

Hipertensión arterial pulmonar

Julio Sandoval Zárate*

Resumen

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad progresiva y fatal para la cual no existe un tratamiento curativo. En los últimos años ha ocurrido un avance muy grande en el conocimiento de los mecanismos íntimos del daño vascular característico de la enfermedad. Este conocimiento ha evolucionado desde la vasoconstricción originalmente planteada, hasta el concepto de proliferación (fibromuscular) anormal en la estructura vascular que tiene mayor preponderancia actual. Esta evolución conceptual, ha generado intervenciones farmacológicas que pretenden interrumpir el proceso de proliferación y remodelación vascular anormal característica de la enfermedad. En esta revisión se analizan las intervenciones derivadas del conocimiento patobiológico, y se establece una estrategia terapéutica basada en la evidencia obtenida de los más recientes ensayos clínicos controlados.

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar. Fisiopatología. Tratamiento.
Key words: Pulmonary arterial hypertension. Pathophysiology. Treatment.

Summary

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Pulmonary arterial hypertension is a progressive and lethal disease for which there is no effective cure. In recent years, however, there has been a significant progress in the knowledge about the pathobiologic mechanisms involved in the characteristic vascular damage of this disease. Knowledge has evolved from the importance of the vasoconstriction component originally contemplated to the current concept of a preponderant abnormal (fibromuscular) proliferation. This conceptual evolution has resulted in new and attractive pharmacologic interventions in an attempt to interrupt this abnormal process of vascular remodeling. In this review, the interventions derived from this pathobiologic knowledge are analyzed and based on the most recent controlled clinical trials; an evidence-based therapeutic strategy is established. (Arch Cardiol Mex 2006; 76: S2, 69-75)

Introducción

Pocas veces apreciamos que en el pulmón, la circulación pulmonar (CP) está situada en una posición estratégica para recibir la totalidad del gasto cardíaco (GC), lo que le permite llevar a cabo no sólo su función primordial de intercambio gaseoso sino funciones metabólicas y vasoactivas muy importantes. A pesar de manejar la totalidad del GC, el nivel de presión en la CP es muy bajo si se le compara con la presión de cualquier órgano en la circulación sistémica. Lo anterior traduce que la CP, por diversas razones anatomofuncionales, es normalmente un lecho vascular de baja resistencia. Son muchas, sin embargo, las condiciones patológicas capaces de generar hiper-

tensión pulmonar (HP), uno de los grandes síndromes cardiocirculatorios que en base a la existencia de nuevas opciones de tratamiento, mayor atención recibe actualmente.

Definición y clasificación

La HP se define como la existencia de una PAP media mayor de 25 mm Hg en condiciones de reposo o de 30 mm Hg durante el ejercicio. La definición de hipertensión *arterial* pulmonar (HAP) requiere además como condición, la demostración de una presión capilar pulmonar (PCP) menor de 15 mm Hg. En la *Tabla I*, se muestra la clasificación más reciente de HP. Como puede verse, esta clasificación clínica etiológica incluye cinco grupos fundamentales: el gru-

* Jefe del Departamento de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". México.

Correspondencia: Dr. Julio Sandoval Zárate, FACC. Jefe del Departamento de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano Núm. 1. Col. Sección XVI, Tlalpan 14080. México, D.F). Correo electrónico: julio.sandoval@cardiologia.org.mx

Tabla I. Nomenclatura y clasificación diagnóstica de la hipertensión pulmonar.

