



Revisión

## Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Antonio Roman<sup>a,b,\*</sup>, Manuel López-Meseguer<sup>a,b</sup> y Enric Domingo<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>d</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 12 de febrero de 2014

Aceptado el 27 de marzo de 2014

On-line el xxx

*Palabras clave:*

Hipertensión arterial pulmonar

Trasplante pulmonar

Hipertensión pulmonar

### RESUMEN

El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar ha presentado importantes avances en los últimos 20 años. En la actualidad, existen 3 grupos de fármacos que han demostrado su utilidad en el tratamiento de esta enfermedad: los bloqueantes de los receptores de endotelina, los inhibidores de la fosfodiesterasa y la prostaciclina y sus análogos. Se recomienda iniciar el tratamiento de los pacientes con uno de estos fármacos, la elección del cual dependerá de la gravedad inicial del paciente y de las preferencias del médico que trata. Cuando el paciente no presenta una respuesta satisfactoria, se suelen añadir nuevos fármacos que actúan por vías distintas a la del fármaco inicial. En este momento el médico que trata al paciente debe plantearse la necesidad del trasplante pulmonar como alternativa. Ante esta enfermedad rara se recomienda agrupar la máxima experiencia en lo que se conoce como centros expertos. El tratamiento ha mejorado la supervivencia de estos pacientes, pero aún queda un largo camino por recorrer hasta la curación de esta terrible enfermedad.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Treatment of pulmonary arterial hypertension

#### ABSTRACT

Treatment of pulmonary arterial hypertension has achieved significant progress over the past 20 years. Currently, 3 groups of drugs have proven useful for the treatment of this disease: endothelin receptor antagonist, phosphodiesterase inhibitors and prostacyclin and its analogues. It is recommended to initiate treatment with one of these drugs, the choice depending on the initial severity of patient disease and the preferences of the treating physician. When the patient does not have a satisfactory response, new drugs acting at a different pathway are most commonly added. At this time, considering referral for lung transplantation could be an alternative. Most experts recommend grouping maximum experience in what is known as expert centers. Treatment has led to better survival in these patients, but there is still a long way to cure this life-threatening disease.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Keywords:*

Pulmonary arterial hypertension

Lung transplantation

Pulmonary hypertension

### Introducción

Una de las áreas de mayores avances dentro de la medicina cardiorrespiratoria en los últimos 30 años ha sido la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Las cifras normales de presión en la arteria pulmonar (PAP) tienen una media de 14 mmHg, y el 99% de la población sana está por debajo de 21 mmHg<sup>1</sup>. Se define

hipertensión pulmonar (HP) como la presencia de una PAP media igual o mayor a 25 mmHg medida durante un cateterismo derecho, en decúbito supino y en reposo<sup>2</sup>. En 1998 se elaboró la clasificación de la HP que, con escasas modificaciones, continúa vigente<sup>3</sup>. La clasificación divide la HP en 5 grupos: HAP o grupo 1, HP asociada a enfermedades del corazón izquierdo o grupo 2, HP asociada a enfermedades respiratorias crónicas o grupo 3, HP por embolismo pulmonar crónico o grupo 4, y un grupo 5 o miscelánea. El agrupamiento de las enfermedades de acuerdo con su fisiopatología ha facilitado el desarrollo de algoritmos que han

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aroman@vhebron.net (A. Roman).

sido muy útiles para facilitar el diagnóstico y tratamiento adecuado a cada situación y que ha incluido, además, la selección adecuada de pacientes para ensayos clínicos. Esto ha sido especialmente relevante para agrupar a los pacientes con HAP, en donde se han producido los mayores avances terapéuticos. El objetivo del presente artículo es revisar el tratamiento actual de la HAP.

### Tratamiento actual de la hipertensión arterial pulmonar

El tratamiento de la HAP incluye 3 grandes apartados: 1) medidas generales, que incluyen la rehabilitación y el ejercicio, el apoyo psicosocial, consejos sobre embarazo y vacunas, además de recomendaciones sobre tratamientos considerados de soporte, como los anticoagulantes, los diuréticos, la digital y la oxigenoterapia; 2) tratamiento farmacológico específico de la HAP, con 3 grupos de fármacos disponibles; y, por último, 3) recomendaciones para cuando el tratamiento inicial falla y se deben considerar combinaciones de fármacos y/o tratamiento quirúrgico mediante septotomía auricular y/o trasplante pulmonar. Todas las recomendaciones sobre tratamiento fueron puestas al día en el 5.º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar y se han publicado recientemente<sup>4</sup>.

