ya que no sólo permitirán la confirmación diagnóstica, sino que ayudarán a evaluar el compromiso o no de diversos órganos y el diagnóstico etiológico de la patología.

Cabe recordar que tanto los profesionales intervinientes que se harán cargo del paciente, como la infraestructura necesaria deberá ser analizada según cada caso en particular y dependiendo del tipo de HP que presente el paciente, esto se traduce, por ejemplo, en que posiblemente, no será imprescindible necesaria la participación de un cirujano cardiovascular en un paciente cuya causa sea la esclerodermia en la cual la integración del reumatólogo es fundamental; pero, sí requerirá de cirugía un paciente candidato a la corrección de una cardiopatía congénita o una tromboendarterectomía y viceversa.

### III.- Identificación de clase y categorización

Identificar la clase y categorización de la HP requiere de la interacción de múltiples disciplinas (Tabla 2) y de la aplicación de diferentes estudios que, seleccionadas según el mejor criterio clínico, permitan clasificar adecuadamente la patología que presenta nuestro paciente (Tabla 4), lo cual constituirá los basamentos para la conducta terapéutica que deberemos aplicar.

#### Trabajo interdisciplinario

Este tipo de patologías que poseen una amplia variedad de etiologías en diferentes estados requiere de una tarea *interdisciplinaria*, la cual debemos diferenciar de tareas *multidisciplinarias*, esto significa que las tareas requieren de una *interacción permanente*.

El grupo de trabajo debe estar conectado de manera que cada uno de los integrantes puedan sostener comunicación directa, ya sea personal o vía telefónica, mensajes o correo electrónico; pero, lo más importante es que dicha información debe estar plasmada en una historia clínica disponible para todos los miembros que conforman el equipo de trabajo en cualquier momento en que alguno de

Tabla 3. Infraestructura

Ecografía
Electrocardiograma
Espirómetro
Estetoscopio
Estudios de consumo de oxígeno
Estudios de difusión de monóxido de carbono
Estudios radioisotópicos
Hemodinamia
Laboratorio general y específico
Oxígeno
Oxímetro de pulso
Polisomnógrafo
Radiología
Resonancia magnética nuclear
Saturómetros
Tensiómetro
Tomógrafo

Tabla 4. Estudios diagnóstico

<b>Laboratorio</b>	Evaluación de colagenopatías Evaluación de función hepática Evaluación de función renal Evaluación de función tiroidea y paratifoidea Evaluación de patologías procoagulantes y estudios de coagulación Evaluación genética (Mutaciones del gen BMPR2 - Mutación del gen ALK1) Gasometría Laboratorio General Parasitológico de materia fecal Proteinograma en sangre y orina Serología para Chagas Serología para esquistosoma Serología para Hepatitis B Serología para Hepatitis C Serología para Sífilis Serología para VIH (virus de inmunodeficiencia humana)
<b>Interconsultores</b>	Nutrición (Valoración nutricional e indicación de dieta adecuada) Endocrinología Gastroenterología - Hepatología Ginecología Infectología Hematología Neumonología Reumatología Oftalmología Odontología Psicología Asistencia Social Cirugía Cardiovascular y Torácica
<b>Exámenes complementarios</b>	Angiografía Pulmonar Angiografía Pulmonar Angiorresonancia Pulmonar Angiotomografía Pulmonar Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) Capacidad funcional residual por lavado de nitrógeno Capilaroscopia Cateterismo derecho Centellograma Pulmonar Ventilación/Perfusión Distensibilidad pulmonar estática y retracción elástica Ecocardiograma modo M - Bidimensional y Doppler color Ecografía Abdominal completa Ecografía Doppler Abdómino-pelviana (Portal - Renal - Vasculatura Abdominal y Pelviana) Ecografía Doppler de miembros inferiores Ecografía Pelviana - Vesicoprostática o ginecológica Electrocardiograma Electrocardiograma dinámico de 24 hs Espirometría Forzada con y sin broncodilatadores - Curva Flujo/Volumen - Máxima Ventilación Voluntaria Fondo de Ojo Polisomnografía Prueba de caminata de los 6 minutos Prueba de ejercicio con oximetría de pulso Prueba de ejercicio cardiopulmonar con valoración de intercambio ventilatorio Prueba de vasorreactividad pulmonar Radiografía de Tórax Frente y Perfil Tomografía axial computada de tórax Volúmenes pulmonares (Plestismografía)



ellos la requiera. Para ello, es de suma utilidad un sistema que permita el acceso a las mismas vía internet, la cual, junto a los avances tecnológicos actuales constituye una buena forma de mantener un contacto permanentemente donde puedan observar y comentar resultados, estudios y conductas, manteniendo una permanente conectividad en beneficio del paciente y su entorno.

Por otra parte es aconsejable la realización de reuniones de grupo periódicas, en las cuales se puedan discutir en equipo las conductas diagnósticas y terapéuticas en general y en particular de aquellos que merezcan una especial dedicación por sus características.

Los pacientes deben estar en seguimiento por un médico asignado por el equipo o elegido por el enfermo, según su patología de base causante de la hipertensión pulmonar; sin olvidar la comunicación e interrelación continua y permanente de todos los integrantes del equipo.

Con la realización de los estudios que ayudan a definir el diagnóstico, debemos encargarnos de la evaluación de la clase funcional del paciente (Tabla 4), para definir la terapéutica más adecuada y planear el seguimiento del mismo.

#### IV.- Evaluación funcional y tratamiento

La evaluación del paciente con hipertensión pulmonar diagnosticada se completa con la valoración de la gravedad del proceso. Para ello debemos tener en consideración:

- Clase funcional (CF).
- Tolerancia al ejercicio.
- Estudios ecocardiográfico.
- Estudio hemodinámico.
- Laboratorio sanguíneo.

##### a.- Evaluación funcional

###### - Clase funcional

Diversas formas de evaluar la CF del paciente mediante el interrogatorio ayudan a determinar el grado de compromiso funcional. La más utilizada es la evaluación de la CF de acuerdo con la escala de *New York Heart Association* (NYHA) modificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS); pero existen otras formas de determinar adecuadamente el compromiso funcional de nuestro paciente.

El inconveniente de la evaluación de la clase funcional radica fundamentalmente en la subjetividad que puede resultar de un interrogatorio deficiente o poco meticuloso.

###### - Tolerancia al ejercicio

También, diferentes estudios permiten evaluar la tolerancia al ejercicio en forma más objetiva y comparable en el tiempo. Esto nos permitirá, no sólo controlar la evolución de la patología de nuestro paciente; sino también, evaluar los efectos de las diferentes conductas terapéuticas que vayamos instaurando en su seguimiento.

