

Hipertensión arterial pulmonar

RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar es un síndrome de etiología y patogénesis muy diversas que se caracteriza por el aumento progresivo de la presión de la arteria pulmonar. En México, según nuestro conocimiento, no se han publicado estudios que documenten la carga epidemiológica y económica de la hipertensión arterial pulmonar. Esta información es de utilidad para el diseño de políticas públicas y para informar a los tomadores de decisiones al momento de priorizar intervenciones en salud y asignar recursos para atender y controlar problemas de salud en el país. Describir la carga de la enfermedad y el impacto económico de la atención de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar en instituciones de salud del sector público en México es una gran necesidad. Proponemos generar evidencia única sobre la carga de la enfermedad y el impacto económico de la hipertensión arterial pulmonar en las instituciones del sector público de salud en México. Con esta información se podrán obtener estimaciones sobre el perfil individual, demográfico, socioeconómico, etiológico, estado de salud y patrones de tratamiento de pacientes diagnosticados con hipertensión arterial pulmonar; dimensionar la carga de la enfermedad y generar estimaciones sobre los costos asociados con el tratamiento de éstos pacientes diferenciando las estimaciones por tipo de caso (incidente o prevalente), condición clínica o clase funcional y tipo de régimen terapéutico (monoterapia o terapia combinada).

Palabras clave: hipertensión arterial pulmonar, tratamiento avanzado, carga de la enfermedad, impacto del tratamiento.

Pulmonary arterial hypertension

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a syndrome of diverse etiology and pathogenesis; is characterized by a progressive increase in pulmonary artery pressure. In Mexico, to our knowledge, there are no studies documenting the epidemiological and economic burden of PAH. This information is useful for the design of public policies and to inform decision makers, when prioritizing health interventions and allocate resources to address and monitor health problems in the country. Herein, we describe the disease burden and economic impact of care for patients diagnosed with Pulmonary Arterial Hypertension in health institutions in the public sector in Mexico. We propose the need to generate only evidence on disease burden and economic impact of PAH in the institutions of public health sector in Mexico. With this information we can obtain estimates of demographic, socioeconomic, etiologic profiles, health status and treatment patterns of patients diagnosed with PAH, sizing the financial burden on health institutions treating these patients, differing estimates by type of case (incident or prevalent), clinical condition or functional class, type of regimen (monotherapy or combination therapy).

Keywords: Pulmonary hypertension, advanced treatment, burden of the disease, treatment impact.

Humberto García-Aguilar
Alejandro Flores-Arizmendi
Sandra Antúnez-Sánchez
Antonio Salgado-Sandoval

Servicio de Cardiología Pediátrica. Centro Médico
Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Recibido: 15 diciembre 2014

Aceptado: 16 julio 2015

Correspondencia: Dr. Humberto García Aguilar
Av. Félix Cuevas 540
CP 03100 México, DF.
humgaa@yahoo.com

Este artículo debe citarse como
García-Aguilar H, Flores-Arizmendi A, Antúnez-Sánchez S, Salgado-Sandoval, A. Hipertensión arterial pulmonar. Rev Esp Med Quir 2015;20:302-311.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar es un síndrome de etiología y patogénesis muy diversas. Sin duda es la enfermedad más grave que afecta la circulación pulmonar ya que constituye una condición potencial para el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha y muerte.¹ La hipertensión arterial pulmonar está presente en un conjunto de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce a la insuficiencia ventricular derecha.² En todas ellas hay cambios patológicos equivalentes que obstruyen la microcirculación pulmonar,^{3,4} lo que sugiere que las enfermedades que cursan con hipertensión pulmonar comparten procesos biopatológicos comunes. En el Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, celebrado en Niza 2013, se realizaron algunas sugerencias para actualizar la clasificación de la hipertensión arterial pulmonar, como se expondrá más adelante.^{5,6} En los últimos años se han realizado numerosos estudios clínicos controlados que permiten sustentar la estrategia terapéutica de la enfermedad en la medicina basada en evidencia. El tratamiento es un desafío debido al gran riesgo de insuficiencia cardíaca derecha, siendo esencial el conocimiento de la fisiopatología y las posibilidades terapéuticas.⁷ En la literatura especializada se señalan tres grupos de fármacos aprobados:⁷ antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y análogos de la prostaciclina.^{8,9} Aunque estos fármacos son eficaces en la reducción de la mortalidad y de la morbilidad la hipertensión arterial pulmonar sigue siendo una enfermedad crónica sin una cura. Para los pacientes que no se estabilizan con monoterapia se utilizan con frecuencia las terapias de combinación.

