

# Avances futuros en la hipertensión arterial pulmonar

Raúl J. Bevacqua<sup>1</sup>, Sergio V. Perrone<sup>2</sup>

## Resumen

En la última década, se realizaron grandes descubrimientos en investigación básica y clínica en el avance del entendimiento de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Varios registros internacionales sobre HAP han logrado un gran avance en el entendimiento de la epidemiología, la demografía, la etiología, la evolución clínica, la hemodinamia, el diagnóstico y tratamiento de la HAP. Las terapéuticas disponibles para manejar la fisiopatología de la HAP han crecido considerablemente, esperándose más alternativas en el futuro cercano. A pesar de ello, el pronóstico a largo plazo para los pacientes con HAP sigue siendo pobre. La evidencia reciente sugiere que los pacientes en clase funcional I-II según la Organización Mundial de la Salud (OMS) tienen tasas significativamente mejores de supervivencia a largo plazo que los pacientes en clase funcional III-IV (OMS), proporcionando así una base para el diagnóstico precoz y el tratamiento de la HAP. Si bien, el diagnóstico inicial es difícil y con frecuencia existe una demora entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, los programas de cribado tienen un papel importante en la detección de la HAP y la opinión de expertos favorece la detección ecocardiográfica de pacientes asintomáticos que puedan estar predispuestos a desarrollar una HAP.

*Insuf Card 2013;(Vol 8) 4: 185-190*

**Palabras clave:** Diagnóstico temprano - Hipertensión arterial pulmonar - Detección

## Summary

### *Future advances in pulmonary arterial hypertension*

*Over the last decade has witnessed extensive progress in basic and clinical research in the field of pulmonary arterial hypertension (PAH). International PAH registries have achieved much to advance our understanding of the epidemiology, demographics, etiology, clinical course, hemodynamics, disease management and treatment outcomes of PAH. Therapies available to target the pathophysiology of PAH have expanded considerably and more options are expected in the near future.*

*However, the long-term prognosis for patients with PAH remains poor. Recent evidence suggests that World Health Organization functional (WHO) class I or II patients have significantly better long-term survival rates than WHO functional class III-IV patients, thus providing a rationale for earlier diagnosis and treatment of PAH. However, early*

<sup>1</sup> División Cardiología. Pabellón Inchauspe. Hospital General de Agudos "Dr. José María Ramos Mejía". GCBA. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

<sup>2</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: 25/08/2013  
Aceptado: 15/10/2013

*diagnosis is challenging and there is frequently a delay between symptom onset and diagnosis. Screening programs have an important role in PAH detection and expert opinion favours echocardiographic screening of asymptomatic patients who may be predisposed to the development of PAH.*

**Keywords:** Early diagnosis - Pulmonary arterial hypertension – Screening

## Resumo

### Futuros avanços na hipertensão arterial pulmonar

*Na última década, houve grandes descobertas em pesquisa básica e clínica no campo da hipertensão arterial pulmonar (HAP). Vários registros internacionais sobre HAP terem conseguido um grande avanço na compreensão da epidemiologia, demografia, etiologia, evolução clínica, hemodinâmica, diagnóstico e tratamento da HAP. As terapias disponíveis para manejar a fisiopatologia da HAP expandiram-se consideravelmente, esperando-se mais opções no futuro próximo. No entanto, o prognóstico a longo prazo para os pacientes com HAP permanece pobre. Evidências recentes sugerem que pacientes em classe funcional I-II de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) têm taxas significativamente melhores de sobrevivência a longo prazo de pacientes em classe funcional III-IV (OMS), proporcionando assim uma base para diagnóstico precoce e tratamento da HAP. Embora o diagnóstico inicial é difícil e muitas vezes existe um atraso entre o início dos sintomas e o diagnóstico, os programas de screening têm um papel importante na detecção de HAP e opinião de especialistas favorece triagem ecocardiográfica de pacientes assintomáticos que podem estar predispostos ao desenvolvimento da HAP.*

