

Futuro del tratamiento de la hipertensión pulmonar

Adolfo Balóira

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra. España.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad caracterizada por un aumento de las resistencias vasculares pulmonares, que da lugar a un deterioro progresivo de la capacidad de esfuerzo y, con el tiempo, al fracaso del ventrículo derecho y al fallecimiento. Sin tratamiento la esperanza de vida no llega a los 3 años desde el momento del diagnóstico¹. Ninguno de los tratamientos ensayados inicialmente (antagonistas del calcio, anticoagulantes) pudo demostrar un aumento de la supervivencia en estudios controlados, y sólo se apuntó la posibilidad de mejoría en los pacientes con prueba vasodilatadora positiva, los cuales no representaban más allá de la cuarta parte del total². La única opción en muchos casos era el trasplante de pulmón, que aun en los mejores centros no conseguía cifras demasiado brillantes³. En 1976, mientras estudiaba el tromboxano A₂, Moncada y su grupo⁴ descubrieron una molécula que iba a cambiar de forma notable el curso de la HAP: la prostaciclina. En 1990 se publicó el primer estudio aleatorizado en un pequeño número de pacientes con esta sustancia, rebautizada con el nombre de epoprostenol, que demostró inducir una rápida mejoría de los parámetros hemodinámicos respecto al grupo tratado convencionalmente y un aumento de la capacidad de esfuerzo, que se mantuvo a los 18 meses⁵. Quizá lo más reseñable fue que esta mejoría era independiente del resultado del test vasodilatador. Seis años después apareció el estudio más importante, que incluía ya a 81 pacientes en clases funcionales III y IV seguidos durante 12 semanas, y que demostró mejoría significativa en los 2 parámetros que más claramente se asociaban con mal pronóstico en el registro de D'Alonzo et al¹: la clase funcional y la capacidad de esfuerzo medida por el test de la marcha de 6 min⁶. Así pues, ya disponíamos de un tratamiento que claramente mejoraba la situación clínica de los pacientes afectados de esta devastadora enfermedad, pero faltaba por demostrar lo más importante: ¿era posible aumentar la supervivencia con epoprostenol? Algunos datos del anterior estudio así parecían indicarlo, dado que en el grupo control fallecieron 8 pacientes, lo que

no sucedió en ningún caso en el grupo con epoprostenol. Aunque se publicaron algunos pequeños trabajos, el más importante se hizo esperar hasta el año 2002. Un total de 162 pacientes consecutivos seguidos durante 36 meses se compararon con los históricos del registro de los años 1980, observándose unas diferencias muy favorables para el epoprostenol⁷. Por tanto, ya disponíamos de un fármaco que mejoraba la calidad de vida, aumentaba la supervivencia y permitía que pacientes inicialmente incluidos en listas de espera de trasplante pulmonar pudieran salir de ellas. Pero no todo eran buenas noticias. El epoprostenol es un fármaco de manejo difícil, con una vida media extremadamente corta, que obliga a una infusión continua por vía intravenosa, y con una necesidad de incremento de dosis debido a un fenómeno de tolerancia. Su alto pH (10,2-10,8) tras la reconstitución, unido a lo anterior, exige una vía venosa central, con los riesgos que ello implica⁸. Por tanto, era preciso disponer de más fármacos. El camino de los prostanoles era prometedor, lo que animó a conseguir moléculas más estables y de vida media más larga que permitieran otro tipo de administración. En 1996 se publicó un trabajo donde se utilizaba por primera vez el iloprost, un derivado de la prostaciclina, por vía inhalada⁹. Durante la nebulización del fármaco se producían en pocos minutos una caída de las resistencias pulmonares y un incremento del gasto cardíaco, sin que hubiera cambios apreciables en la presión arterial sistémica. Esto convirtió al iloprost en el tratamiento de primera elección en Alemania a finales de los noventa. Posteriormente se publicaron los primeros estudios no controlados a largo plazo^{10,11}, hasta que por fin, en el año 2002, se publica el estudio AIR¹², controlado con placebo, que incluía a un importante número de individuos y que demostró la eficacia del iloprost administrado mediante nebulizador para mejorar la calidad de vida y la capacidad de esfuerzo de los pacientes con HAP. A pesar de tener una vida media claramente superior al epoprostenol y de la posibilidad de la administración en aerosol, el iloprost presenta importantes inconvenientes. Quizá el más relevante sean el número e intervalo de dosis necesarias, entre 6 y 9 al día, lo que equivale a una nebulización cada 2-3 h, interrumpiéndolas por la noche. Para algunos pacientes supone un notable trastorno en su vida diaria, e incluso en algunos casos se observa un incremento de las resistencias pulmonares entre dosis que produce sobrecarga del ventrículo dere-