El estudio de la epidemiología de la hipertensión arterial pulmonar es difícil por dos razones: en primer lugar porque el diagnóstico suele ser

difícil, particularmente en el contexto de un paciente con afectación multisistémica y, en segundo lugar, porque los pacientes no siempre son referidos a un centro especializado que pueda registrar las principales características de estos pacientes en una base de datos que pueda ser posteriormente analizada para obtener estimaciones sobre prevalencias e incidencias.¹⁰ Nuestra propuesta tendría el objetivo de describir la epidemiología de la hipertensión arterial pulmonar en instituciones de salud del sector público en México, documentando la carga de la enfermedad y la carga financiera que representan. El documento se encuentra organizado de la siguiente forma: primero exponemos los aspectos clínicos, clasificación y tratamiento de la enfermedad, después presentamos evidencia sobre su epidemiología para, finalmente, exponer la justificación de la propuesta de investigación.

Clasificación

Durante el Quinto Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, celebrado en 2013 en Niza, Francia, se realizaron algunas modificaciones y actualizaciones, en especial para el grupo 1, según los nuevos datos publicados (Cuadro 1).

Caracterización

La sospecha clínica de hipertensión arterial pulmonar parte de un síntoma (disnea, angina, síncope de esfuerzo) o de un hallazgo clínico (2P aumentado, congestión venosa sistémica).¹¹ Puede partir también de un hallazgo radiológico, electrocardiográfico o ecocardiográfico. Una vez identificados elementos de sospecha debe realizarse un proceso diagnóstico ordenado (Figura 1) que permita establecer la causa potencial.¹²

Fisiopatología

El problema fundamental de la hipertensión arterial pulmonar ocurre en las pequeñas arteriolas

Cuadro 1. Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar***1. Hipertensión arterial pulmonar**

- 1.1 Idiopática
- 1.2 Heredable
 - 1.2.1 Receptor de la proteína morfogenética ósea tipo II (BMPR2)
 - 1.2.2 ALK-1, ENG (endoglin), SMAD9, CAV1 (caveolina-1) KCNK3
 - 1.2.3 Desconocido
- 1.3 Inducida por fármacos o toxinas

1.4 Asociada con:

- 1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
- 1.4.2 Infección por VIH
- 1.4.3 Hipertensión portal
- 1.4.4 Cardiopatías congénitas
- 1.4.5 Esquistosomiasis

1' Enfermedad pulmonar venooclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar**1'' Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido****2. Hipertensión pulmonar debida a una cardiopatía izquierda**

- 2.1 Disfunción ventricular izquierda
- 2.2 Disfunción diastólica ventricular izquierda
- 2.3 Enfermedad valvular
- 2.4 Congénita/adquirida izquierdo obstrucción del tracto de entrada/salida del corazón y miocardiopatías congénitas

3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares o hipoxia

- 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2 Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón restrictivo y obstructivo mixto
- 3.4 Trastornos respiratorios del sueño
- 3.5 Trastornos de hipoventilación alveolar
- 3.6 Exposición crónica a gran altitud
- 3.7 Enfermedades pulmonares del desarrollo

4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica**5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales poco claros**

- 5.1 Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
- 5.2 Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar
- 5.3 Trastornos metabólicos: enfermedad de Gaucher, desórdenes tiroideos
- 5.4 Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, hipertensión pulmonar segmentaria

Niza 2013. Principales modificaciones de la anterior clasificación de Dana Point.

pulmonares donde la vasoconstricción, la trombosis *in situ* y, fundamentalmente, la proliferación fibromuscular de la íntima condicionan una obstrucción de la luz vascular. La proliferación incluye a las células endotelial, del músculo liso vascular y a los fibroblastos¹³ (Figura 2).