1.	Hipertensión arterial pulmonar
1.1	Hipertensión arterial pulmonar idiopática
a.	Esporádica
b.	Familiar
1.2	Asociada con:
a.	Enfermedad de la colágena vascular
b.	Cortocircuito sistémico-pulmonar congénito
c.	Hipertensión portal
d.	Infección por VIH
e.	Drogas/toxinas
1.	Anorexígenos
2.	Otras
f.	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
g.	Otras
2.	Hipertensión venosa pulmonar
2.1	Enfermedad cardíaca auricular y ventricular izquierda
2.2	Enfermedad cardíaca valvular izquierda
2.3	Compresión extrínseca de venas pulmonares centrales
a.	Mediastinitis fibrosante
b.	Adenopatía/tumores
2.4	Enfermedad veno-oclusiva pulmonar
2.5	Otras
3.	Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del sistema respiratorio y/o hipoxemia
3.1	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.2	Enfermedad pulmonar intersticial
3.3	Alteraciones ventilatorias durante el sueño
3.4	Síndromes de hipoventilación alveolar
3.5	Exposición crónica a la altitud
3.6	Enfermedad pulmonar neonatal
3.7	Displasia alveolocapilar
3.8	Otras
4.	Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboótica crónica y/o embólica pulmonar
4.1	Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales
4.2	Obstrucción de arterias pulmonares distales
a.	Embolia pulmonar (trombo, tumor, huevos de parásitos, material extraño)
b.	Trombosis <i>In-situ</i>
c.	Enfermedad de células falciformes
5.	Hipertensión pulmonar debida a enfermedades que afectan directamente a los vasos pulmonares.
5.1	Inflamatoria
a.	Esquistosomiasis
b.	Sarcoidosis
c.	Otras
5.2	Hemangiomatosis capilar pulmonar.

Modificado de Referencias 2 y 3

po de la HAP, la HP secundaria a enfermedad cardíaca izquierda, la HP secundaria a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia, la HP debida a enfermedad tromboembólica pulmonar (TEP) y finalmente causas misceláneas de HP.

El grupo de la HAP merece mención especial ya que ha sufrido modificaciones recientes. Este grupo incluye a la HAP idiopática (HAPI), antes llamada HP primaria, misma que incluye las formas familiar (con base genética) y la forma esporádica. La HAP incluye ahora las llamadas formas *asociadas* de HAP en donde la HAP que se observa en las enfermedades reumáticas generalizadas, en las cardiopatías congénitas con

cortocircuito sistémico-pulmonar, en la hipertensión portal y la que aparece como resultado de la ingestión de drogas (anorexígenos), son los grupos más representativos. Todas las condiciones incluidas en este grupo son formas severas de HAP, tienen lesiones vasculares similares, comparten algunos mecanismos patobiológicos de daño y por tanto, en la actualidad, reciben tratamiento similar.

Caracterización

La sospecha clínica de HP parte de un síntoma (disnea, angina, síncope de esfuerzo) o hallazgo clínico (2P aumentado, congestión venosa