#### Medidas generales

El estilo de vida de los pacientes con HAP está seriamente afectado por la enfermedad y estas personas deben tomar decisiones muy relevantes sobre sus planes vitales. Por ejemplo, el embarazo es una situación totalmente desaconsejable en estas pacientes por ir asociado a una considerable mortalidad materna, salvo, quizás, la excepción de algunas pacientes respondedoras a los antagonistas de los canales del calcio<sup>5</sup>. También la cirugía con anestesia general representa un riesgo inaceptable en la mayor parte de estos pacientes, así como otras actividades que se resumen en la [tabla 1](#).

Algunos tratamientos, considerados de soporte, incluyen los diuréticos, cuando son necesarios, y la digital. También los anticoagulantes han demostrado alargar la vida a estos pacientes y deben ser administrados si no existe contraindicación<sup>6</sup>. Por último, la oxigenoterapia está indicada en el caso de que el paciente presente hipoxemia corregible mediante la administración de oxígeno.

El papel de los programas de rehabilitación cardiopulmonar ha sido controvertido, especialmente porque algunos pacientes pueden presentar síncope con el ejercicio<sup>7</sup>. Por ello, en 2009 se recomendaba evitar el ejercicio físico excesivo, pero se recomendaba rehabilitación supervisada en el caso de descondicionamiento físico. En este sentido, un ensayo clínico sorprendió al demostrar que los pacientes con HAP mejoraban su capacidad de ejercicio con un programa de rehabilitación de

forma comparable a la mejora observada en los ensayos clínicos con fármacos<sup>8</sup>. Dos ensayos clínicos más recientes han mostrado que los pacientes con HAP consiguen, mediante programas de rehabilitación, unos niveles de actividad física mayores, disminuyen su percepción de fatiga, y mejoran la distancia caminada en la prueba de caminar 6 min, la función cardiorrespiratoria y la calidad de vida<sup>9,10</sup>. Por ello, la recomendación actual es la implementación de programas de rehabilitación supervisada en estos pacientes. Las limitaciones de esta recomendación incluyen la falta de información sobre cuál es el método idóneo, la intensidad adecuada y la duración del entrenamiento. Por ello, se recomienda realizar este tipo de tratamiento solo en centros especializados y con experiencia en la enfermedad.

#### Prostaciclina y análogos

La prostaglandina I<sub>2</sub> o prostaciclina produce una intensa vasodilatación pulmonar a través de la estimulación de la producción de AMPc en el endotelio vascular. Además, inhibe la proliferación de las células musculares lisas y la agregación plaquetar<sup>11</sup>. En la HAP existen unos valores anormalmente bajos de prostaciclina que son claves para producir la disfunción endotelial que existe en esta enfermedad. Por esta razón, el tratamiento sustitutivo con epoprostenol fue el primero en introducirse en la clínica en la década de 1980<sup>12,13</sup>, y también fue el primer tratamiento en demostrar su eficacia en ensayos clínicos<sup>14-16</sup>. Epoprostenol demostró, en los ensayos clínicos, una mejora de los síntomas, de la capacidad de ejercicio y de los parámetros hemodinámicos, y además, evidenció una reducción de la mortalidad de estos pacientes. En la actualidad todavía se sigue considerando el epoprostenol como el fármaco más efectivo en el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, su administración es compleja, tiene una vida media corta, es termolábil y requiere que su administración sea intravenosa continua con un catéter central y una bomba de perfusión continua, con los riesgos que suponen los potenciales fallos de la bomba o las infecciones del catéter. Recientemente, una forma de epoprostenol termoestable que no necesita enfriar constantemente el fármaco ha sido introducida en el mercado<sup>17</sup>. Para salvar estos inconvenientes, se han realizado ingentes esfuerzos de investigación para encontrar análogos de prostaciclina de más fácil administración. Los resultados hasta hoy incluyen el treprostinil subcutáneo, inhalado e intravenoso, además del iloprost inhalado, que han demostrado efectividad en ensayos clínicos. Por otra parte, beraprost oral y treprostinil oral no han conseguido demostrar efectividad clínica. En el caso del iloprost inhalado se utilizan entre 6 y 9 inhalaciones durante el día, con una dosis media diaria de 30 µg<sup>18-20</sup>. El fármaco ha demostrado una mejora de la capacidad de ejercicio, de los síntomas y de la resistencia vascular pulmonar, con escasos efectos secundarios, fundamentalmente enrojecimiento facial y tos. Existe