DIAGNÓSTICO

Se sospecha hipertensión arterial pulmonar ante disnea sin signos claros de enfermedad cardíaca o pulmonar, o cuando ésta, si es conocida, no justifique la disnea progresiva que es el síntoma más frecuente. Otros síntomas son cansancio, debilidad, angina por isquemia ventricular derecha, síncope y distensión abdominal. Sólo en casos muy avanzados aparecen estos síntomas en reposo, siendo el síncope el de peor pronóstico.¹⁴ El examen clínico puede ayudar a detectar la hipertensión pulmonar y la insuficiencia cardíaca derecha; sin embargo, los signos dependen de la severidad de la enfermedad y suele ser necesaria una gran experiencia clínica para reconocerlos.¹⁵ El diagnóstico definitivo de hipertensión arterial pulmonar se realiza mediante cateterismo cardíaco derecho con presión arterial pulmonar media mayor de 25 mmHg (3.3 kPa) y presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg con gasto cardíaco normal o bajo; es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esta enfermedad.¹⁶

TRATAMIENTO

El tratamiento médico está basado en una serie de medidas generales¹⁶ (anticoagulación, oxígeno, calcioantagonistas)¹⁷ con sus grados de recomendación¹⁸ y una serie de nuevos tratamientos específicos basados en ensayos clínicos aleatorizados para los que se han definido unos niveles de evidencia terapéutica.¹⁹

Las actividades o exposiciones que aumentan los riesgos de morbilidad y mortalidad en los