Correspondencia: Dr. A. Balóira.
Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Pontevedra.
Loureiro Crespo, 2. 36001 Pontevedra. España.
Correo electrónico: adolfobalóira@sogapar.org

Recibido: 12-7-2006; aceptado para su publicación: 26-9-2006.

cho, con disminución de la tolerancia al ejercicio. Algo menos del 10% precisa dosis nocturnas. Actualmente disponemos de un nebulizador ultrasónico de pequeño tamaño mucho más manejable que el Halolite utilizado inicialmente. Ya se ha comercializado una forma específica para nebulización con la dosis exacta, lo que ha disminuido notablemente el tiempo de administración del fármaco. El treprostínil es otro prostanóide con una vida media en torno a 3 h, es decir, claramente superior a la del iloprost. Se administra preferentemente por vía subcutánea mediante bomba, y ha mostrado resultados más modestos que el iloprost nebulizado¹³. Además de las complicaciones inherentes al sistema de administración, un problema importante es el dolor, a veces intenso, que se produce en el lugar de infusión, algo que aconteció en el 85% de los pacientes incluidos en el estudio anterior. Acaba de publicarse un estudio retrospectivo que recoge los datos de 99 pacientes seguidos a largo plazo, en los que se observan persistencia de los efectos sobre la capacidad de esfuerzo y una tasa de supervivencia a los 3 años del 70%. Sólo un 5% de los pacientes interrumpió el tratamiento por dolor en el sitio de infusión¹⁴. Es muy prometedora la posibilidad de utilizar el treprostínil en aerosol, dado que su vida media permitiría espaciar más las dosis que con iloprost. Ya se ha presentado algún trabajo preliminar en forma de póster y muy probablemente en breve tendremos más resultados.

A pesar de todas las mejoras, la posibilidad de un tratamiento efectivo por vía oral sigue siendo la más atractiva. Hay un prostanóide no comercializado en nuestro país que cumple este requisito: el beraprost. Se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 30 min. Administrado con la comida, su vida media se prolonga hasta algo más de 3 h, lo que permite una dosificación de 4 veces al día. Sin embargo, tiene escasa potencia y la mejoría observada a corto plazo no parece mantenerse más allá de 6 meses¹⁵. En 1988 Yanagisawa et al¹⁶ descubrieron una sustancia de potentes efectos vasoconstrictores producida por células endoteliales vasculares: la endotelina-1. Desde entonces ha habido un elevadísimo número de publicaciones en revistas básicas sobre esta familia de péptidos. La enfermedad vascular pulmonar ha sido su principal vía de entrada en la clínica. Los pacientes con HAP presentan concentraciones elevadas de endotelina-1, con incremento de la relación arteria-vena, lo que implica producción in situ¹⁷. La endotelina-1 actúa uniéndose a 2 receptores, A y B, el segundo de los cuales ejerce cierto efecto de control sobre el primero dando lugar a vasodilatación, aunque en ciertas circunstancias también puede actuar como vasoconstrictor. El bosentán es un inhibidor de ambos receptores que permite su administración por vía oral en una cómoda posología cada 12 h. Ha demostrado una clara eficacia en el tratamiento de la HAP esporádica tanto en lo que se refiere a la calidad de vida como al aumento de la capacidad de esfuerzo^{18,19}. Hace poco más de un año se publicaron los resultados del tratamiento a largo plazo y se observó un notable aumento de la supervivencia a los 3 años en comparación con datos históricos, lo que supone un importante cambio cua-