**Palavras-chave:** Diagnóstico precoce - Hipertensão arterial pulmonar - Screening

## Introducción

La última década fue testigo de grandes descubrimientos en investigación básica y clínica en el avance del entendimiento de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar (HP). Éste es un grupo de enfermedades crónicas caracterizadas por el aumento de la presión en la circulación pulmonar, clasificadas inicialmente en el Simposio de Hipertensión Pulmonar organizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Francia (Evian) en 1998<sup>1-3</sup>. Esta mencionada clasificación ha sido revisada recientemente en el 5º Simposio de Hipertensión Pulmonar llevado a cabo en Niza (Francia) del 27 de Febrero al 1 de Marzo de 2013<sup>4</sup>. Varios registros internacionales sobre HP han logrado un gran avance en el entendimiento de la epidemiología, la demografía, la etiología, la evolución clínica, la hemodinamia, el diagnóstico y tratamiento de la HP<sup>5-11</sup>. Las terapéuticas disponibles para manejar la fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) se han ampliado considerablemente, y se esperan más alternativas terapéuticas en el futuro cercano<sup>12,13</sup>. A través de estos avances se ha mejorado en forma sostenida la calidad de vida y supervivencia de los pacientes con HAP; aunque aún existe la necesidad de un mayor desarrollo para asegurar que estos avances continúen realizándose, poniendo de relieve el continuo interés en este grupo de enfermedades devastadoras.

### Diagnóstico temprano y tratamiento eficaz

En base a la Clasificación Clínica de la HP (Tabla 1) se proporciona una categorización clara de las principales

subcategorías clínicas de HP<sup>12,13</sup>, basada en mecanismos fisiopatológicos comunes, presentaciones clínicas similares y enfoques terapéuticos<sup>14-18</sup>. En el Grupo 1, se encuentra la HAP, que ha sido objeto de los mayores avances en términos de conocimientos y opciones de tratamiento en la última década. En este grupo de pacientes, el diagnóstico y el tratamiento en forma precisa y precoz son particularmente críticos; los pacientes portadores de HAP que reciben tratamiento en clase funcional (CF) I-II según la OMS tienen un mejor pronóstico que los que presentan CF III-IV (OMS), correspondiendo a una amplia gama de etiologías de HAP<sup>7,8,19-27</sup>.

Como lo han destacado Vachiéry y Gaine<sup>28</sup>, la gestión de los pacientes con HAP sigue siendo un reto en todas las etapas, incluyendo especialmente el diagnóstico inicial. Estudios, como el EARLY (*Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic PAH Patients*)<sup>29</sup>, demuestran que la HAP es una enfermedad que progresa rápidamente, incluso en pacientes con síntomas leves, enfatizando la necesidad de un diagnóstico precoz y una intervención rápida que permita el control de los mecanismos fisiopatológicos. Sin embargo, muchas veces, el diagnóstico temprano es confuso por la poca especificidad de los síntomas y por la baja prevalencia de la HAP. Esto implica, generalmente, un bajo nivel de sospecha entre los médicos que deben descartar primero enfermedades más comunes (tales como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia cardíaca crónica, la anemia y otras causas de disnea e HP) antes de llegar al diagnóstico de HAP. Estas dificultades determinan que, frecuentemente, el diagnóstico de HAP se realiza luego de 2 años de la aparición inicial de los signos y síntomas<sup>9</sup>. Como consecuencia, el 70-80% de los pacientes con HAP