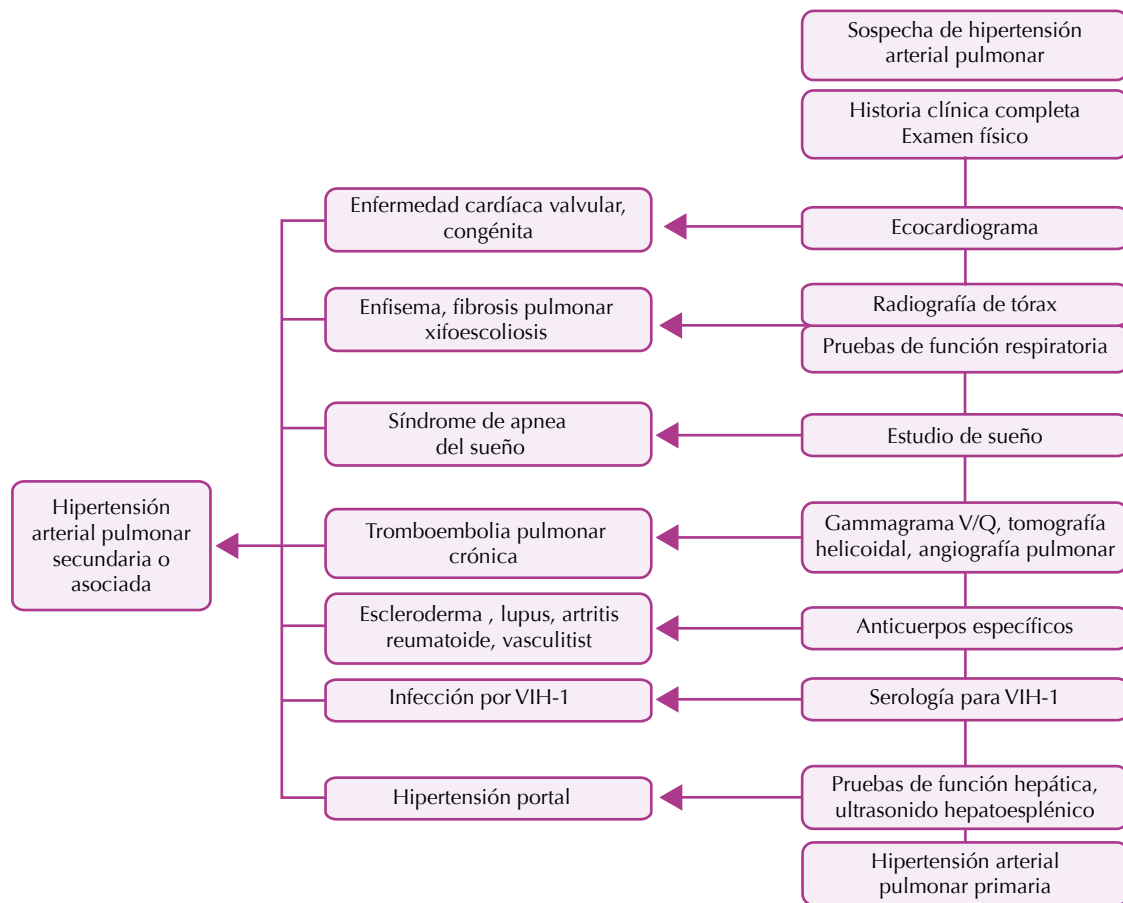


Figura 1. Proceso de estudios diagnósticos para establecer la etiología de la hipertensión pulmonar. El diagnóstico de hipertensión pulmonar idiopática se establece por la exclusión de causas secundarias o asociadas. Tomado de Sandoval 2006. V/Q: ventilatorio/perfusorio; VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana.

pacientes con hipertensión arterial pulmonar son: fumar, viajes aéreos con saturaciones menores a 85%, anestesia general, embarazo; deben evitarse los anticonceptivos que contengan estrógenos orales.

Anticoagulación oral: se justifica en la predisposición a la trombosis por insuficiencia cardíaca, sedentarismo y cambios tromboticos pulmonares.¹⁹ El mantenimiento del INR (*International Normalized Ratio*) 2-3 se asocia con un aumento de la supervivencia en estudios retros-

pectivos.²⁰⁻²² No hay estudios concluyentes con heparinas de bajo peso molecular.²³

Oxígeno: se debe mantener la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) > 90% en todo momento para evitar la vasoconstricción pulmonar hipóxica. La hipoxemia por cardiopatías congénitas con cortocircuito izquierda-derecha es resistente al tratamiento con oxígeno.²⁴

Bloqueadores de los canales del calcio: actúan como vasodilatadores reduciendo la presión

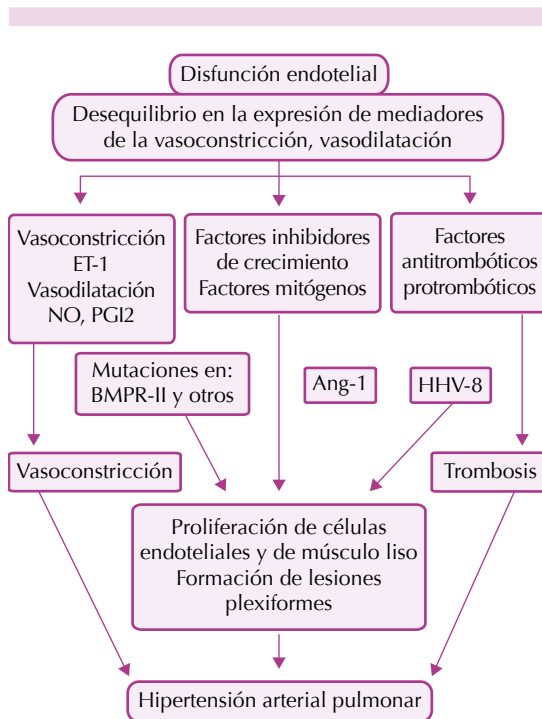


Figura 2. Patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar.