**Tabla 1**  
Actividades potencialmente peligrosas en pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Actividad	Riesgo	Recomendación
Exposición a gran altura	Hipoxia, empeoramiento de la hipertensión pulmonar, fallo cardíaco derecho	Evitar alturas > 1.800 m. Utilizar oxígeno para mantener SaO <sub>2</sub> > 92%
Viajes en avión	Hipoxia, empeoramiento de la hipertensión pulmonar	Utilizar oxígeno para mantener SaO <sub>2</sub> > 92%
Ejercicio físico vigoroso	Síncope	Evitarlo
Agacharse y levantarse rápidamente	Síncope	Evitarlo
Utilizar vasoconstrictores nasales	Vasoconstricción pulmonar y empeoramiento de la hipertensión pulmonar	Evitarlo
Utilizar anorexígenos	Empeoramiento de la hipertensión pulmonar	Dieta y ejercicio. Control médico del sobrepeso
Consumo elevado de sal	Edemas, fallo ventricular derecho	Consumo moderado o bajo de sal
Tabaquismo	Posible empeoramiento de la hipertensión pulmonar. Otros efectos producidos por el tabaco	Evitar tabaquismo. Dejar de fumar preferentemente sin utilizar tratamiento con nicotina

SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno.

experiencia en el tratamiento con iloprost intravenoso continuo, aunque limitada a escasos centros<sup>21</sup>. Treprostinil es un análogo de epoprostenol que presenta estabilidad a temperatura ambiente y permite su administración por vía intravenosa, subcutánea, oral e inhalada. Treprostinil subcutáneo fue el primero en ser desarrollado y demostró, en algunos ensayos clínicos, mejorar la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y los síntomas<sup>22</sup>. Su administración subcutánea tiene el inconveniente de producir dolor en el lugar de punción, hecho que obligó a su retirada en el 8% de los pacientes que participaron en un ensayo clínico<sup>22</sup>. La vía intravenosa para este fármaco fue estudiada en un ensayo clínico que fue finalizado prematuramente por una elevada tasa de infecciones<sup>23</sup>. La vía inhalada, por otra parte, demostró una mejora de la capacidad de ejercicio, del *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP, «propéptido natriurético cerebral N-terminal») y de la calidad de vida<sup>24</sup>. El fármaco por vía oral ha sido evaluado con resultados contradictorios y no está aprobado por esta vía por ninguna agencia reguladora. El beraprost oral, un análogo de la prostaciclina por vía oral, fue estudiado en sendos ensayos clínicos en Europa y EE. UU., mostrando una mejora de la capacidad de ejercicio, que desaparecía al cabo de unos meses<sup>25,26</sup>. Por ello, este fármaco no está aprobado en los países de nuestro entorno. Tanto la prostaciclina como sus análogos se asocian a efectos secundarios que incluyen cefalea, dolores articulares, enrojecimiento cutáneo, náuseas y diarreas, entre otros.

Por último, selexipag, un agonista no prostanoide de los receptores de prostaciclina con una vida media de 7,9 h, que permite una posología oral dividida en 2 dosis al día, ha mostrado buenos resultados en un ensayo en fase II<sup>27</sup>, y, actualmente, está completando su fase III.