**Tabla 1. Clasificación de hipertensión pulmonar. Dana Point 2008**

<b>1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</b>
1.1. Idiopática (HAPI)
1.2. Hereditaria (HAPH): (historia familiar de HAP con mutaciones)
1.2.1. Mutación del BMPR 2
1.2.2. Mutación del ALK 1 o endogлина (con o sin HHT)
1.2.3. Indefinida
1.3. Asociada con drogas o toxinas
1.4. Asociada (HAPA)
1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
1.4.2. Infección por VIH
1.4.3. Hipertensión Portal
1.4.4. Shunts sistémico-pulmonares
1.4.5. Esquistosomiasis
1.4.6. Anemia hemolítica crónica
1.4.7. Otros
1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
<b>1'. Asociada con compromiso venoso o capilar significativo</b>
1'.1. Enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO)
1'.2. Hemangiomas capilar pulmonar (HCP)
<b>2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardiaca izquierda</b>
2.1. Disfunción sistólica
2.2. Disfunción diastólica
2.3. Enfermedad valvular
<b>3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxia</b>
3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
3.2. Enfermedad del intersticio pulmonar
3.3. Asociada a enfermedades pulmonares con patrón mixto obstructivo y restrictivo
3.4. Desórdenes de la respiración asociados con el sueño
3.5. Exposición crónica a la altura
3.6. Anomalías del desarrollo
<b>4. Hipertensión pulmonar debida a tromboembolismo pulmonar crónico</b>
<b>5. Hipertensión pulmonar de mecanismos inciertos y/o multifactoriales</b>
5.1. Desórdenes hemolíticos (enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía, etc.)
5.2. Desórdenes sistémicos (vasculitis, sarcoidosis etc.)
5.3. Desórdenes metabólicos (enf. del depósito de glucógeno etc.)
5.4. Anomalías cardíacas congénitas (diferentes al shunt sistémico-pulmonar)
5.5. Otros (tumores, falla renal crónica, etc.)
BMPR2: Receptor tipo II de la proteína ósea morfogenética
HHT: Telangiectasia hereditaria hemorrágica
VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

se diagnostica en las etapas avanzadas (CF III-IV según la OMS), situación que no ha cambiado sustancialmente desde la década de 1980<sup>30</sup>.

Sin embargo, el advenimiento y difusión de los métodos de detección, diagnóstico y tratamiento ha motivado que la HAP se esté diagnosticando más tempranamente en algunos pacientes. El reconocido riesgo de desarrollar HAP en pacientes con esclerosis sistémica (ES) ha llevado a que la aplicación de exitosos programas de cribado (*screening*) constituyan uno de los éxitos de la última década<sup>31,32</sup>.

La realización de exámenes ecocardiográficos sistemáticos de base en los programas de cribado ha dado como resultado el diagnóstico precoz de la HAP en los pacientes portadores de ES, en comparación con los identificados en la práctica clínica rutinaria<sup>33</sup>. Es importante destacar que la estimación de la supervivencia a 8 años entre los pacientes con ES portadores de HAP diagnosticados a través del programa de cribado (64%) fue significativamente más alta que entre los pacientes diagnosticados en la práctica clínica habitual (17%).

Como ha señalado Humbert y col.<sup>34</sup>, a pesar de las guías de actualización y avances en el tratamiento, el pronóstico a

largo plazo para los pacientes con HAP sigue siendo pobre. Es, en consecuencia, esencial que todo el esfuerzo esté orientado a la detección temprana de la HAP para realizar un tratamiento adecuado, completo, eficaz y sin dilaciones indebidas. Sin embargo, los programas de cribado basados en la ecocardiografía Doppler tienen sus limitaciones. La exactitud de los resultados de la ecocardiografía Doppler, como es bien conocido<sup>35,36</sup>, está muy influenciada por la habilidad del operador y por la interpretación de los datos arrojados por el estudio por parte del médico, pudiendo no ser tan fiable este método para la detección de la HAP oligosintomática o asintomática en forma precoz, como sí lo es para identificar la enfermedad en etapas más avanzadas.

Las limitaciones de la ecocardiografía Doppler para la detección de la HAP en pacientes asintomáticos están reflejadas por un cambio en las guías de la ESC/ERS (*European Society of Cardiology/European Respiratory Society*)<sup>14,15</sup> que enfatizan en la necesidad de encontrar accesos alternativos para mejorar la selección de pacientes para la indicación del cateterismo cardíaco derecho (CCD) diagnóstico<sup>37</sup>. El desafío de toda herramienta de detección es encontrar el justo equilibrio entre la especificidad y la sensibilidad. En el caso de la HAP, alcanzar el equilibrio adecuado entre el número de indicaciones para CCD y un nivel aceptable de falta de diagnóstico de HAP es un dilema clínico y, posiblemente, financiero. Sin embargo, cualquiera sea el criterio de selección que se adopte, es poco probable que el rendimiento sea consistente en la población de pacientes con HAP debido a las diferentes etiologías.