arterial pulmonar media e incrementando el gasto cardíaco por reducción de la poscarga del ventrículo derecho.²⁵ Requieren una prueba de vasodilatación previa, para identificar a los pacientes respondedores, donde tan sólo 10 a 15% cumple con los criterios para respuesta positiva y 50% mantendrá la respuesta a largo plazo. Generalmente sólo en estos casos se acepta la continuación del tratamiento único con bloqueadores de los canales de calcio dado el riesgo potencial de los efectos secundarios (hipotensión, taquicardia refleja e isquemia ventricular derecha).²⁶

El efecto es dependiente de dosis y se precisan dosis altas para alcanzar el máximo beneficio,²⁶ mismo que puede mantenerse durante muchos años. Los bloqueadores más utilizados son nifedipino y diltiazem²⁷ cuya elección dependerá

de la frecuencia cardíaca basal del paciente. No hay informes acerca de la eficacia de los calcioantagonistas de nueva generación como el amlodipino.²⁷

Diuréticos: ofrecen beneficio clínico y sintomático en casos de insuficiencia cardíaca derecha descompensada.

Digital y dobutamina: se ha observado una depresión precoz de la contractilidad miocárdica en estos pacientes, aceptándose el uso de fármacos inotropos para frenar la progresión de la insuficiencia cardíaca. Se prefiere la digital para frenar la frecuencia ventricular cuando hay fibrilación o aleteo auricular²⁸ y la dobutamina en los casos de hipertensión arterial pulmonar terminal.²⁹

Tratamiento basado en ensayos clínicos

Prostaciclina y análogos (prostanoides): la prostaciclina es un potente vasodilatador y es el inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria más potente;³⁰ tiene además actividad citoprotectora y antiproliferativa.³¹ En pacientes con hipertensión arterial pulmonar hay una reducción de la expresión de prostaciclina-sintetasa en las células endoteliales de las arterias pulmonares. La administración de prostaciclina produce vasodilatación pulmonar con disminución de la presión arterial pulmonar media e incremento del gasto y la frecuencia cardíacas.³² También facilita el remodelado inverso de los cambios vasculares pulmonares debido a su efecto antiproliferativo. En la actualidad disponemos de análogos sintéticos o prostanoides³³ que comparten sus efectos farmacodinámicos.

Epoprostenol: sal sintética de la prostaciclina, de vida media corta en sangre (3-5 minutos) e inestable a temperatura ambiente (dura 8 horas). Es necesaria una infraestructura considerable ya que precisa administración intravenosa con-

tinua mediante bombas de infusión y catéteres permanentes tunelizados (Hickman); requiere de anticoagulación oral para su administración indefinida. Alivia los síntomas y mejora la capacidad funcional y hemodinámica, es el único tratamiento que ha demostrado mejorar la supervivencia en la hipertensión arterial pulmonar idiopática.³⁴⁻³⁶ Los efectos adversos son muy comunes (rubor, algias, cefalea, diarrea y rara vez hipotensión) pero sólo precisan reducción de la dosis en casos severos. Las complicaciones relacionadas con el sistema de administración como infección local y sepsis por catéter son mucho más serias.

Treprostinil: análogo del epoprostenol pero más estable a temperatura ambiente y con mayor vida media, permite su administración subcutánea mediante bombas evitando los problemas infecciosos relacionados con la vía venosa central. Mejora la capacidad funcional y la hemodinámica, pero no la supervivencia.³⁷

Iloprost: análogo estable que puede ser administrado por vía intravenosa, inhalatoria u oral. La vía inhalatoria cuenta con la ventaja teórica de alcanzar selectivamente la circulación pulmonar, con necesidad de menores dosis de prostanoide. Su corta duración hace necesarias frecuentes inhalaciones (6-12 al día) de duración prolongada (5-15 min). Mejora la capacidad al ejercicio y alivia los síntomas.³⁸ La administración endovenosa continua parece ser tan efectiva como el epoprostenol según los resultados de algunos estudios pequeños³⁹ y cuenta con la ventaja de ser estable a temperatura ambiente sin necesidad de ser reconstituido o refrigerado.