#### **Prueba de marcha de los 6 minutos**

Un método sencillo para evaluar objetivamente la tolerancia al ejercicio es la prueba de marcha de 6 minutos (6WT), que debe realizarse siguiendo las recomendaciones normatizadas establecidas teniendo en cuenta que en pacientes en CF I-II de la NYHA el resultado de 6WT puede ser normal<sup>10-14</sup>. En esta situación, la prueba de ejercicio cardiopulmonar puede aportar información más precisa acerca de la tolerancia al ejercicio y los factores que la limitan.

#### **Prueba de ejercicio cardiopulmonar (máximo consumo de oxígeno)**

El máximo consumo de oxígeno (MaxVO<sub>2</sub>) es considerado un predictor independiente de supervivencia de pacientes con hipertensión pulmonar<sup>15-17</sup>.

#### **- Estudio ecocardiográfico**

La ecocardiografía nos permite no sólo valorar en forma incruenta las cifras de presión pulmonar, sino que nos brinda, entre otros datos, informe sobre el tamaño de la aurícula derecha, la función ventricular derecha y el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*), que determinan en un plano longitudinal, el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo hacia el vértice del VD, de muy buena relación con la función ventricular derecha<sup>18-23</sup>.

#### **- Estudio hemodinámico**

El estudio hemodinámico en pacientes con hipertensión pulmonar es de suma utilidad, pues no sólo nos permite confirmar el diagnóstico (Tabla 5), sino que también puede contribuir a evaluar la magnitud de la misma, su causa, la presencia o no de obstrucciones y/o trombos, evaluar la respuesta a vasodilatadores (prueba de vasorreactividad

Tabla 5. Medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión pulmonar

Fármaco	Vía de administración
Digital	VO
Furosemida	VO
Espironolactona o Eplerenona	VO
Acenocumarol o Warfarina	VO
Nifedipina, liberación prolongada	VO
Diltiazem, liberación prolongada	VO
Amlodipina	VO
Sildenafil	VO
Tadalafil	VO
Bosentán	VO
Ambrisentán	VO
Iloprost	Inhalado - EV
Treprostinil	SC continua
Treprostinil	EV continua
Epoprostenol	EV continua

"VO: vía oral; EV: endovenoso; SC: subcutáneo"

pulmonar con adenosina, óxido nítrico, epoprostenol o iloprost) y confirmar la respuesta o no a determinadas terapéuticas<sup>24-31</sup>.

### - Laboratorio sanguíneo

Exámenes de laboratorio especializado se correlacionan estrechamente con el estado funcional del paciente portador de hipertensión pulmonar.

Entre los que mejor se correlacionan, se encuentra el BNP o el NT-pro BNP<sup>22,32-38</sup>. Estos valores, al igual que los valores plasmáticos de ácido úrico<sup>39,40</sup> y troponina<sup>41-45</sup> poseen una buena correlación pronóstica y constituyen parámetros sencillos de control y seguimiento de los pacientes portadores de hipertensión pulmonar. El desarrollo de nuevos biomarcadores seguramente contribuirán a mejorar el diagnóstico la terapéutica y el pronóstico de la patología en sus diferentes formas etiológicas<sup>46-51</sup>.

### b.- Tratamiento

#### - Medidas generales. Medidas higiénico-dietéticas

##### Actividad física

Se debe recomendar evitar la realización de ejercicios físicos que produzcan síntomas graves (síncope o presíncope). Es recomendable la realización de ejercicios aeróbicos suaves y progresivos, donde el fortalecimiento de los músculos respiratorios adquiere fundamental importancia en aquellos pacientes que poseen patologías pulmonares parenquimatosas<sup>52-61</sup>.

##### Dieta

La interacción con nutricionistas es absolutamente necesaria para adecuar dietas de adecuación de peso y restablecer los aportes necesarios a aquellos con déficit nutricional, control de la ingesta de sodio, evitar la sobrecarga de potasio en pacientes que reciben ahorradores de potasio, etc<sup>62-68</sup>.

#### Anticoncepción y embarazo

La indicación de métodos de anticoncepción no hormonal en mujeres en edad fértil es fundamental, ya que la gestación produce cambios hormonales y hemodinámicos que suelen ser muy mal tolerados con un elevado riesgo para el feto y la madre. La tarea conjunta con un grupo de ginecología y obstetricia es clave en las pacientes que se encuentran en edad fértil ya que la mortalidad materna en esta situación es elevada (30-50%), especialmente en el posparto inmediato. En caso de embarazo, se recomienda su interrupción durante el primer trimestre<sup>1, 69-73</sup>.

#### Vacunación

Es necesario, en estos pacientes la indicación de un completo esquema de vacunación que incluya antineumocócica,

antiinfluenza, y antihepatitis A y B entre otras, que ayudarán a prevenir patologías que en este tipo de pacientes pueden resultar en comorbilidades de altísimo riesgo<sup>1, 74-76</sup>.

### - Tratamiento farmacológico

#### Oxigenoterapia continua domiciliaria

Se encuentra indicada ante la presencia de insuficiencia respiratoria con la finalidad de mantener una saturación arterial de oxígeno superior al 90%, exceptuando algunas situaciones especiales, por ejemplo: determinadas cardiopatías congénitas<sup>77-79</sup>.

#### Diuréticos

Se encuentran indicados con el objetivo de disminuir signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

##### Diuréticos de asa

Su utilización está ampliamente indicada para el control de la retención hídrica. Los diuréticos de asa deben ser utilizados en su justa medida, ya que las sobredosis pueden acompañarse con deterioro de la función renal y/o caída del gasto cardíaco y sobre-activación del sistema neurohumoral<sup>79,80</sup>.

##### Antagonistas de la aldosterona

Los antagonistas de la aldosterona (espironolactona o eplerenona) ofrecen además de un efecto diurético suave, un posible efecto sobre la remodelación ventricular y vascular. Su indicación es útil en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca derecha y ante la presencia de hiperaldosteronismo secundario. Las dosis recomendadas oscilan entre 25 a 100 mg y el control periódico de la función renal y de los niveles de potasio plasmático son indicativos en los pacientes que reciben este tipo de medicaciones<sup>80-84</sup>.

#### Digital

Útil en aquellos pacientes que presentan signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha y/o fibrilación auricular<sup>1</sup>.

#### Anticoagulantes orales

La utilización de anticoagulación está basada en uno de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. Se recomienda la anticoagulación, excepto en aquellos pacientes que presentan hipertensión portopulmonar con elevado riesgo de sangrado por la presencia de várices esofágicas. Se recomienda mantener un cociente internacional normalizado (INR: *International Normalized Ratio*) entre 1,5 y 2,5<sup>85-88</sup>.