Intervenir tempranamente es importante para el pronóstico a largo plazo. En un reciente análisis prospectivo de 49 pacientes con HAP y ES, los pacientes en CF I-II según la OMS, previamente tratados con bosentán durante 4 meses, tuvieron un mejor pronóstico que los pacientes en CF III-IV (OMS) en un período similar<sup>38</sup>. El análisis de Kaplan-Meier demostró que la supervivencia global estimada en 1, 2 y 3 años fue del 100%, 100% y 86%, respectivamente, para los pacientes en CF I-II (OMS), y del 78%, 38% y 38%, respectivamente, para los pacientes en CF III-IV (OMS), después de 4 meses de terapia con bosentán ( $p=0,007$ )<sup>39,40</sup>. Sin embargo, debería referirse, que los beneficios observados no pueden ser atribuidos sólo a la monoterapia con bosentán; sino que se deben a una combinación terapéutica, con la monoterapia de bosentán en primer lugar y la adición de prostanoides o sildenafil, si el equipo médico consideraba que fuera necesaria. Por lo tanto, no es posible atribuir los resultados a ningún agente terapéutico específico, pero lleva nuestra atención a razonar que una temprana y completa intervención sobre los 3 mecanismos fisiopatológicos podría ser la base para revertir el mal pronóstico de la patología. Por otra parte, este estudio tiene varias limitaciones, significando que sus resultados deben ser interpretados con precaución, incluso en la referencia a que hace hincapié, en la importancia de realizar un estudio hemodinámico de evaluación 4 meses después del inicio del tratamiento, ya que esto puede

proporcionar una indicación de pronóstico a largo plazo. Evidentemente, el diagnóstico precoz y el tratamiento de la HAP son vitales, especialmente, en poblaciones de alto riesgo, como son también aquellos portadores asintomáticos de mutaciones del gen *BMPT2*. Se estima que del 10-20% de los pacientes con mutaciones del gen *BMPT2* desarrollarán HAP.