Bosentán: antagonista oral y dual de los receptores ETA y ETB. Ha demostrado mejoría en la clase funcional, hemodinámica, parámetros ecocardiográficos y en la evolución de la enfermedad. Sus efectos adversos más frecuentes son la elevación reversible de las transaminasas

(10%), anemia y potencial teratogenia. Se ha propuesto como terapia de transición en pacientes con efectos secundarios severos o intolerancia a los prostanoideos, incluida la sepsis por la administración de epoprostenol intravenoso.⁴⁰

Sildenafil: ejerce un efecto relajante y antiproliferativo en las células musculares lisas vasculares mediado por el aumento intracelular de cGMP por bloqueo la FDE-5. Este enzima es abundante de forma selectiva en la circulación pulmonar y su actividad se encuentra aumentada en la hipertensión arterial pulmonar crónica por lo que el sildenafil tiene efecto preferente en el lecho vascular pulmonar.⁴¹ Dosis de 20 mg 3 veces al día vía oral se asocian con mejoría de la hemodinámica cardiopulmonar y de la tolerancia al ejercicio⁴² con mínimos efectos secundarios (cefalea).

Terapia combinada

Consiste en la iniciación simultánea de 2 (o más) tratamientos o en la adición de un segundo (o tercer) tratamiento a una terapia previa si ésta es insuficiente. De momento se desconoce cuál de estas dos opciones es la más adecuada. Al añadir bosentán o sildenafil a los pacientes con hipertensión arterial pulmonar y deterioro pese al tratamiento crónico con prostanoideos parenterales se ha observado mejoría de la hemodinámica pulmonar, de la capacidad de hacer ejercicio y de la función ventricular derecha.

Tratamiento quirúrgico

La endarterectomía pulmonar tienen una indicación limitada a casos de hipertensión arterial pulmonar tromboembólica severa (clase funcional III-IV de la *New York Heart Association*) con afectación de ramas segmentarias e incluso subsegmentarias. Consiste en una endarterectomía pulmonar bilateral transpericárdica, con necesidad de circulación extracorpórea, parada

circulatoria e hipotermia. Ofrece buenos resultados funcionales, hemodinámicos y sobre todo de la función ventricular derecha, buena parte de los pacientes vuelve a una clase funcional I-II. Mantiene una mortalidad de 5 a 24% y su mayor complicación es el edema pulmonar posperfusión.

Septostomía auricular con balón

Basada en el beneficio de la comunicación interauricular en casos de hipertensión arterial pulmonar severa, donde el cortocircuito derecha-izquierda, pese a la desaturación de oxígeno arterial, incrementa el transporte de oxígeno por aumento del gasto cardíaco y alivia la clínica de la insuficiencia cardíaca derecha. Se ha observado una mejoría sintomática y hemodinámica con aumento de la supervivencia respecto de grupos control. Está indicada como terapia paliativa y de puente al trasplante pulmonar en pacientes con clase funcional III-IV de la *New York Heart Association* con síncope recurrente o insuficiencia cardíaca derecha, resistentes al tratamiento convencional.

Trasplante pulmonar

La experiencia aún es limitada, incluso en los centros con mayor tecnología y con personal adiestrado. Teóricamente sería el tratamiento ideal para la hipertensión arterial pulmonar idiopática pero hasta el año 2006, en diversos lugares, no se ha obtenido una supervivencia superior a 50%.