#### *Bloqueante de receptores de endotelina*

La endotelina (ET-1) tiene un papel central en la fisiopatología de la HAP. Se han desarrollado 3 fármacos que son capaces de bloquear los receptores de la ET-1: bosentán, ambrisentán y macitentan. Todos ellos han demostrado que son capaces de mejorar la hemodinámica pulmonar, la capacidad de ejercicio y la clase funcional, así como alargar el tiempo hasta el empeoramiento clínico<sup>28-30</sup>. Bosentán es el primer antagonista de los receptores A y B de la ET-1 que estuvo disponible en el mercado, y el primer fármaco por vía oral para tratar a estos pacientes. Se ha evaluado de una forma extensa en 5 ensayos clínicos<sup>28,30-33</sup>, demostrando una mejoría de la capacidad de ejercicio, de la clase funcional, de los parámetros hemodinámicos y de las variables ecocardiográficas, y un retraso en el tiempo hasta el empeoramiento clínico. Con el uso de este fármaco se observan incrementos séricos de enzimas hepáticas en cerca del 10% de los pacientes, que se corrigen disminuyendo la dosis o retirando el fármaco. Este hecho obliga a un control periódico obligatorio de las enzimas hepáticas en estos pacientes.

Ambrisentán es un antagonista selectivo de los receptores A de la ET-1 de aparición más reciente, y que ha sido también evaluado frente a placebo en varios ensayos clínicos<sup>29,34</sup>. Este fármaco ha demostrado mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos, y retardar el tiempo hasta el empeoramiento clínico de los pacientes con HAP idiopática o asociada a enfermedades del tejido conectivo o a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Como efectos secundarios más destacables, el fármaco provoca una elevación sérica de transaminasas menos frecuentemente que bosentán, que se cifra entre el 0,8 y el 3% de los pacientes tratados, y edemas periféricos. Macitentan es el último fármaco disponible que ha sido desarrollado para conseguir una mayor penetración tisular y un mayor tiempo de unión a sus receptores respecto a bosentán y ambrisentán. Este fármaco ha completado un desarrollo en fase III

innovador a través de un ensayo clínico guiado por sucesos<sup>35</sup>. Macitentan demostró una reducción significativa de los episodios de morbimortalidad respecto a placebo. No se detectó toxicidad hepática relevante, pero se observó anemia en el 4,3% de los pacientes que tomaban 10 mg/día del fármaco.

#### *Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y estimulantes de la guanilato ciclasa soluble*

En un individuo sano, el óxido nítrico (ON) se une a la guanilato ciclasa soluble (GCs) para formar GMPc. Esto regula la concentración intracelular de calcio, que produce vasodilatación y disminución de proliferación de las células musculares lisas. El GMPc es metabolizado por la fosfodiesterasa-5. Sildenafil es un fármaco oral que tiene un potente efecto inhibidor sobre la fosfodiesterasa-5; se ha estudiado en 5 ensayos clínicos y ha demostrado una mejora de la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y la hemodinámica pulmonar<sup>36-40</sup>. El fármaco suele ser muy bien tolerado, y los efectos secundarios principales son cefalea, enrojecimiento facial y epistaxis. La dosis oral aprobada es de 20 mg/8 h. Tadalafil es otro inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5 que, con 40 mg por vía oral en una sola dosis, demostró una mejora de la capacidad de ejercicio, de los síntomas y de los parámetros hemodinámicos, y un retraso en el tiempo hasta el empeoramiento clínico en los pacientes con HAP<sup>41</sup>. Vardenafil también mostró eficacia recientemente en un ensayo clínico realizado en China<sup>42</sup>. Estos fármacos son bien tolerados y ampliamente utilizados en esta enfermedad. La cefalea y el enrojecimiento son los efectos secundarios más relevantes.

Riociguat es un fármaco que actúa estimulando directamente la GCs independientemente de la presencia de ON, incrementa la sensibilidad de la enzima al ON endógeno y puede actuar como ON endógeno en ausencia de este<sup>43</sup>. Riociguat se ha estudiado como tratamiento de la HAP, y recientemente ha completado su fase III. El fármaco ha demostrado que mejora la capacidad de ejercicio, la clase funcional, los parámetros hemodinámicos y las cifras de NT-proBNP, y retrasa el tiempo hasta el empeoramiento clínico<sup>44</sup>. El efecto secundario más relevante ha sido la aparición de síncope en el 4% de los pacientes, y está contraindicado su uso concomitante con los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 por riesgo de efectos secundarios graves.