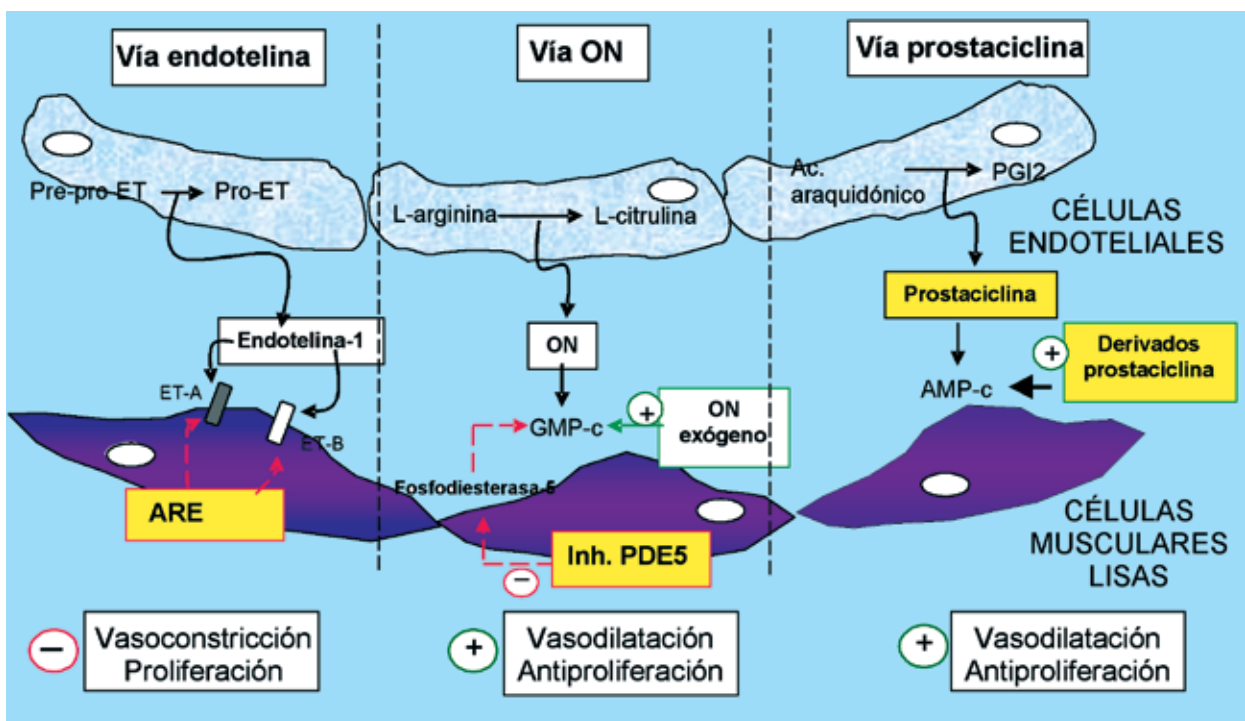
Las estrategias de tratamiento de la HAP han evolucionado vertiginosamente en los últimos años. En la práctica clínica, varios centros siguen un enfoque orientado a los objetivos de la terapéutica<sup>41</sup>. Aunque existe evidencia que un importante número de pacientes alcanzaron ciertos objetivos durante el tratamiento específico, teniendo un mejor resultado a largo plazo<sup>42-45</sup>, el objetivo relevante clínicamente más probable para optimizar los resultados del paciente se mantiene desconocido. Se continúa trabajando para llevar a cabo nuevos desarrollos y tratamientos más avanzados para mejorar el pronóstico de los pacientes con HAP. Todas las opciones terapéuticas actualmente disponibles para lograr los objetivos clínicos se dirigen a una de tres vías fisiopatológicas claves en la HAP: la vía de la endotelina, la vía del óxido nítrico y la vía de la prostaciclina (Figura 1). Sitbon y Morrell<sup>46</sup> describen cómo los futuros avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la HAP resultan en desarrollar un mayor número de nuevas opciones terapéuticas, incluyendo macitentan, riociguat y selexipag. Una mayor comprensión del sistema endotelial permitió el fundamento para el desarrollo de macitentan, un doble antagonista del receptor de endotelina con una mayor penetración del tejido para optimizar la eficacia. Los datos preclínicos sugieren que macitentan ha mejorado la eficacia y una favorable bio-

disponibilidad en comparación tanto con bosentan como con ambrisentan<sup>47-49</sup>.

Los resultados del reciente estudio SERAPHIN (*Study with endothelin receptor antagonist in pulmonary arterial hypertension to improve clinical outcome*) son esperados. Datos aún no publicados del estudio SERAPHIN revelan que el bloqueante no selectivo de los receptores de endotelina macitentan (en dosis de 3 ó 10 mg/día) mejora no sólo la CF, sino también, reduce la mortalidad de portadores de HAP en un 45% en el grupo que recibió 10 mg/día ( $p < 0,0001$ ) y en un 30% en el grupo que recibió 3 mg/día ( $p = 0,0108$ )<sup>19,46,49</sup>. Hasta la fecha, SERAPHIN es el mayor estudio prospectivo y controlado en la HAP.

Otras drogas, que actúan en la vía del óxido nítrico pero de una manera diferente a la de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil y tadalafil), están también en desarrollo, como por ejemplo: riociguat, que estimula la guanilato ciclasa soluble directamente, aumentando la sensibilidad a niveles bajos de óxido nítrico<sup>50</sup>. Estudios recientes aun por publicarse han demostrado su utilidad en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismo pulmonar crónico recurrente.