#### Antagonistas del calcio

La administración crónica de dosis elevadas de anta-

gonistas del calcio prolonga la supervivencia de los pacientes que presentan respuesta significativa al test de vasorreactividad pulmonar. Los fármacos más utilizados son diltiazem (en dosis de 240 a 720 mg/día) y nifedipina (en dosis de 120-240 mg/día), prefiriendo aquellos de liberación prolongada con los cuales se logra una mejor tolerancia<sup>30,89</sup>.

### **Inhibidores de la fosfodiesterasa-5**

#### ***Sildenafil***

De corta vida media (4 hs), la dosis recomendada es de 50 mg cada 8 hs por vía oral, aunque se ha empleado en dosis hasta 4 veces superiores. Interacciona con algunos fármacos antirretrovirales y exige ajuste de dosis<sup>89-96</sup>.

#### ***Tadalafil***

Es un inhibidor más potente de la fosfodiesterasa-5 y con una vida media más prolongada (15 a 35 hs)<sup>97-99</sup>.

### **Prostanoides**

La prostaglandina es un potente vasodilatador liberado por las plaquetas y el endotelio vascular. A su efecto relajante de la musculatura lisa vascular se suma su efecto antiagregante plaquetario y su efecto antimitogénico y remodelador de la vasculatura.

En el mercado existen varios análogos sintéticos que pueden ser administrados por diferentes vías.

Los efectos colaterales comunes más frecuentes de los diferentes prostanoides dependen generalmente de la dosis: eritrosis (facial, cervical y torácica), cefalea, dolor mandibular y/o en miembros inferiores, náuseas y diarrea.

#### ***Epoprostenol***

Se administra por vía intravenosa continua y su inconveniente principal radica en su corta vida media. Otro de los efectos colaterales de importancia radica en el sistema de administración endovenosa continua (sepsis)<sup>100-103</sup>.

#### ***Iloprost***

Es un análogo de la prostaciclina con una vida media más prolongada (20-25 min) que se administra por vía inhalatoria. Requiere de 6 a 12 sesiones de inhalación diarias para lograr el efecto clínico esperado. También puede administrarse por vía intravenosa, aunque la experiencia clínica es escasa<sup>1,104-108</sup>.

#### ***Treprostinil***

Es el análogo de prostaciclina con vida media más prolongada (45 min cuando se administra por vía intravenosa y 3 a 4 hs cuando se administra por vía subcutánea). El principal efecto secundario es el dolor y la inflamación local en el punto de infusión ante su administración por vía subcutánea, que requiere medidas terapéuticas específicas, o su cambio a la administración por vía inhalatoria<sup>109-113</sup>.

### **Antagonistas de los receptores de endotelina**

Potentes vasodilatadores que actúan bloqueando los receptores de la endotelina (potente vasoconstrictor).

#### ***Bosentán***

Es un antagonista dual de los receptores A y B de la endotelina-1, que se administra por vía oral en dosis de 125 a 250 mg/día<sup>1,114-119</sup>.

Entre sus efectos colaterales de importancia se debe destacar la toxicidad hepática reportada en el 8% de los pacientes que obliga a un control mensual de la función hepática.

Incrementos de transaminasas superiores al triple del valor normal obligan a la suspensión de la droga.

Posee además efectos teratógenos, por lo que está contraindicado en el embarazo. Interacciona con los anticonceptivos hormonales orales, disminuyendo su eficacia, y con la glibenclamida, incrementando el riesgo de toxicidad hepática.

#### ***Ambrisentán***

Es un antagonista selectivo del receptor A de la endotelina-1 que se administra por vía oral. Con efectos colaterales similares a los observados con otros antagonistas de los receptores de la endotelina, las dosis recomendadas oscilan entre 5 a 10 mg/día<sup>120-124</sup>.

### **Tratamiento combinado**

El tratamiento combinado con fármacos de distintas categorías puede estar indicado si con un régimen de monoterapia no se consigue situar al paciente en un perfil de bajo riesgo y aceptable control de la hipertensión pulmonar (Figura 1)<sup>125-129</sup>.

El fracaso de la monoterapia es un criterio de derivación preferente a una unidad de referencia en hipertensión pulmonar.

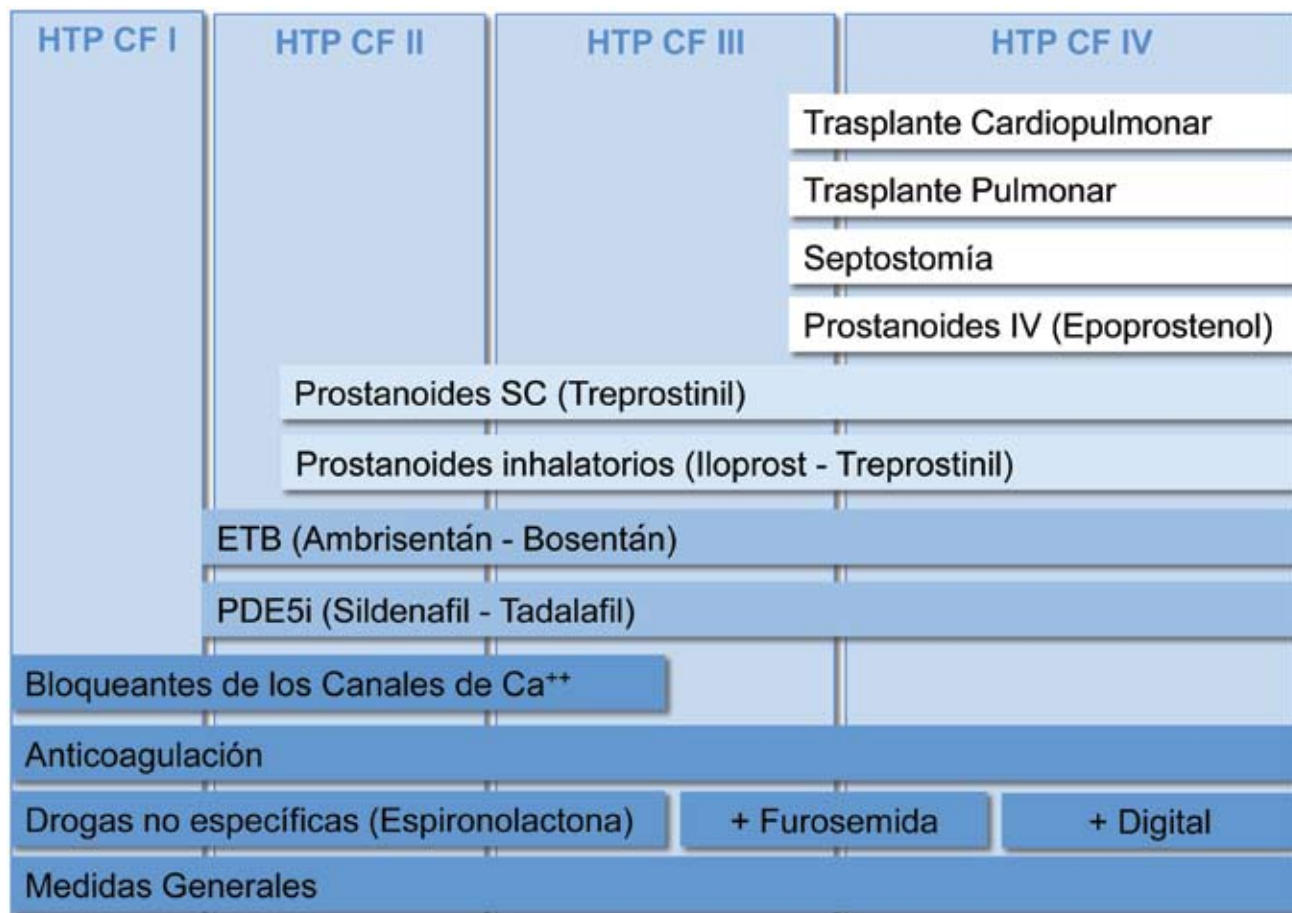
Es creciente la información que se genera sobre el aporte terapéutico que brinda la combinación de estas drogas, su dosificación y los posibles efectos secundarios derivado de las asociaciones que pueden producirse y deben ser analizadas en cada caso en particular por grupos experimentados en el manejo de este tipo de drogas y pacientes.