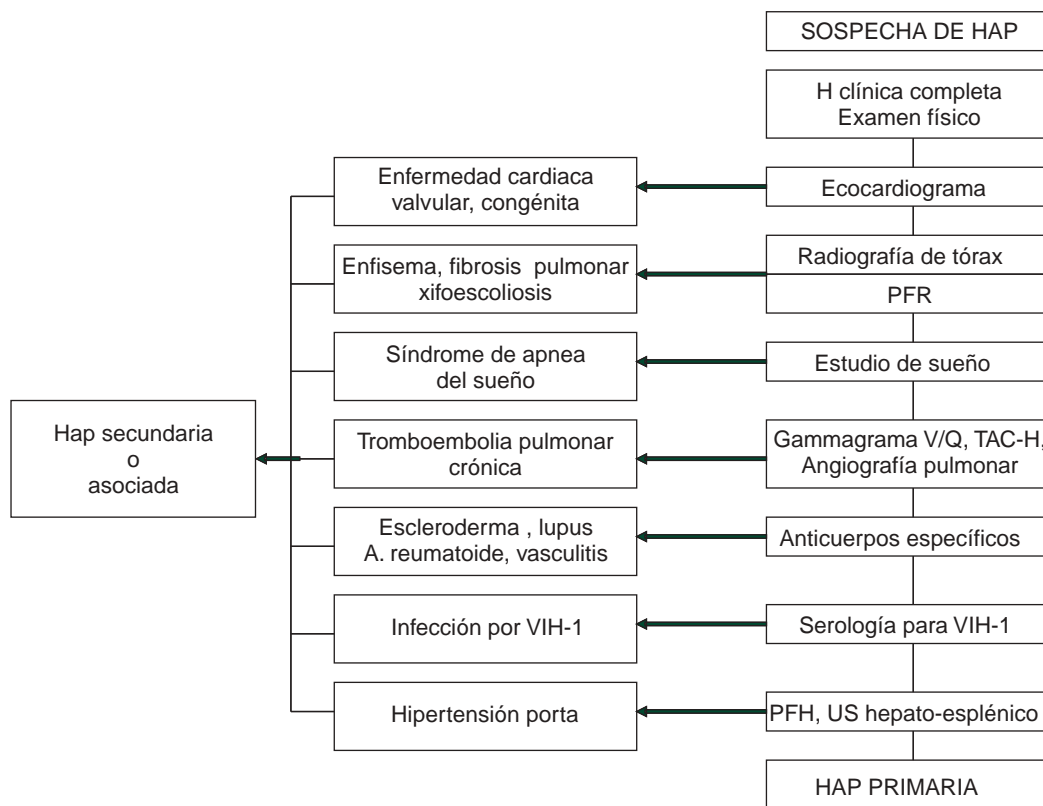


Fig. 1. Caracterización de la HAP. Proceso de estudios diagnósticos para establecer la etiología de la hipertensión pulmonar. El diagnóstico de HAP idiopática se establece por la exclusión de causas secundarias o asociadas (modificado de referencia 1). Abreviaturas: PFR: Pruebas de función respiratoria; V/Q: Ventilatorio/perfusorio; TAC-H: Tomografía helicoidal; VIH-1: Virus de la inmunodeficiencia humana; PFH: Pruebas de función hepática; US: Ultrasonido.

sistémica). Puede partir también de un hallazgo radiológico, electrocardiográfico o ecocardiográfico. Una vez con la sospecha, debe seguirse un proceso diagnóstico ordenado como el señalado en la *Figura 1*, que permite establecer la potencial causa de la HP. El ecocardiograma permite establecer si existe afección cardíaca (valvular o miocárdica) como causa de HP. Este mismo estudio permite demostrar la existencia o no de un defecto septal congénito. Junto con la radiografía del tórax, las PFR permiten establecer la existencia o no de neopatía (obstructiva o restrictiva) como causa secundaria de HP. Cabe señalar que en los casos de HP con afección vascular severa como en aquéllos con Eisenmenger o en la forma de HAP idiopática, las PFR muestran un patrón restrictivo moderado. El estudio polisomnográfico estará indicado solamente en el caso en que existan estigmas clínicos que sugieran apnea del sueño (somnolencia diurna excesiva, ronquidos característicos, policitemia etc.).

El gammagrama pulmonar ventilatorio/perfusorio es un estudio clave en la detección de la HP secundaria a TEP no resuelta. La confirmación diagnóstica y la potencial solución quirúrgica en este padecimiento pueden obtenerse con la angiografía pulmonar y/o con la tomografía helicoidal. La historia clínica completa y las pruebas serológicas específicas confirmarán la etiología de la HP en los casos con enfermedades de la colágena o por infección por VIH. El diagnóstico de HAP idiopática se establece por la exclusión de todas las formas secundarias de HP. Invariablemente, el proceso diagnóstico termina con la realización de un cateterismo cardíaco derecho que confirma el diagnóstico, establece su severidad y la potencial reversibilidad de la HAP a través del reto farmacológico agudo.

Fisiopatología de la HAP

El problema fundamental de la HAP ocurre al nivel de las pequeñas arteriolas pulmonares don-

de la vasoconstricción, la trombosis *in situ* y fundamentalmente una proliferación fibromuscular de la íntima condicionan una obstrucción de la luz vascular. La proliferación incluye a la célula endotelial, a la célula de músculo liso vascular (CMLV) y a los fibroblastos. Se piensa que esta remodelación anormal es resultado de una lesión endotelial inicial mediada por un agente agresor externo en un individuo predispuesto genéticamente.