litativo en las posibilidades del fármaco²⁰. Un pequeño inconveniente es la toxicidad hepática, que hasta en un 6% de los pacientes obliga a retirarlo. El sitaxsentán, un inhibidor selectivo del receptor A, obtiene unos resultados similares. Otro fármaco de este grupo bastante prometedor es el ambrisentán, que con eficacia parecida ha mostrado menor toxicidad hepática²¹. Recientemente se ha aprobado el uso del sildenafil en la HAP tras haberse publicado un estudio controlado con 3 dosis (20, 40 y 80 mg cada 8 h), en que se demostró mejoría a corto plazo tanto en la calidad de vida como en la capacidad de esfuerzo. La dosis aprobada es la menor, lo que ha dado lugar a algunas cartas que muestran su desacuerdo²².

Una vez hecho este pequeño recorrido histórico, nos encontramos ante una enfermedad con una supervivencia estimada inferior a la de muchas neoplasias y con varios fármacos que poseen mecanismos de acción diferentes, que son eficaces parcialmente y que es posible que aumenten la esperanza de vida, pero que, por supuesto, no consiguen curarla. Conocemos cada vez mejor lo que sucede en la microvasculatura pulmonar de los pacientes afectados de HAP, en los que una compleja red de sustancias vasoconstrictoras, vasodilatadoras y factores de crecimiento se encuentra alterada²³. La lógica parecería empujarnos a utilizar varias de estas sustancias asociadas y sin ninguna duda desde que se diagnostica la enfermedad. Aquí nos encontramos con el primer escollo. La mayor parte de los estudios se ha hecho en pacientes con clases funcionales III y IV, es decir, con notable deterioro funcional, por lo que los consensos aconsejan comenzar el tratamiento a partir de ahí. Prácticamente existe unanimidad entre todos los expertos en que los pacientes en clase funcional II también deben ser tratados. No hay datos claros respecto a qué hacer si de forma casual detectamos un paciente asintomático. La baja incidencia de la enfermedad no permite emitir recomendaciones con grados de evidencia suficientemente potentes. Otro problema sería decidir con qué fármaco comenzar y si administrarlo en monoterapia o en una asociación. Seguramente la respuesta sería más sencilla si habláramos de tratamientos baratos, pero no es el caso. El bosentán supone unos 27.000 € al año, y la nueva formulación de iloprost cerca de 50.000 €. El epoprostenol y el treprostínil, en función de las dosis, pueden duplicar estos costes. El sildenafil es algo más económico, con una formulación específica para la HAP (Revatio®), que supone unos 6.000 € anuales. En general, todas las guías incluyen bosentán o un prostanóide no parenteral como primera elección para las clases funcionales II y III²⁴⁻²⁶. La vía oral parece la elección más lógica inicialmente. Si la respuesta no es correcta o el paciente comienza a deteriorarse, ¿debemos cambiar de fármaco o añadir otro? Sería muy importante definir cuándo consideramos significativo el empeoramiento. Diversos trabajos han mostrado que tiene un valor pronóstico notable el hecho de no alcanzar un consumo de oxígeno durante un test de ejercicio en cinta o bicicleta de 10,4 ml/min⁻¹/kg⁻¹, o bien la caída de la distancia caminada en 6 min por debajo de 380 m^{27,28}. Cualquier centro que trate a pacientes con HAP debe tener la opción de realizar sistemáticamente este