### **- Tratamiento no farmacológico**

#### **Septostomía auricular**

Consiste en crear un cortocircuito derecha-izquierda a través de la fosa oval. Es un procedimiento paliativo que generalmente se utiliza como puente al trasplante. Su eficacia sólo se ha evaluado en series con escaso número de pacientes. La mortalidad inmediata del procedimiento oscila alrededor del 10%. La septostomía auricular se debe realizar siempre en centros con experiencia<sup>130-136</sup>.





**Figura 1.** Escalada terapéutica. HTP: hipertensión pulmonar. CF: clase funcional. IV: intravenoso. SC: subcutáneo. ETB: bloqueantes de los receptores de la endotelina. PDE5i: inhibidores de la 5 fosfodiesterasa. Ca<sup>++</sup>: calcio.

### Trasplante pulmonar y cardiopulmonar

En los pacientes con enfermedad grave que no responden al tratamiento médico, el trasplante puede lograr la normalización de la hemodinamia pulmonar, con significativa mejoría clínica y de la calidad de vida.

La complejidad del tratamiento, el riesgo de mortalidad del procedimiento y la limitación de los resultados como consecuencia del rechazo crónico hacen que el trasplante se contemple como la última opción en el algoritmo terapéutico de la hipertensión pulmonar (Figura 1)<sup>137-142</sup>.

La elección del tipo de procedimiento ya sea unipulmonar, bipulmonar o cardiopulmonar depende de la enfermedad subyacente y de la situación hemodinámica presente.

### V.- Seguimiento

El seguimiento de estos pacientes debe estar a cargo de un grupo experimentado y en constante comunicación, pero respetando y trabajando en conjunto al médico de cabecera, tratando de que el facultativo del grupo de trabajo a cargo del paciente pueda lograr un diálogo fluido y permanente, también con el médico que ha derivado a su paciente frente a la sospecha de la enfermedad, con objetivos terapéuticos claros (Tabla 6) y un seguimiento sistematizado (Tabla 7).

Este simple hecho ha demostrado mejorar la confianza y la adhesión a las conductas terapéuticas recomendadas al paciente portador de hipertensión pulmonar.

El seguimiento debe regirse sobre la base de las guías ajustadas a las normas acordadas según las posibilidades y los integrantes del grupo de trabajo.

### Circuito de atención permanente

Es clave la generación de un circuito de atención permanente. El paciente debe contar con un teléfono al cual recurrir en forma continua para consulta y debe haber disponibilidad en el equipo de facultativos que permita la asistencia del paciente en el momento que así lo necesite.

La periodicidad de las visitas programadas se ajustará a la necesidad que evalúe el grupo de trabajo, según requiera cada caso en particular, dependiendo de la patología de base, clase funcional y la necesidad de controles que necesite por el tratamiento asignado.

### Conclusiones

La creación de grupos interdisciplinarios para la detección temprana y el inicio precoz de la terapéutica de pacien-

Tabla 6. Objetivos terapéuticos

Objetivos terapéuticos	Mejor Pronóstico	Peor Pronóstico
IC derecha		√
Progresión	Lenta	Rápida
Síncope	No	Si
CF I - II	III - IV	
6 min WT	> 500 mts	< de 300 mts
MaxVO2	> 15 ml/kg/min	< 15 ml/kg/min
Eco s/ derrame pericárdico	c/ Derrame Pericárdico	
TAPSE	> 2 cm	≤ 1,5 cm
AuD < (8) mm Hg	> (15) mmHg	
Índice cardíaco	≥ 2,5 l/min/m <sup>2</sup>	≤ 2 l/min/m <sup>2</sup>
BNP/NT-ProBNP	Normal o Bajo	Elevado

IC: Insuficiencia Cardíaca; CF: Clase Funcional (NYHA); 6 min WT: Prueba de caminata de los 6 minutos; Max VO2: Prueba de ejercicio cardiopulmonar; Eco: Ecocardiografía Doppler; TAPSE: Desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo; AuD: Presión auricular derecha; BNP: Péptido Natriurético Cerebral; NT-ProBNP: Fragmento Aminoterminal del BNP; mts: Metros; ml: Mililitros; kg: Kilogramos; Min: Minutos; mmHg: Milímetros de mercurio; m<sup>2</sup>: Metro cuadrado; l: Litros

Tabla 7. Seguimiento de hipertensión pulmonar

	Basal	Cada mes después del inicio o cambio de medicación hasta la mejoría	Cada 3 meses durante el primer año	Semestralmente durante los primeros 3 años de seguimiento	Anualmente después de los 3 años	Ante episodios de deterioro
Seguimiento clínico	√	√	√	√	√	√
Clase funcional	√	√	√	√	√	√
6 min WT	√	√	√	√	√	√
ECG	√	√	√	√		√
Rx de tórax	√	√				√
BNP/NT-ProBNP	√	√	√	√	√	√
Ecocardiograma	√	√	√	√	√	√
Cateterismo derecho	√					√
Diagnóstico etiológico	√					

6 minWT: Prueba de caminata de los 6 minutos; ECG: Electrocardiograma; BNP: Péptido Natriurético Cerebral; NT-ProBNP: Fragmento Aminoterminal del BNP

tes portadores de hipertensión pulmonar de diferentes etiologías, contribuirá al mejor manejo de esta patología que hasta hace muy poco tiempo carecía de terapéuticas específicas<sup>143,144</sup>.