Patobiología

En las últimas dos décadas la investigación sobre los mecanismos íntimos del daño vascular en la HAP ha sido intensa y se ha enfocado a varios procesos potencialmente importantes que incluyen los siguientes:

Anormalidades genéticas. Tiene su base en la existencia de HAPI familiar. Se han demostrado mutaciones cuando menos en 2 genes: el BMPR2 y el ALK-1, este último relacionado más bien con la HP de la telangiectasia hereditaria familiar. El BMPR2 codifica al receptor del factor transformador de crecimiento beta (FTCB) que es una familia grande de polipéptidos que, dependiendo de su localización, influencia el crecimiento y la movilidad celular. Influencia también fenómenos como inmunosupresión, angiogénesis y apoptosis. Es posible que la alteración de las proteínas morfogenéticas resulte en la falla de algún mecanismo crítico antiproliferativo o de diferenciación en los vasos pulmonares.

Disfunción endotelial. En la HAP existe un claro imbalance entre factores vasodilatadores (antiproliferadores) y vasoconstrictores (proliferadores). Los pacientes (pts) con HAPI han mostrado deficiencia de prostaciclina (PC), de óxido nítrico (ON) y recientemente de péptido intestinal vasoactivo (PIV). Por otro lado, estos pts han mostrado también aumento de tromboxano, de

endotelina (ET) y del factor de crecimiento derivado de endotelio vascular (FCEV) (Tabla II).

Anormalidades en la electrofisiología de la CMLV. En este rubro destaca la disfunción de los canales de potasio que abren por voltaje (Kv). Estos son proteínas transmembrana que tienen un poro de alta selectividad para el potasio. Los Kv contribuyen al potencial de membrana de la CMLV. Al inhibirlos, se acumula el potasio intracelular, aumenta el potencial (despolarización) y a este nuevo potencial se abren los canales de calcio tipo L, entra el calcio a la célula y se activa el aparato contráctil (vasoconstricción) y se inicia la proliferación. En la HAPI los Kv 1.5 y 2.1 están disminuidos y se ha mostrado que los anorexígenos inhiben a los Kv 1.5 y 2.1, lo que señala un posible puente entre estos fármacos y el desarrollo de HAPI.

Serotonina. La serotonina (5HT) es mediadora de constricción y promueve proliferación de la CMLV. La 5HT está aumentada en la sangre de los pts con HAP, en particular en aquéllos con HAP asociada a ingesta de anorexígenos. Al mismo tiempo, la 5HT está disminuida dentro de las plaquetas, como si existiera un problema de almacenamiento. En la HAPI está aumentada la expresión del transportador de la 5HT (5HTT), también existe aumento en la expresión del receptor 5HT1B que es el mediador de constricción arteriolar. De manera interesante, se ha mostrado recientemente que en modelos animales de HAP los inhibidores del 5HTT como la fluoxetina inhiben la proliferación fibromuscular anormal de los vasos pulmonares.

Péptido intestinal vasoactivo (PIV). De interés reciente, es el hallazgo de una disminución en el plasma y en la expresión tisular del PIV en los pts con HAP. El PIV forma parte de la superfamilia del factor de secreción del glucagón. Se le conoce primordialmente como un mediador neu-

Tabla II. Mediadores de la respuesta vascular pulmonar.