Las drogas que actúan en la vía de la prostaciclina siempre tenían limitaciones, inconvenientes en las formas de administración, vida media corta e interacciones no específicas del receptor. Si bien drogas como el eprostenol han logrado moléculas más estables, o el iloprost ha mejorado sus sistemas de nebulización o el treprostinil ha desarrollado moléculas administrables por vía subcutánea o inhalatoria, la corta vida media de las diferentes moléculas continúa siendo un inconveniente para estos derivados que poseen un importante efecto vasodilatador, antiagregante



**Figura 1.** Vías fisiopatológicas que orientan a los objetivos terapéuticos en la hipertensión arterial pulmonar. AMP-c: adenosina monofosfato cíclico. ARE: antagonista de los receptores de la endotelina. GMP-c: guanosina monofosfato cíclico. ET: endotelina. ETA y ETB: receptores A y B de la ET. ON: óxido nítrico. PDE5: fosfodiesterasa tipo 5. PGI<sub>2</sub>: prostaglandina I<sub>2</sub>.

y remodelador de la vasculatura pulmonar. Por otra parte, estudios clínicos con dos análogos de la prostaciclina oral, treprostinil y beraprost, han tenido resultados mixtos. Sin embargo, promisorios resultados de los ensayos clínicos se han obtenido en primera instancia con el agonista selectivo del receptor de la prostaciclina: selexipag. Esta droga ha demostrado reducir significativamente la resistencia vascular pulmonar y mejorar la capacidad de ejercicio. Futuras investigaciones con selexipag están en curso en el estudio GRIPHON (*Prostacyclin Receptor Agonist in Pulmonary Arterial Hypertension*), estudio doble ciego, aleatorizado, controlado contra placebo, que se halla en fase III.

Hasta la actualidad, la adición de una nueva terapia que actúe sobre otra de las vías fisiopatológicas se realiza en forma progresiva ante la falta de logro de los objetivos (que deben ser evaluados, según las guías, cada 3 a 6 meses) y, muchas veces, sumado al retraso observado entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico, el paciente termina recibiendo una terapéutica completa que actúe sobre las tres vías fisiopatológicas conocidas, un año o dos después de diagnosticada la enfermedad. El planteo de una nueva estrategia nos lleva a razonar que deberíamos pensar en una metodología inversa, colocando una terapia completa sobre las tres vías fisiopatológicas y reducir la misma a medida que vamos obteniendo los objetivos buscados. ¿Mejoraría esto el pronóstico de nuestros pacientes?

Además de las tres vías fisiopatología establecidas, un grupo de drogas pueden representar nuevas estrategias farmacológicas en la terapia de la HAP<sup>13,51</sup>; las que actúan en la vía del factor de crecimiento derivado de las plaquetas como los inhibidores de la tirosina quinasa, por ejemplo, el imatinib, y los que actúan en la vía de la serotonina como antagonistas, como tergurida. De acuerdo a la gran cantidad de actividad en el desarrollo de nuevas drogas para combatir la HAP, se espera que en un futuro no muy lejano, se encuentren disponibles nuevos tratamientos y/o estrategias terapéuticas para mejorar el pronóstico de los pacientes con HAP<sup>52</sup>.

## Conclusiones

En resumen, aunque se están haciendo avances en la lucha contra la HAP, todavía hay una clara necesidad y no satisfecha de mejoras en el diagnóstico, caracterización y manejo de los pacientes portadores de dicha patología. A menudo, un diagnóstico definitivo se retrasa aproximadamente 2 años desde el inicio de los síntomas y, muchas veces, otro tanto en implementar un tratamiento completo, así que continúa siendo un reto importante. Existen pruebas convincentes que la detección de HAP en poblaciones de alto riesgo permitirá que el diagnóstico y tratamiento precoz mejore el pronóstico. Sin embargo, los métodos de detección utilizados de forma rutinaria en la práctica clínica tienen limitaciones; por ello, una combinación de métodos de detección o de parámetros debería ser requerida para mejorar la sensibilidad y la selectividad de los