La creación de modelos de educación a la población para despertar un alerta precoz de esta patología, rara y devastadora, ayudará en forma significativa a este propósito. Los grupos de trabajo deberán trabajar no solamente en la tarea asistencial necesaria, sino también en una tarea educativa social para lograr el objetivo final: una mejor calidad de vida y una mejor supervivencia.

#### Referencias bibliográficas

- Mazzei JA, Cáneva JO, Perrone SV, Melero MJ, Scali JJ, Bortman G. [update in the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Medicina (Kaunas)*. 2011;71 Suppl 1:1-48
- 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. 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
- Reis A, Rocha N, Barros R, Martins A, Oliveira F, Diogo AN, da Silva AM, Alvares S, Shiang T, Castro G, Agapito A. [guidelines for the management of pulmonary hypertension patients]. *Rev Port Cardiol*. 2010;29:253-289
- Nakanishi N. 2009 esc/ers pulmonary hypertension guidelines and connective tissue disease. *Allergol Int*. 2011;60:419-424
- Grunig E, Barner A, Bell M, Claussen M, Dandel M, Dumitrescu D, Gorenflo M, Holt S, Kovacs G, Ley S, Meyer JF, Pabst S, Riemekasten G, Saur J, Schwaiblmair M, Seck C, Sinn L, Soricter S, Winkler J, Leuchte HH. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: Esc/ers guidelines with updated commentary of the cologne consensus conference 2011. *Int J Cardiol*. 2011;154 Suppl 1:S3-12
- Humbert M, McLaughlin VV. The 4th world symposium on pulmonary hypertension. Introduction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S1-2
- Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, Martinez FJ, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Redfield MM, Robbins IM, Souza R, Torbicki A, McGoon M. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S85-96
- Proceedings of the 4th world symposium on pulmonary hypertension, february 2008, dana point, california, USA. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S1-117
- Proceedings of the 4th world symposium on pulmonary

- hypertension, february 2008, dana point, california, USA. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S1-117
10. Morice A, Smithies T. Two-, six-, and 12-minute walking test in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285:295
  11. Coaccioli S, Valeri D, Cassetti F, Del Giorno R, Di Felice F, Natili M, Trastulli E, Giannardino C, Paladini A, Puxeddu A. Functional assessment of patients with systemic sclerosis by the use of 'six-minutes-walking-test'. *Clin Ter.* 2009;160:461-466
  12. Ciurzynski M, Bienias P, Lichodziejewska B, Kurnicka K, Szewczyk A, Glinska-Wielochowska M, Kurzyna M, Blaszczyk M, Liszewska-Pfejfer D, Pruszczyk P. Non-invasive diagnostic and functional evaluation of cardiac involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:991-997
  13. Guazzi M, Opasich C. Functional evaluation of patients with chronic pulmonary hypertension. *Ital Heart J.* 2005;6:789-794
  14. Salzman SH. The 6-min walk test: Clinical and research role, technique, coding, and reimbursement. *Chest.* 2009;135:1345-1352
  15. Pichurko BM. Exercising your patient: Which test(s) and when? *Respir Care.* 2012;57:100-110; discussion 110-103
  16. Piechota W, Gielerak G. The prognostic value of stress tests in chronic heart failure. *Cardiol J.* 2007;14:340-346
  17. Donner CF, Carone M, Patessio A, Appendini L. Cardiopulmonary exercise testing in interstitial lung disease. *Z Kardiol.* 1994;83 Suppl 3:159-162
  18. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A, Favalaro R. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:1160-1164
  19. Song JW, Song JK, Kim DS. Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009;103:180-186
  20. Corciova FC, Arsenescu-Georgescu C. Prognostic factors in pulmonary hypertension. *Maedica (Buchar).* 2012;7:30-37
  21. Ghio S, Klersy C, Magrini G, D'Armini AM, Scelsi L, Raineri C, Pasotti M, Serio A, Campana C, Viganò M. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2010;140:272-278
  22. Andersen CU, Mellekjaer S, Nielsen-Kudsk JE, Sonderkov LD, Laursen BE, Simonsen U, Hilberg O. Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in stable copd out-patients and nt-probnp as a rule-out test. *Copd.* 2012;9:505-512
  23. Jorge Tazar, María del Pilar Haurigot, Roberto Caram (h), Roberto Caram, Haurigot GE. Función sistólica del ventrículo derecho en pacientes con hipertensión pulmonar análisis con strain y strain rate. *Insuf Card.* 2012;7:109-116
  24. Saito Y, Nakamura K, Miyaji K, Akagi S, Mizoguchi H, Ogawa A, Fuke S, Fujii H, Kiyooka T, Nagase S, Kohno K, Morita H, Kusano KF, Matsubara H, Ohe T, Ito H. Acute vasoreactivity testing with nicardipine in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Pharmacol Sci.* 2012
  25. 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
  26. Shimoda LA, Sham JS, Sylvester JT. Altered pulmonary vasoreactivity in the chronically hypoxic lung. *Physiol Res.* 2000;49:549-560
  27. Jolliet P, Bulpa P, Thorens JB, Ritz M, Chevrolet JC. Nitric oxide and prostacyclin as test agents of vasoreactivity in severe precapillary pulmonary hypertension: Predictive ability and consequences on haemodynamics and gas exchange. *Thorax.* 1997;52:369-372
  28. Oliveira EC, Amaral CF, Moura MA, Campos FT, Pauperio HM. Testing pulmonary vasoreactivity. *J Bras Pneumol.* 2008;34:838-844
  29. Leuchte HH, Baezner CJ, Baumgartner RA, Mernitz P, Neurohr C, Behr J. Acute hemodynamic responses to supplemental oxygen and their prognostic implications in pulmonary hypertension. *Respiration.* 2012
  30. Malhotra R, Hess D, Lewis GD, Bloch KD, Waxman AB, Semigran MJ. Vasoreactivity to inhaled nitric oxide with oxygen predicts long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2011;1:250-258
  31. Zuo XR, Zhang R, Jiang X, Li XL, Zong F, Xie WP, Wang H, Jing ZC. Usefulness of intravenous adenosine in idiopathic pulmonary arterial hypertension as a screening agent for identifying long-term responders to calcium channel blockers. *Am J Cardiol.* 2012;109:1801-1806
  32. Schioppo T, Artusi C, Ciavarella T, Ingegnoli F, Murgo A, Zeni S, Chighizola C, Meroni PL. N-t-probnp as biomarker in systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012
  33. Adlbrecht C, Neuhold S, Hulsmann M, Strunk G, Ehmsen U, Scholten C, Maurer G, Pacher R. Nt-probnp as a means of triage for the risk of hospitalisation in primary care. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:55-61
  34. Handa T, Nagai S, Ueda S, Chin K, Ito Y, Watanabe K, Tanizawa K, Tamaya M, Mishima M, Izumi T. Significance of plasma nt-probnp levels as a biomarker in the assessment of cardiac involvement and pulmonary hypertension in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2010;27:27-35
  35. Aliyu ZY, Suleiman A, Attah E, Mammen AI, Babadoko A, Nouraie M, Mendelsohn L, Kato GJ, Gordeuk VR, Gladwin MT. Nt-probnp as a marker of cardiopulmonary status in sickle cell anaemia in africa. *Br J Haematol.* 2010;150:102-107
  36. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smees J, Nair D, Denton CP, Black CM, Coghlan JG. Role of n-terminal brain natriuretic peptide (n-t-probnp) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2006;27:1485-1494
  37. Gan CT, McCann GP, Marcus JT, van Wolferen SA, Twisk JW, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Nt-probnp reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2006;28:1190-1194
  38. Souza R, Jardim C, Carvalho C, Rubinfeld G. The role of nt-probnp as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;130:1627; author reply 1627-1628
  39. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Yamagishi M, Kunieda T, Miyatake K. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:487-492
  40. Njman W, Iesaki T, Iwama Y, Takasaki Y, Daida H. Serum uric acid as a prognostic predictor in pulmonary arterial hypertension with connective tissue disease. *Int Heart J.* 2007;48:523-532
  41. Torbicka A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J, Wawrzynska L. Detectable serum cardiac troponin t as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2003;108:844-848
  42. Kaczynska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta.* 2006;371:117-123
  43. Martins CS, Rodrigues MJ, Miranda VP, Nunes JP. Prognostic value of cardiac troponin i in patients with copd acute exacerbation. *Neth J Med.* 2009;67:341-349
  44. Filusch A, Giannitsis E, Katus HA, Meyer FJ. High-sensitive troponin t: A novel biomarker for prognosis and disease