Vasoconstricción	Proliferación	Trombosis
Aumento de tromboxano A2	Aumento de factor de crecimiento del endotelio vascular	Aumento de tromboxano A2
Disminución de prostaciclina	Disminución de prostaciclina	Disminución de prostaciclina
Disminución de óxido nítrico	Disminución de óxido nítrico	Disminución de óxido nítrico
Aumento de endotelina-1	Aumento de endotelina-1	
Aumento de serotonina	Aumento de serotonina	Aumento de serotonina
Disminución de péptido intestinal vasoactivo	Disminución de péptido intestinal vasoactivo	Disminución de péptido intestinal vasoactivo

Modificado de Referencia 5.

roendocrino que tiene que ver con la secreción de agua y electrólitos al nivel intestinal, sin embargo, es también un potente vasodilatador al nivel sistémico y pulmonar. El PIV inhibe además la activación plaquetaria y la proliferación de CMLV. El PIV tiene receptores específicos que cuando son estimulados, activan los sistemas del AMP cíclico (AMP-c) y el GMP cíclico (GMP-c).

Otros procesos importantes. Además de lo anteriormente señalado, se ha establecido que en la HAP existen anomalías en el recambio de la matriz extracelular y en fenómenos relacionados como trombosis e inflamación, así como anomalías en la angiogénesis y apoptosis celular.

Tratamiento farmacológico actual

Hasta hace pocos años, la HAP era considerada una enfermedad intratable, sin embargo, el conocimiento generado con relación a la patobiología de la enfermedad señalado anteriormente, ha resultado en la aparición de múltiples y novedosas intervenciones farmacológicas. La demostración de disfunción endotelial y del imbalance vasodilatador/vasoconstricción ha dado los mayores frutos. El concepto terapéutico ha evolucionado del anterior empleo de sólo vasodilatadores, al uso actual de vasodilatadores que al mismo tiempo son anti-proliferadores (*Tabla II*).

Prostanoides. El saber que los pts con HAP idiopática tenían déficit de prostaciclina, condujo al intento de administrar este compuesto en forma crónica. El primer fármaco empleado fue el epoprostenol, un análogo de prostaciclina de administración IV continua. Los resultados fueron muy buenos y fue el primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la HAP al demostrar un impacto no sólo en la calidad de vida sino también en la supervivencia de los enfermos. Ante el éxito del epoprostenol y dadas las dificultades y riesgos para la administración del mismo, pronto aparecieron otros análogos para uso subcutáneo (treprostinil), por vía inhalada (iloprost) y por vía oral (beraprost). Tanto treprostinil como iloprost han mostrado beneficio en la capacidad de esfuerzo de los pts (caminata de los 6-minutos) en estudios controlados y también han sido aceptados. Conviene aquí recordar que los prostanoides ejercen su acción vasodilatadora y antiproliferadora a través de su segundo mensajero, el AMP-c.

Antagonistas de receptores de endotelina. Nuevamente, el conocimiento de que los pts con

HAP tenían exceso de endotelina llevó al empleo de sus antagonistas. El bosentan, el primero en estudiarse, es un antagonista dual de los receptores (A y B) en la CMLV. Este fármaco, administrado por vía oral, es el más empleado en el tratamiento sobre la base de los buenos resultados obtenidos en los estudios controlados. En la actualidad están bajo estudio dos fármacos, el sitaxsentan y el ambrisentan, ambos bloqueadores selectivos de los receptores tipo A de la endotelina. En breve el bloqueo selectivo de receptores A pretende dejar libre al receptor tipo B, bajo el concepto de que la activación de este receptor al nivel de la célula endotelial promueve vasodilatación. Los resultados preliminares son satisfactorios y son cuando menos similares a los obtenidos con el bloqueo dual.

Inhibidores de fosfodiesterasa. Como señalamos, los enfermos con HAP tienen déficit relativo de ON. Más aún, el ON ejerce su efecto vasodilatador a través de su segundo mensajero, el GMP-c y éste, es constantemente degradado por la fosfodiesterasa-5 (FD-5). El sildenafil es un inhibidor efectivo de la FD-5. Son cuando menos dos los estudios controlados realizados con este fármaco para el tratamiento de los pacientes con HAP. En el más reciente, tres diferentes dosis de sildenafil fueron utilizadas (20, 40, y 80 mg tres veces al día) y los resultados, al menos en la caminata de los 6 minutos, mostraron que las 3 dosis fueron igualmente efectivas y superiores al placebo.