El futuro del tratamiento

Los retos a futuro en el tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar fueron bien expuestos por Sandoval 2006.¹⁶ El autor enfatiza el gran avance en el tratamiento, en especial en lo relacionado con la calidad de vida de los enfermos. Sin embargo, señala

que la supervivencia de los pacientes en los estudios de seguimiento, aún cuando es mejor a la esperada, sigue siendo limitada. Futuros esfuerzos deberán enfocarse en la detección temprana en poblaciones de alto riesgo. Adicionalmente se deben buscar nuevos criterios de evaluación (*end points*) para evaluar nuestras intervenciones, en especial para los pacientes que se encuentran en fase funcional II, la más numerosa y difícil población de pacientes de la enfermedad. Se verán los resultados de múltiples estudios que ahora se realizan bajo el concepto de terapia combinada y se iniciarán estudios con nuevos fármacos dirigidos a alteraciones recientemente descritas.

En resumen, el nuevo escenario apunta a que, gracias al avance derivado de los estudios de biología celular molecular, la hipertensión arterial pulmonar ya no es ni será una enfermedad intratable. Sin embargo, tampoco es un problema resuelto y queda mucho por aprender tanto de la patobiología de la enfermedad vascular pulmonar como de la génesis de la disfunción ventricular derecha. Un mejor conocimiento de estos aspectos aumentará, sin duda, los recursos terapéuticos en el futuro.

EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE LA ENFERMEDAD

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad rara que afecta a menos de uno de cada 2 000 individuos. Si bien el cateterismo cardíaco derecho y las pruebas de reactividad vascular pulmonar se establecen como las herramientas de diagnóstico de seguridad y son obligatorias en todos los pacientes con hipertensión pulmonar, también herramientas menos invasivas, como el eco-Doppler, son de interés para la investigación. Hay que tener en cuenta que una proporción significativa de los pacientes con parámetros ecocardiográficos compatibles con hipertensión arterial pulmonar puede tener una circulación

pulmonar estrictamente normal o de otra condición que imita a la hipertensión pulmonar como la enfermedad cardíaca diastólica izquierda.⁴³ Esto se destacó en un análisis transversal y multicéntrico de 599 pacientes con esclerosis sistémica, sólo 18 de los 33 pacientes con un eco-Doppler compatible con hipertensión arterial pulmonar tuvieron ese diagnóstico definitivo después de cateterismo cardíaco derecho; en tres de cada 33 había disfunción diastólica del corazón izquierdo y 12 tenían valores normales o casi normales.⁴⁴

Peacock y sus colaboradores⁴⁵ también realizaron una comparación sistemática de los datos locales. Se estudiaron 674 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar por cateterismo derecho en una red de 17 centros universitarios distribuidos por toda Francia. La estimación resultante de la prevalencia de la hipertensión pulmonar fue de 15 por cada millón de habitantes. Sin embargo dicha prevalencia es una estimación baja.

Costos de atención

En relación con los costos de atención los estudios son escasos y en general se han referido a comparaciones de costos entre las diferentes alternativas de tratamiento. Highland y su equipo condujeron un estudio de costo-efectividad comparando un antagonista ER con dos diferentes análogos de la prostaciclina. El estudio reportó costos médicos directos (para 2002 en Estados Unidos) de 36 208; 89 038 y 73 790 dólares americanos para el tratamiento con bosentan, treprostinil y epoprostenol, respectivamente, en un año. Wilkens y sus colegas,⁴⁶ en un estudio sobre carga de la enfermedad en pacientes en Alemania, reportaron grandes variaciones en los costos que aumentaban al incrementarse la severidad de la enfermedad. Los autores estimaron una carga económica considerable: los costos asociados a copagos por medicamentos,

hospitalizaciones y otros costos asociados con el manejo de la hipertensión arterial pulmonar ascendieron a 1 880 euros por paciente, por año. Los autores consideraron que este valor representa una carga económica considerable para los pacientes y sus familiares, sobre todo si se toma en consideración que la mayoría eran jubilados o desempleados.