- severity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2010;119:207-213
45. Heresi GA, Tang WH, AYTEKIN M, Hammel J, Hazen SL, Dweik RA. Sensitive cardiac troponin I predicts poor outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;39:939-944
46. Montesi SB, Bajwa EK, Malhotra A. Biomarkers of sleep apnea. *Chest*. 2012;142:239-245
47. Graf SW, Hakendorf P, Lester S, Patterson K, Walker JG, Smith MD, Ahern MJ, Roberts-Thomson PJ. South Australian scleroderma register: Autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome. *Int J Rheum Dis*. 2012;15:102-109
48. Cracowski JL, Leuchte HH. The potential of biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;110:32S-38S
49. Barrier M, Meloche J, Jacob MH, Courboulin A, Provencher S, Bonnet S. Today's and tomorrow's imaging and circulating biomarkers for pulmonary arterial hypertension. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69:2805-2831
50. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008;32:503-512
51. Rafeq S, Shah AM, Preston IR. Biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl*. 2009:36-41
52. Markovitz GH, Cooper CB. Rehabilitation in non-copd: Mechanisms of exercise limitation and pulmonary rehabilitation for patients with pulmonary fibrosis/restrictive lung disease. *Chron Respir Dis*. 2010;7:47-60
53. Divo M, Pinto-Plata V. Role of exercise in testing and in therapy of copd. *Med Clin North Am*. 2012;96:753-766
54. Huppmann P, Szczepanski B, Boensch M, Winterkamp S, Schonheit-Kenn U, Neurohr C, Behr J, Kenn K. Effects of in-patient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2012
55. Richter MJ, Voswinkel R, Tiede H, Schulz R, Tanislav C, Feustel A, Morty RE, Ghofrani HA, Seeger W, Reichenberger F. Dynamic hyperinflation during exercise in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2012;106:308-313
56. Rosenberg SR, Kalhan R. An integrated approach to the medical treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am*. 2012;96:811-826
57. Vaes AW, Annegarn J, Meijer K, Cuijpers MW, Franssen FM, Wiechert J, Wouters EF, Spruit MA. The effects of a "new" walking aid on exercise performance in patients with copd: A randomized crossover trial. *Chest*. 2012;141:1224-1232
58. Pulmonary rehabilitation for patients with chronic pulmonary disease (copd): An evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12:1-75
59. Fowler R, Jenkins S, Maiorana A, Gain K, O'Driscoll G, Gabbay E. Australian perspective regarding recommendations for physical activity and exercise rehabilitation in pulmonary arterial hypertension. *J Multidiscip Healthc*. 2011;4:451-462
60. Yoshimi K, Ueki J, Seyama K, Takizawa M, Yamaguchi S, Kitahara E, Fukazawa S, Takahama Y, Ichikawa M, Takahashi K, Fukuchi Y. Pulmonary rehabilitation program including respiratory conditioning for chronic obstructive pulmonary disease (copd): Improved hyperinflation and expiratory flow during tidal breathing. *J Thorac Dis*. 2012;4:259-264
61. Tiep BL. Inpatient pulmonary rehabilitation. A team approach to the more fragile patient. *Postgrad Med*. 1989;86:141-142, 147-150
62. Tan X, Hu SH, Wang XL. The effect of dietary l-carnitine supplementation on pulmonary hypertension syndrome mortality in broilers exposed to low temperatures. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2008;92:203-210
63. Kay JM. Dietary pulmonary hypertension. *Thorax*. 1994;49 Suppl:S33-38
64. Forrester DL, Britton J, Lewis SA, Pogson Z, Antoniak M, Pacey SJ, Purcell G, Fogarty AW. Impact of adopting low sodium diet on biomarkers of inflammation and coagulation: A randomised controlled trial. *J Nephrol*. 2010;23:49-54
65. Raguso CA, Luthy C. Nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease: Role of hypoxia. *Nutrition*. 2011;27:138-143
66. Aniwidyarningsih W, Varraso R, Cano N, Pison C. Impact of nutritional status on body functioning in chronic obstructive pulmonary disease and how to intervene. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:435-442
67. Brug J, Schols A, Mesters I. Dietary change, nutrition education and chronic obstructive pulmonary disease. *Patient Educ Couns*. 2004;52:249-257
68. Ershow AG, Costello RB. Dietary guidance in heart failure: A perspective on needs for prevention and management. *Heart Fail Rev*. 2006;11:7-12
69. Rosengarten D, Blieden LC, Kramer MR. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2012;40:1304-1305
70. Martinez MV, Rutherford JD. Pulmonary hypertension in pregnancy. *Cardiol Rev*. 2012
71. Lara B, Fornet I, Goya M, Lopez F, De Miguel JR, Molina M, Morales P, Quintana E, Salicru S, Suarez E, Usetti P, Zurbano F. Contraception, pregnancy and rare respiratory diseases. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:372-378
72. Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, Kamiya C, Sasaki Y, Osato K, Miyoshi T, Kawasaki K, Horiuchi C, Kobayashi Y, Ueda K, Yoshimatsu J, Niwa K, Takagi Y, Ogo T, Nakanishi N, Ikeda T. Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2012;76:2249-2254
73. Bassily-Marcus AM, Yuan C, Oropello J, Manasia A, Kohli-Seth R, Benjamin E. Pulmonary hypertension in pregnancy: Critical care management. *Pulm Med*. 2012;2012:709407
74. Lai H, Aronow WS, Gutwein AH. Prevalence of influenza vaccination and pneumococcal vaccination in elderly and high-risk patients seen in a university general medicine clinic. *Am J Ther*. 2008;15:528-530
75. Wang CS, Wang ST, Lai CT, Lin LJ, Lee CT, Chou P. Reducing major cause-specific hospitalization rates and shortening hospital stays after influenza vaccination. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1604-1610
76. Gutierrez Domingo I, Pascasio Acevedo JM, Alcalde Vargas A, Ramos Cuadra A, Ferrer Rios MT, Sousa Martin JM, Sayago Mota M, Giraldez Gallego A, Suarez Artacho G. Prevalence of hepatitis b and a virus markers and vaccination indication in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation in Spain. *Transplant Proc*. 2012;44:1502-1504
77. Long-term oxygen therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease (copd): An evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12:1-64
78. Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD005372
79. Rhodius E, Caneva J, Sivori M. [Argentine consensus of home long term oxygen therapy]. *Medicina (Kaunas)*. 1998;58:85-94
80. Yamanaka R, Otsuka F, Nakamura K, Yamashita M, Otani H, Takeda M, Matsumoto Y, Kusano KF, Ito H, Makino H. Involvement of the bone morphogenetic protein system in endothelin- and aldosterone-induced cell proliferation of pulmonary arterial smooth muscle cells isolated from human patients with pulmonary arterial hypertension. *Hypertens Res*. 2010;33:435-445
81. Maron BA, Zhang YY, White K, Chan SY, Handy DE, Mahoney CE, Loscalzo J, Leopold JA. Aldosterone inactivates the endothelin-B receptor via a cysteinyl thiol redox switch to decrease pulmonary endothelial nitric oxide levels and modulate pulmonary arterial hypertension. *Circulation*.