test, que, con todos sus inconvenientes, puede tomarse como una referencia. Una asociación a priori muy atractiva es la de bosentán más sildenafil, 2 fármacos de posología cómoda, con mecanismos de acción que podrían ser complementarios y, en general, con buena tolerancia. En una publicación preliminar se observó un resultado positivo al añadir sildenafil al tratamiento de pacientes cuya situación había empeorado con bosentán²⁹. Esto sucede a pesar de que se ha demostrado que el bosentán reduce algo más del 50% la concentración plasmática de sildenafil³⁰. Se han realizado pequeños trabajos con prácticamente asociaciones de todos los fármacos disponibles, que en general ofrecen mejores resultados que cada uno de ellos por separado. La adición de bosentán al tratamiento de pacientes que ya reciben prostanoideos ha mostrado resultados diversos. Por ejemplo, en pacientes que presentan deterioro con beraprost o iloprost, ya sea inhalado o intravenoso, el bosentán produjo un efecto claramente beneficioso tanto en la calidad de vida como en los parámetros hemodinámicos³¹. Sin embargo, no se observaron cambios cuando se añadió a pacientes en situación estable que se hallaban en tratamiento con epoprostenol³². En este último estudio hubo grupo control, lo que supone un valor añadido. ¿Quiere esto decir que si un paciente se encuentra estable no es posible mejorar más? O dicho de otro modo, ¿existe un techo máximo de mejoría inicial que se alcanza con un solo fármaco? No conocemos todavía la respuesta, pero, si así fuera, no tendría ningún sentido comenzar desde el principio con una asociación. Posiblemente haya pacientes con la posibilidad de obtener suma de efectos o incluso sinergia, y otros en que no sea así. No debemos olvidar que la hipertensión pulmonar en muchos casos carece de una etiología conocida, por lo que puede deberse a causas diferentes que también impliquen cierta diferencia patogénica y evolutiva. Con todos los datos disponibles, la opción terapéutica con mejor relación coste-efectividad parece ser utilizar desde el principio un solo fármaco por vía oral –con las evidencias disponibles hasta el momento, quizá bosentán (en algún trabajo que lo compara con sildenafil obtiene una ligera ventaja respecto a este último)–; si el paciente empeora sobre la base de criterios bien definidos, asociar otro fármaco oral y, si a pesar de ello continúa el deterioro, utilizar un prostanoides, inicialmente iloprost, por la posibilidad de la vía inhalatoria, y luego por vía parenteral. Algo así ha hecho el grupo de Hannover³³, obteniendo unos resultados razonablemente satisfactorios. Nunca debemos olvidar que existe el trasplante pulmonar como última opción para aquellos pacientes que presentan deterioro a pesar de todo nuestro arsenal farmacológico. No se debe esperar a una situación límite para referir al centro trasplantador, porque entonces las posibilidades de éxito van a ser muy escasas.

Todo lo que hemos comentado se refiere fundamentalmente a la hipertensión pulmonar esporádica o familiar, que supone un número relativamente pequeño de pacientes. ¿Se puede aplicar la misma estrategia a hipertensiones asociadas? Si así fuera, el campo de actuación se abriría enormemente. En algunos de los estudios iniciales se incluyó a pacientes con esclerosis sistémica