#### *Trasplante pulmonar y septotomía auricular*

El trasplante pulmonar fue históricamente el primer tratamiento que pudieron recibir estos pacientes en la década de 1980<sup>45</sup>, y aquellos con enfermedad vascular pulmonar llegaron a representar entre el 6 y el 10% de la actividad de algunos programas de trasplante a inicios de la década de 1990. Con la irrupción de todos los tratamientos médicos descritos para la HAP y las expectativas que esto despertó se han producido algunos hechos muy relevantes. En primer lugar, una disminución del número de pacientes que son remitidos a los programas de trasplante pulmonar, que se sitúa actualmente en alrededor del 3% de la actividad, y un retraso en su remisión. En segundo lugar, una mayor gravedad de muchos de los pacientes que llegan a los programas de trasplante pulmonar. A pesar de todo, debemos continuar considerando que el trasplante continúa estando totalmente vigente, ya que la HAP progresa en muchos casos a pesar del mejor tratamiento médico posible, y los resultados del trasplante pulmonar continúan mejorando progresivamente. La media de supervivencia a los 5 años tras el trasplante pulmonar por HAP se estima entre el 45 y el 50% de los pacientes, según datos del Registro Internacional<sup>46</sup>. El reciente consenso internacional recomienda considerar el trasplante pulmonar después de una respuesta no adecuada al primer tratamiento que recibe el

paciente, y remitir a aquel que cumpla criterios de trasplante a un centro trasplantador, como muy tarde cuando esté en el tratamiento médico considerado el máximo posible<sup>4</sup>. Hace años que está claramente establecido que la mejor opción para estos pacientes en esa situación es que puedan optar a un trasplante pulmonar electivo<sup>47</sup>.

La descompresión de las cavidades derechas mediante la creación de una comunicación interauricular que permita un *shunt* derecha-izquierda en estos pacientes es considerada un procedimiento paliativo, que se debe practicar exclusivamente en centros con experiencia y en pacientes estables.

#### Preguntas no resueltas

Con qué fármaco empezar en cada paciente no es un tema resuelto. La manera actual de tratar a los pacientes con HAP es iniciando un fármaco de los que se han descrito previamente, generalmente guiados por la gravedad del paciente y la experiencia del clínico, teniendo en cuenta también las preferencias de aquel. Todo ello dentro del esquema general de recomendaciones sobre el tratamiento que se ha actualizado recientemente<sup>4</sup>. En general, se suele optar por un tratamiento oral si el paciente no está muy grave, y por uno con prostaglandinas, preferentemente por vía intravenosa, en el caso de que el paciente esté en una situación de gravedad marcada. Ciertamente, no hay conocimientos suficientes para poder establecer cuál es el tratamiento de primera opción en cada paciente, y lo habitual es que el clínico disponga de varios fármacos que compiten entre sí. Tampoco son esperables en el futuro estudios de comparación entre distintos tratamientos que puedan aclarar este tema.

¿Por qué no utilizar un tratamiento con más de un fármaco de inicio? El llamado tratamiento combinado utilizado secuencialmente parece ser superior al tratamiento con un solo fármaco en la mejora de la capacidad de ejercicio y en la reducción del riesgo de empeoramiento, tal como evidencian 2 metaanálisis<sup>48,49</sup>; por ello, a muchos pacientes se les van añadiendo fármacos a lo largo de su seguimiento. Sin embargo, utilizar más de un fármaco al inicio del tratamiento continúa siendo un tema controvertido. En el futuro próximo esperamos disponer de datos que lo aclaren, especialmente cuando finalice el estudio AMBITION, en el que se estudia específicamente si la combinación de ambrisentan con tadalafilo de inicio es mejor que iniciar cualquiera de los 2 fármacos de forma individual. En definitiva, el paradigma actualmente en uso nos indica que los pacientes inician tratamiento con un fármaco con la intención de que tengan una respuesta satisfactoria, lo cual significa que presenten un buen incremento de la capacidad de caminar, una mejoría de la clase funcional y de los parámetros hemodinámicos, y normalización tanto de los parámetros ecocardiográficos de función ventricular derecha como de biomarcadores. Si este objetivo no se cumple, se puede plantear añadir un nuevo fármaco o bien sustituir el que se está tomando. En la práctica, la mayor parte de los clínicos están de acuerdo en añadir un nuevo fármaco, e incluso un tercero si la respuesta no es adecuada. Realmente, la ausencia de respuesta al primer tratamiento se debe considerar un signo de mal pronóstico, que debe poner en guardia para realizar una escalada más agresiva del tratamiento y plantear, de forma precoz, el trasplante pulmonar como alternativa.