- 2012;126:963-974
82. Maron BA, Opatowsky AR, Landzberg MJ, Loscalzo J, Waxman AB, Leopold JA. Plasma aldosterone levels are elevated in patients with pulmonary arterial hypertension in the absence of left ventricular heart failure: A pilot study. *Eur J Heart Fail.* 2012
  83. de Man FS, Tu L, Handoko ML, Rain S, Ruiter G, Francois C, Schaliq I, Dorfmuller P, Simonneau G, Fadel E, Perros F, Boonstra A, Postmus PE, van der Velden J, Vonk-Noordeggraaf A, Humbert M, Eddahibi S, Guignabert C. Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:780-789
  84. Ducros E, Berthaut A, Mirshahi SS, Faussat AM, Soria J, Agarwal MK, Mirshahi M. Aldosterone modifies hemostasis via upregulation of the protein-c receptor in human vascular endothelium. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;373:192-196
  85. 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
  86. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;130:545-552
  87. Cohen M, Edwards WD, Fuster V. Regression in thromboembolic type of primary pulmonary hypertension during 2 1/2 years of antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:172-175
  88. Perel C, Casey M. Anticoagulación en la hipertensión pulmonar. *Insuf Card.* 2008;3:125-128
  89. Minotti GC, Corsonello A, Incalzi RA. Sildenafil in older patients with secondary pulmonary hypertension. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:1681-1682
  90. Potter BJ, White M, Carrier M, Pellerin M, L'Allier PL, Pelletier GB, Racine N, Ducharme A. Hemodynamic and clinical benefits associated with chronic sildenafil therapy in advanced heart failure: Experience of the montreal heart institute. *Can J Cardiol.* 2012;28:69-73
  91. Ng WP, Yip WL. Successful maternal-foetal outcome using nitric oxide and sildenafil in pulmonary hypertension with atrial septal defect and hiv infection. *Singapore Med J.* 2012;53:e3-5
  92. Tay EL, Papaphylactou M, Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Giannakoulas G, Harries C, Wort SJ, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int J Cardiol.* 2011;149:372-376
  93. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2000;343:1342
  94. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart.* 2000;84:E4
  95. Echazarreta D, Mancini L, Curró M, Echazarreta A, Viscuso C, Portis M, Uriarte m, Reyes S, Urrutia M, Torrijos R, Marelli D. Administración crónica de sildenafil en la hipertensión pulmonar. *Insuf Card.* 2006;1:23-27
  96. Lema LR. Experiencia clínica con inhibidores de la pde-5 en hipertensión pulmonar. *Insuf Card.* 2007;2:163-167
  97. Karasu-Minareci E. Tadalafil in pulmonary hypertension: May be more than seen? *Hum Exp Toxicol.* 2012
  98. Falk JA, Philip KJ, Schwarz ER. The emergence of oral tadalafil as a once-daily treatment for pulmonary arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:273-280
  99. Aggarwal P, Patial RK, Negi PC, Marwaha R. Oral tadalafil in pulmonary artery hypertension: A prospective study. *Indian Heart J.* 2007;59:329-335
  100. Yanagisawa R, Kataoka M, Taguchi H, Kawakami T, Tamura Y, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Impact of first-line sildenafil monotherapy for pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2012;76:1245-1252
  101. Wozencraft CP, Coyne PJ, Grinnan DC, Morel TD, Muzevich KM, Smith TJ. Epoprostenol use for pulmonary arterial hypertension in the palliative care setting. *J Palliat Med.* 2012;15:619-622
  102. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart.* 2007;93:739-743
  103. Higenbottam TW, Spiegelhalter D, Scott JP, Fuster V, Dinh-Xuan AT, Caine N, Wallwork J. Prostacyclin (epoprostenol) and heart-lung transplantation as treatments for severe pulmonary hypertension. *Br Heart J.* 1993;70:366-370
  104. Olschewski H, Walrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 1996;124:820-824
  105. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:600-607
  106. Wensel R, Opitz CF, Ewert R, Bruch L, Kleber FX. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;101:2388-2392
  107. 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 V, 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
  108. Reichenberger F, Mainwood A, Doughty N, Fineberg A, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Effects of nebulised iloprost on pulmonary function and gas exchange in severe pulmonary hypertension. *Respir Med.* 2007;101:217-222
  109. Stream AR, Bull TM. Experiences with treprostinil in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis.* 2012;6:269-276
  110. Sadushi-Kolici R, Skoro-Sajer N, Zimmer D, Bonderman D, Schemper M, Klepetko W, Glatz J, Jakowitsch J, Lang IM. Long-term treatment, tolerability, and survival with subcutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:735-743
  111. Channick RN, Voswinkel R, Rubin LJ. Inhaled treprostinil: A therapeutic review. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:19-28
  112. Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, Benza RL, Channick RN, Rosenzweig EB, Shapiro S, James White R, Shane McSwain C, Karl Gotzkowsky S, Nelsen AC, Rubin LJ. Rapid transition from inhaled iloprost to inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Ther.* 2012
  113. Horn EM, Barst RJ. Treprostinil therapy for pulmonary artery hypertension. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11:1615-1622
  114. Williamson DJ, Wallman LL, Jones R, Keogh AM, Scroope F, Penny R, Weber C, Macdonald PS. Hemodynamic effects of bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;102:411-418
  115. Dietrich CG, Geier A, Lammert F. Bosentan for pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:292-294; author reply 292-294
  116. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, Espinola-Zavaleta N, Rocchi G, Manes A, Frantz R, Kurzyna M, Nagueh SF, Barst R, Channick R, Dujardin K, Kronenberg A, Leconte I, Rainisio M, Rubin L. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1380-1386
  117. O'Callaghan D, Gaine SP. Bosentan: A novel agent for the