o con fibrosis pulmonar, cuyos resultados no fueron muy diferentes de los obtenidos para el resto del grupo. La hipertensión pulmonar asociada a enfermedad tromboembólica crónica aparece en algo más del 3% de los pacientes con tromboembolia³⁴. En los últimos años ha cobrado una notable importancia, impulsada en parte por la mejoría de los resultados quirúrgicos. Aun así, en equipos con gran experiencia –los únicos que deben realizar la tromboendarterectomía–, la mortalidad precoz puede llegar a superar el 20%³⁵. De todos modos, muchos pacientes con afectación periférica no son candidatos a cirugía. El bosentán mostró mejoría de parámetros hemodinámicos y de la capacidad de esfuerzo en un estudio inicial a corto plazo³⁶. Acaba de publicarse un trabajo donde se confirman estos resultados a un año³⁷. Curiosamente, los pacientes con hipertensión pulmonar persistente tras tratamiento quirúrgico fueron los que resultaron más beneficiados con el uso del bosentán. Estudios preliminares han mostrado buenos resultados con este fármaco o con sildenafil en la hipertensión asociada a cardiopatías congénitas, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o hipertensión portal³⁸. A la vista de los datos existentes y de la experiencia que se va acumulando, no parece que el tratamiento de la hipertensión asociada vaya a ser muy distinto del que se aconseja en la HAP esporádica o familiar, y posiblemente las guías no tardarán mucho tiempo en incluir estas otras formas de hipertensión pulmonar. ¿Podrá llegar a tratarse el cor pulmonale con estos fármacos? Esta pregunta es de más difícil respuesta. La elevación patológica de la presión pulmonar asociada fundamentalmente a enfermedad obstructiva crónica sólo plantea problemas serios en un porcentaje pequeño de pacientes. Su evolución suele ser muy lenta y a priori no es fácil saber qué pacientes obtendrán beneficio de unos fármacos con elevado precio. Es posible, tal como estudió el grupo de Estrasburgo³⁹, que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e hipoxemia de grado moderado que desarrollan hipertensión pulmonar en esfuerzo a la larga tengan más posibilidades de tener cifras patológicas ya en reposo³⁹. Una vez que tengamos más datos sobre la ecocardiografía de esfuerzo, una técnica que necesita todavía depurarse un poco en cuanto a la interpretación de sus resultados, se podrá plantear de forma racional la utilización de fármacos específicos para la hipertensión pulmonar en la EPOC.

A pesar del gran avance producido en estos últimos años en el manejo de la HAP, no podemos sentirnos en absoluto satisfechos. Aunque hemos prolongado claramente la supervivencia de nuestros pacientes y mejorado su calidad de vida, muchos siguen falleciendo directamente por la enfermedad. El enorme incremento del conocimiento de su patogenia a nivel molecular nos ha permitido saber que, aunque la vasoconstricción, sobre todo inicialmente, es un factor importante, quizá el elemento clave es el remodelado y la proliferación de algunos tipos celulares. Desconocemos por qué se inicia este proceso. Algunos candidatos podrían ser la hipoxia, la activación de células inflamatorias o la tensión aumentada sobre la pared, todo ello posiblemente en el

seno de una predisposición genética debido a mutaciones que pueden afectar, entre otros, a la familia del factor transformador del crecimiento beta, como sucede en la hipertensión familiar y en algunas esporádicas. Diversas interacciones entre plaquetas y células endoteliales podrían en algunos casos ser el inicio de las lesiones que aparecen en la HAP. Una citocina interesante es el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un potente mitógeno. En un modelo experimental de corderos con hipertensión pulmonar intrauterina crónica se observó que la producción in situ del PDGF estaba aumentada⁴⁰. Ello llevó a pensar que la inhibición de esta sustancia podría ser una diana terapéutica. En 2 tipos de hipertensión pulmonar experimental pudo comprobarse que el imatinib, sustancia que bloquea el receptor del PDGF en su porción tirosinasa, tuvo efectos muy positivos. Tras 2 semanas de tratamiento en ratas a las que se había administrado monocrotalina, el 100% de las tratadas con imatinib estaban vivas, en comparación con el 50% del grupo control⁴¹. Recientemente Ghofrani et al⁴² han publicado un caso refractario a triple tratamiento que mejoró de forma espectacular con imatinib. Los mismos autores han tratado ya a más de una decena de pacientes, con muy buenos resultados en la mitad de ellos (comunicación personal abril/2006). De momento falta por perfilar el tipo de paciente que sería candidato a este tipo de tratamiento, pero es quizá el más prometedor. El PDGF no es el único actor. Los factores de crecimiento epidérmico promueven la proliferación de células musculares lisas endoteliales. Su inhibición mediante el bloqueo de su receptor también en la región tirosinasa consiguió revertir las lesiones vasculares en la hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina favoreciendo la apoptosis de las células musculares⁴³.