Tratamiento basado en la evidencia

Como puede verse en lo anteriormente señalado, las opciones farmacológicas son varias. En el reciente simposio mundial sobre HAP, se establecieron las bases para el tratamiento actual basado en la evidencia, misma que fue establecida dependiendo de la evidencia derivada de dos (evidencia A), o de un (evidencia B) estudio clínico controlado. Cuando la evidencia provenía de ensayos clínico no-controlados o de consenso de expertos, se adjudicó evidencia C. En la *Tabla III* puede verse la evidencia existente para cada una de las intervenciones. Dos puntos son importantes. Primero, la tabla ha sido modificada en la base de la evidencia muy reciente con el sildenafil. En nuestra opinión esta intervención tiene ahora evidencia A. Segundo, debe señalarse que el costo económico de la mayoría de estas intervenciones es elevado y posiblemente con poca aplicación en nuestro medio.

Tabla III. Evidencia de la eficacia de las intervenciones terapéuticas en HAP.

Tratamiento	No. de ECC	Evidencia	Aprobado
Calcioantagonistas	5 (NC)	C	
Epoprostenol	3	A	EUA, CE, Canadá
Treprostinil	2	B	EUA
Iloprost inhalado	1	B	CE, Australia
Iloprost (IV)	1 (NC)	C	Nueva Zelanda
Beraprost	2	B	Japón
Bosentan	2	A	EUA, CE, Canadá
Sitaxsentan	1	B	
Ambrisentan	1 (NC)	C	
Sildenafil	2	A	EUA, CE
Septostomía interatrial	Múltiples (NC)	C	
Trasplante	Múltiples (NC)	C	
Anticoagulantes	3 (NC)	C	
Diurético	-		
Digoxina	-		
Oxígeno	-		

Abreviaturas: NC: No controlados; EUA: Estados Unidos de Norteamérica; CE: Comunidad Europea.
Modificado de Referencia 11

Los enfermos con hipertensión pulmonar, en especial aquéllos con HAP idiopática o con formas asociadas de HAP, deben ser referidos a un centro especializado en el tratamiento de HAP. En todos debe establecerse la existencia o no de reactividad vascular a través del reto farmacológico. Los pts con respuesta positiva al reto (disminución de la PAP a menos de 40 mm Hg) pueden aún ser tratados con calcioantagonistas a largo plazo. Debe señalarse que esta población representa sólo el 10% del total y que estos enfermos deben ser seguidos de cerca ante la eventualidad de una pérdida en la respuesta. Para los pts sin respuesta al reto, la opción terapéutica dependerá de la clase funcional en la que se encuentren. Para los pts en clase III la primera opción sería el bosentan, para los enfermos en clase IV, el epoprostenol sigue siendo el fármaco de primera elección, sin embargo, la elección depende de múltiples factores como experiencia, disponibilidad y costo en cada sitio. Resulta claro también que para los enfermos en clase II no se han dictado normas específicas. La mayor parte de los estudios realizados hasta ahora han reclutado principalmente pacientes en las clases III y IV. El reciente estudio multicéntrico con sildenafil es posiblemente una excepción. Este estudio incluyó un porcentaje importante de pts en clase II. Aunque los resultados fueron menos espectaculares en este grupo, también se obtuvo beneficio y este fármaco podría ser el de elección para esta población.

Otras intervenciones importantes como la septostomía interauricular y el trasplante pulmonar o cardiopulmonar no han sido evaluadas en ensayos clínicos controlados y tienen por tanto evidencia C. La septostomía se considera una intervención paliativa útil en el rescate de enfermos en estadio avanzado y el trasplante como tratamiento definitivo sigue teniendo mucho problema para el manejo del rechazo crónico.

El futuro en el tratamiento

Sin duda existe un gran avance en el tratamiento de la HAP, en especial de la calidad de vida de los enfermos, sin embargo, la supervivencia de los pacientes en los estudios de seguimiento, aun cuando es mejor a la esperada, sigue siendo limitada. Lo anterior señala la persistencia de un problema no resuelto.