- treatment of pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract.* 2004;58:69-73
118. Nishibu A, Sakai E, Oyama N, Yamamoto T. Endothelin receptor antagonist bosentan improves the dermal sclerosis in a patient with systemic sclerosis. *Australas J Dermatol.* 2012;53:e32-33
  119. Kaplinsky EJ. Utilidad del bosentan en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: Estudio BENEFIT. *Insuf Card.* 2008;3(2):63-64
  120. Barst RJ. A review of pulmonary arterial hypertension: Role of ambrisentan. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3:11-22
  121. Hrometz SL, Shields KM. Role of ambrisentan in the management of pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1653-1659
  122. Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, Wiesner RH, Krowka MJ. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. *Chest.* 2011;139:109-114
  123. Frampton JE. Ambrisentan. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11:215-226
  124. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, Mathier MA, Oudiz RJ, Shapiro S, Farber HW, McGoon M, Frost A, Allard M, Despain D, Dufton C, Rubin LJ. Aries-3: Ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther.* 2012;30:93-99
  125. Halank M, Kolditz M, Miehlke S, Schiemanck S, Schmeisser A, Hoeffken G. Combination therapy for portopulmonary hypertension with intravenous iloprost and oral bosentan. *Wien Med Wochenschr.* 2005;155:376-380
  126. Mogollon MV, Lage E, Cabezon S, Hinojosa R, Ballesteros S, Aranda A, Sobrino JM, Ordóñez A. Combination therapy with sildenafil and bosentan reverts severe pulmonary hypertension and allows heart transplantation: Case report. *Transplant Proc.* 2006;38:2522-2523
  127. Benza RL, Rayburn BK, Tallaj JA, Pamboukian SV, Bourge RC. Treprostinil-based therapy in the treatment of moderate-to-severe pulmonary arterial hypertension: Long-term efficacy and combination with bosentan. *Chest.* 2008;134:139-145
  128. Radicioni M, Bruni A, Camerini P. Combination therapy for life-threatening pulmonary hypertension in a premature infant: First report on bosentan use. *Eur J Pediatr.* 2011;170:1075-1078
  129. Suleman N, Frost AE. Transition from epoprostenol and treprostinil to the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2004;126:808-815
  130. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* 2001;22:547-560
  131. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez-Guerra ML, Zaballos M, Palomar A, Gomez A. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:297-304
  132. Koeken Y, Kuijpers NH, Lumens J, Arts T, Delhaas T. Atrial septostomy benefits severe pulmonary hypertension patients by increase of left ventricular preload reserve. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302:H2654-2662
  133. Baglioni R. Atrial septostomy in patients with end-stage pulmonary hypertension. No more needles but wires, energy and close anatomical definition. *J Interv Cardiol.* 2012
  134. Sandoval J, Gaspar J, Pena H, Santos LE, Cordova J, del Valle K, Rodriguez A, Pulido T. Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2011;38:1343-1348
  135. Lammers AE, Haworth SG, Diller GP. Atrial septostomy in patients with pulmonary hypertension: Should it be recommended? *Expert Rev Respir Med.* 2011;5:363-376
  136. Lagioia AM, Atamañuk N, Bortman G. Tratamiento intervencionista de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card.* 2007;2:137-140
  137. Kramer MR, Valantine HA, Marshall SE, Starnes VA, Theodore J. Recovery of the right ventricle after single-lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1994;73:494-500
  138. Haverich A. [lung transplantation in pulmonary hypertension]. *Z Kardiol.* 1994;83 Suppl 6:201-205
  139. Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Fifteenth pediatric lung and heart-lung transplantation report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:1087-1095
  140. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:1073-1086
  141. Kirk R, Dipchand AI, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Fifteenth pediatric heart transplantation report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:1065-1072
  142. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Hertz MI. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th official adult heart transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:1052-1064
  143. Thierer J. Importancia del diagnóstico precoz en la hipertensión pulmonar. *Insuf Card.* 2009;4:52-58
  144. Bichara VM, Ventura HO, Perrone SV. Hipertensión pulmonar: La mirada del especialista. *Insuf Card.* 2011;6:65-79