¿Estamos en el camino para alcanzar una nueva estrategia que permita revertir las lesiones que presentan las arterias pulmonares de pacientes con HAP? Es todavía pronto para asegurarlo, pero posiblemente se ha iniciado una andadura en esa dirección. Cuando se contempla la imagen microscópica de una lesión plexiforme, resulta difícil pensar que se pueda revertir. Sin embargo, sí parece más sencillo llegar a evitar que se produzca bloqueando los principales factores que la crean. Personalmente, creo que seguiremos todavía mucho tiempo con los fármacos de que disponemos, algunos de los cuales aún tienen que definir con más precisión su sitio en la escala de tratamiento. Tendremos que precisar mejor el momento idóneo para iniciar el tratamiento basándonos tanto en estudios hemodinámicos como en la propia clínica del paciente o incluso en algún marcador de gravedad como el propéptido natriurético cerebral⁴⁴. Esperar pacientemente a que un paciente empeore su clase funcional no parece la mejor actitud. Es preciso perfilar mejor las combinaciones de fármacos, intentando que faciliten la vida del paciente, no que se la compliquen por su forma de administración. Pero no tengo ninguna duda de que en los próximos años serán los inhibidores de factores de crecimiento los que tomarán las riendas como posibles moduladores de la enfermedad y en muchos casos quizá alcancen a revertir las lesiones de los vasos pulmonares.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-9.
2. 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;327:76-81.
3. Chapelier A, Vouhé P, Macchiarini P, Lenot B, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, et al. Comparative outcome of heart-lung and lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:299-307.
4. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature.* 1976;263:663-5.
5. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon MD, 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;112:485-91.
6. 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;334:296-302.
7. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002;106:1477-82.
8. Galie N, Manes A, Branzi A. Medical therapy of pulmonary hypertension, the prostacyclins. *Clin Chest Med.* 2001;22:529-37.
9. Olchewsky H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 1996;124:820-4.
10. Olchewsky H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Höper MM, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:435-43.
11. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerting S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedemeyer J, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med.* 2000;342:1866-70.
12. Olchewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322-9.
13. 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800-4.
14. Lang I, Gómez-Sánchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;129:1636-43.
15. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson VF, Rich S, Rubin LJ, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2119-25.
16. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1998;332:411-5.
17. Stewart D, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med.* 1991;114:464-9.
18. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;358:1119-23.
19. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903.
20. McLaughlin V, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005;25:244-9.
21. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:529-35.
22. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353:2148-57.

23. Caraballo JC, Martínez CD, Sánchez de León R. Disfunción endotelial en la hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41:389-92.
24. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, MCCrory DC, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:Suppl 1:35-62.
25. 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: Suppl 12:81-8.
26. Galie N, Torbicki A, Barst RJ, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:2243-78.
27. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002;106:319-24.
28. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, García G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:780-8.
29. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeier J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2004;24: 1007-10.
30. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60: 107-12.
31. Seyfarth HJ, Pankau H, Hammerschmidt S, Schauer J, Wirtz H, Winkler J. Bosentan improves exercise tolerance and Tei index in patients with pulmonary hypertension and prostanoid therapy. *Chest*. 2005;128:709-13.
32. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Bonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004; 24:353-9.
33. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeier J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005;26:858-63.
34. Pengo V, Lensing A, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;50: 2257-64.
35. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001;345:1465-72.
36. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers HJ, Welte T, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2005;128:2363-7.
37. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J*. 2006;28:138-43.
38. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, et al. Bosentan for porto-pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25:502-8.
39. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducloux A, et al. Natural history of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Dis*. 2001;164:219-24.
40. Balasubramaniam V, Ivy DD, Grover TR, Kinsella JP, Abman SH. Role of platelet derived growth factor in vascular remodeling during pulmonary hypertension in the ovine fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol. Physiol*. 2003;284:L826-L833.
41. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest*. 2005;115:2811-21.
42. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353: 1412-3.
43. Merklinger SL, Jones PL, Martínez EC, Rabinovitch M. Epidermal growth factor receptor blockade mediates smooth muscle cell apoptosis and improves survival in rats with pulmonary hypertension. *Circulation*. 2005;112:423-31.
44. Fijalkowska A, Kurcyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129:1313-21.