CONCLUSIONES

Existe la creencia generalizada de que la hipertensión arterial pulmonar es una afección poco común. La carga global de la afección es actualmente desconocida y en gran parte subestimada. La subestimación de la enfermedad se presenta tanto en países en desarrollo como en países desarrollados y se requieren estudios que permitan una mejor aproximación a la carga de la enfermedad en la población expuesta a diferentes factores de riesgo.

En México, según nuestro conocimiento, no se han publicado estudios que documenten la carga epidemiológica y económica de la hipertensión arterial pulmonar. Esta información sería de utilidad para el diseño de políticas públicas y para informar a los tomadores de decisión, al momento de priorizar intervenciones en salud y asignar recursos, para atender y controlar problemas prioritarios.

REFERENCIAS

1. Channick R, Williamson, Timothy L. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Clin* 2004;22:441-452.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl 5):S5-12.
3. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(Suppl 5):S25-32.
4. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology

- of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl 5):S13-24.
5. Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H, Popelova J, Ambroz D, Zatocil T, et al. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm Med*. 2014;14:45.
6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D34-D41.
7. Blaise G, Langleben D, Hubert B. Pulmonary arterial hypertension. *Anesthesiology*. 2003;99(6):1415-32.
8. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(7):1149-53.
9. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2(2):123-37.
10. Peacock A. Pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2013;22(127):20-5.
11. Sandoval Zárate J. Hipertensión Arterial Pulmonar. *Archivos de Cardiología de México* 2006;76(Supl. 2):S2,69-75.
12. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-800.
13. Cool CD, Stewart JS, Werahera P. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell specific markers: evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol* 1999;155:411-419.
14. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107(2):216-23.
15. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl 5):48S-55S.
16. Galie N. Do we need controlled clinical trials in pulmonary arterial hypertension? *Eur Respir J* 2001;17(1):1-3.
17. Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. Recommendations for Task Force Creation and Report Production A document for Task Force members and expert panels responsible for the creation and production of Guidelines and Expert Consensus Documents Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology; 2003. Disponible en: <http://www.escardio.org>.
18. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl 5):S81-8.
19. I Friedman R, Mears JG, Barst RJ. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997;96(9):2782-4.
20. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327(2):76-81.
21. 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(4):580-7.
22. Frank H, Mlczoch J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997;112(3):714-21.
23. Weatherford DA, Sackman JE, Reddick TT, Freeman MB, Stevens SL, Goldman MH. Vascular endothelial growth factor and heparin in a biologic glue promotes human aortic endothelial cell proliferation with aortic smooth muscle cell inhibition. *Surgery* 1996;120(2):433-9.
24. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1682-7.
25. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327(2):76-81.
26. Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(5):1323-7.
27. Sitbon O, Humbert M, Iosif V. Who benefits from long-term calcium channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A440.
28. Rich S, Seidnitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114(3):787-92.
29. Naeije R, Vachiery F. Medical treatment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22(3):517-27.
30. Friedman R, Mears JG, Barst RJ. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997;96(9):2782-4.
31. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:523-66.
32. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2(2):123-37.
33. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132(6):425-34.

34. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(5):296-302.
35. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112(7):485-91.
36. Wax D, Garofano R, Barst RJ. Effects of long-term infusion of prostacyclin on exercise performance in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1999;116(4):914-20.
37. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(6):800-4.
38. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):176-82.
39. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347(5):322-9.
40. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2115-25.
41. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61(2):227-37.
42. Clozel M, Breu V, Gray GA, Loffler BM. In vivo pharmacology of Ro 462005, the first synthetic nonpeptide endothelin receptor antagonist: implications for endothelin physiology. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:S377-9.
43. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, Manes A, Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl 5):62S-7S.
44. Ghofrani HA, for the Sildenafil 1140 Study Group. Efficacy and safety of sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: results of a multinational, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Am Coll Chest Phys* 2004.
45. Highland KB, Strange C, Mazur J, Simpson KN. Treatment of pulmonary arterial hypertension: a preliminary decision analysis. *Chest* 2003;124(6):2087e92.