actuales programas de *screening*. La HAP es una enfermedad que progresa rápidamente, incluso en pacientes con síntomas leves, siendo esencial una oportuna intervención terapéutica para tener un impacto significativo en el pronóstico a largo plazo de los pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.
2. Melero MJ. Estado actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):23-26.
3. Naval N. Epidemiología de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2010;5(4):192-196.
4. Bevacqua RJ, Bortman G, Perrone SV. Antagonistas de los receptores de la endotelina para la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2013;8(2): 77-94.
5. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164-172.
6. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137: 376-387.
7. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122: 156-163.
8. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549-555.
9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-1030.
10. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J* 2012; 39: 945-955.
11. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973-1981.
12. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-1436.
13. O'Callaghan DS, Savale L, Montani D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 526-538.
14. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-1263.
15. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
16. Naval N. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2011;6 (1):30-38.
17. Bortman G. Presentación clínica y clasificación actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):27-32.
18. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: Suppl. 1, S43-S54.
19. Humbert M, Souza R, Galiè N, McLaughlin V, Simonneau G, Rubin L. Pulmonary arterial hypertension: bridging the present

- to the future. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 126, 267-270.
20. Bichara VM, Ventura HO, Perrone SV. Hipertensión pulmonar: La mirada del especialista. *Insuf Card* 2011;6:65-79.
  21. Mazzei JA, Cánova JO, Perrone SV, Melero MJ, Scali JJ, Bortman G. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Medicina (B. Aires)* 2011;71 Suppl 1:1-48.
  22. Caroli C, Yaman B, Embón M, Cohen Arazi H, Perrone SV. Resonancia magnética nuclear en la evaluación de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2009;4 (2):82-84.
  23. Perrone SV. Estrategia terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):33-43.
  24. Mazzei JA. Hipertensión pulmonar en las enfermedades respiratorias crónicas. Prueba de marcha de 6 minutos: técnica y utilidad en el diagnóstico funcional, pronóstico y seguimiento. *Insuf Card* 2013;8(3): 125-133.
  25. Mazzei JA. Mecanismos fisiopatológicos involucrados y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):3-10.
  26. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151-157.
  27. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 121:20-25.
  28. Vachiéry J-L, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 313-320.
  29. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-2100.
  30. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest* 2011; 139: 128-137.
  31. Barimboim E. Hipertensión pulmonar en las enfermedades del tejido conectivo: nuevas perspectivas ante un problema de difícil resolución. *Insuf Card* 2009;4 (3):101-106.
  32. Sánchez Román J et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar en pacientes con esclerodermia. *Insuf Card* 2012; 7 (1):16-28.
  33. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3522-3530.
  34. Humbert M, Coghlan JG, Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 306-312.
  35. Bichara VM, Tazar J, Ventura HO. El ecocardiograma como herramienta para el diagnóstico y la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca. *Insuf Card* 2010;5(2):51-58.
  36. Tazar J, Haurigot MP, Caram R, Haurigot GE. Función sistólica del ventrículo derecho en pacientes con hipertensión pulmonar: análisis con strain y strain rate. *Insuf Card* 2012;7(3): 109-116.
  37. Lauga A, D'Ortencio A. Monitoreo de las presiones de la arteria pulmonar: catéter de Swan-Ganz. Parte I. *Insuf Card* 2007; 2(1):5-11.
  38. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 490-500.
  39. Grignola JC, Gómez Sánchez MA. Bosentan: rol en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):11-22.
  40. Kaplinsky EJ. Utilidad del bosentan en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: Estudio BENEFIT. *Insuf Card* 2008;3(2):63-64.
  41. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-863.
  42. Barst RJ, Miller DP, Beery F, et al. Impact of functional class change on survival in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: A5941.
  43. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-1482.
  44. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39: 589-596.
  45. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-788.
  46. Sitbon O, Morrell NW. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 321-327.
  47. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 327: 736-745.
  48. Iglarz M, Landskroner K, Rey M, et al. Optimization of tissue targeting properties of macitentan, a new dual endothelin receptor antagonist, improves its efficacy in a rat model of pulmonary fibrosis associated with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: A6445.
  49. Raja SG. Macitentan, a tissue-targeting endothelin receptor antagonist for the potential oral treatment of pulmonary arterial hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 1066-1073.
  50. Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 785-792.
  51. Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1171-1177.
  52. Thierer J. Importancia del diagnóstico precoz en la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2009;4(2):52-58.