En los siguientes años veremos esfuerzos encaminados a detección temprana en poblaciones de alto riesgo. Se buscarán nuevos objetivos (end-points) para evaluar nuestras intervenciones, en especial para la numerosa y difícil población de pacientes en clase II. Veremos los resultados de múltiples estudios que ahora se realizan bajo el concepto de terapia combinada, concepto que tiene su base en el principio farmacológico del efecto sinérgico de dos intervenciones que buscan el mismo objetivo a través de mecanismos diferentes (prostanoides y sildenafil por ejemplo). Se iniciarán estudios con nuevos fármacos dirigidos a alteraciones recientemente descritas, como el

empleo de péptido intestinal vasoactivo por vía inhalada y se formalizarán estudios con fármacos disponibles con otra indicación como las estatinas y, porqué no, con la fluoxetina.

El intento de influir en la remodelación anormal (proliferación), debe continuar. Los estudios patológicos vasculares con reconstrucción tridimensional han mostrado que las lesiones obstructivas son localizadas, que no toda la extensión de la luz del vaso está comprometida. Si se lograra desobstruir aunque fuera sólo un porcentaje de ellas, mucho se conseguiría.

Así, a más largo plazo y quizá en forma más definitiva visualizó intervenciones como el empleo de inhibidores de elastasas, de anticuerpos

contra el factor de crecimiento de fibroblastos y de la terapia génica, bien sea a través de la transferencia de genes a células vasculares para la producción de vasodilatadores y anti-proliferadores o para la inducción de apoptosis. La transferencia de células madre, como intento terapéutico, ya se ha iniciado.

En conclusión, gracias al avance derivado de los estudios de biología celular molecular, la HAP ya no es una enfermedad intratable. No es tampoco un problema resuelto y nos queda mucho por aprender tanto de la patobiología de la enfermedad vascular pulmonar como de la génesis de la disfunción ventricular derecha. Estoy convencido que un mejor conocimiento de estos aspectos, aumentará nuestros recursos terapéuticos.

Referencias

1. SANDOVAL J, SEOANE M, BELTRÁN ME, ET AL: *Circulación Pulmonar*. En: Vargas-Barrón J (Ed) Texto de Cardiología, Sociedad Mexicana de Cardiología. Interistemas, SA de CV., México D.F. 2006: 825-871.
2. RICH S: *Classification and clinical features of pulmonary hypertension*. In: Peacock A, and Rubin LJ (eds) Pulmonary Circulation 2nd Edition. Arnold. London 2004: 147-153.
3. SIMONNEAU G, GALIÉ N, RUBIN LJ, ET AL: *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 5S-12S.
4. BARST RJ, MCGOON M, TORBICKI A, ET AL: *Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 40S-47S.
5. FARBER HW, LOSCALZO J: *Pulmonary arterial hypertension. Mechanisms of disease*. N Engl J Med 2004; 351: 1655-65.
6. RUBIN LJ, BADESCH DB: *Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension*. Ann Int Med 2005; 143: 282-292.
7. HUMBERT M, SITBON O, SIMONNEAU G: *Treatment of pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med 2004; 351: 1425-36.
8. SIMONNEAU G, BARST RJ, GALIÉ N, ET AL: *Continuous subcutaneous infusion of Treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 800-04.
9. RUBIN LJ, BADESCH DB, BARST RJ, ET AL: *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med 2002; 346: 896-903.
10. BARST RJ, LANGLEBEN D, FROST A, ET AL: *Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 441-47.
11. GALIÉ N, SEEGER W, NAEIJE R, ET AL: *Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 81S-88S.
12. GALIÉ N, GHOFrani HA, TORBICKI A, ET AL: *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med 2005; 353: 2148-57.
13. SANDOVAL J, GASPAR J: *Atrial Septostomy*. In: Peacock A, and Rubin LJ (Eds) Pulmonary Circulation 2nd Edition. Arnold. London 2004: 319-333.