#### Resultados del tratamiento

La historia natural de la HAP sin tratamiento se estableció en la década de 1980 en EE. UU., observándose una supervivencia del 50% a los 2,8 años<sup>50</sup>, hecho que hace comparable la gravedad de la HAP a la de muchos cánceres. A pesar de los progresos terapéuticos, la mayor parte de los pacientes con HAP empeoran con el tiempo, y

la supervivencia está lejos de ser óptima. En este sentido, la supervivencia de la HAP observada en la época actual en el registro americano al año y los 5 años fue del 85 y 57%, respectivamente<sup>51</sup>. En el registro francés se observó una supervivencia a los 3 años del 58% en los pacientes con HAP idiopática, de origen genético o desencadenada por fármacos<sup>52</sup>, y en el registro español la supervivencia observada fue del 65% a los 5 años<sup>53</sup>. En definitiva, todos los datos apuntan a que, a pesar de los avances en el tratamiento, la HAP continúa siendo una enfermedad grave y progresiva.

Para valorar la respuesta al tratamiento se recomienda evaluar al paciente antes del inicio de este, a los 3-4 meses de iniciado, y cada vez que se efectúe un cambio de tratamiento por empeoramiento clínico. Las variables a monitorizar se pueden agrupar en 3 apartados: 1) variables clínicas que incluyen los síntomas y la clase funcional que clasifica la disnea; 2) capacidad de ejercicio medida con la prueba de caminar 6 min, o la de ejercicio cardiopulmonar, y 3) función ventricular derecha medida por biomarcadores, ecocardiograma y cateterismo cardíaco derecho<sup>54</sup>. En los pacientes en los que se observe una respuesta clínica inadecuada durante el seguimiento se recomienda incrementar el tratamiento añadiendo de forma secuencial nuevos fármacos de otros grupos terapéuticos.

#### Conclusiones

En conclusión, el tratamiento moderno de la HAP, que incluye actualmente una decena de fármacos que actúan por 3 vías diferentes, ha conseguido mejorar su pronóstico, consiguiendo que deje de ser una enfermedad mortal y se convierta en una «enfermedad crónica manejable». Parece razonable que, en una enfermedad poco frecuente, las decisiones sean tomadas por pocos profesionales, y así lo recomiendan los consensos internacionales, en el convencimiento de que una aproximación individualizada al tratamiento de cada paciente hecha por expertos probablemente mejorará los resultados. Desafortunadamente, un número importante de pacientes presentará una respuesta parcial al tratamiento o un empeoramiento progresivo. En estos pacientes es importante plantear alternativas al tratamiento médico, fundamentalmente el trasplante pulmonar electivo, que es la mejor alternativa. El futuro pasa por continuar con el desarrollo de nuevos conocimientos y nuevos fármacos, y también por conseguir una mejor definición del uso que tenemos de los actualmente disponibles. Todo ello, sin duda, nos acercará cada vez más a la curación de esta terrible enfermedad.

#### Conflicto de intereses

Los autores, como miembros de un solo centro, han participado en ensayos clínicos con Actelion, Bayer, GSK, Pfizer y Novartis. Además hemos participado en actividades científicas organizadas por estas compañías.

#### Bibliografía

1. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34:888-94.
2. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S55-66.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
4. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D60-72.
5. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2012;40:881-5.

6. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: Natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70:580-7.
7. Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40:84-92.
8. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoepfer MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;114:1482-9.
9. Weinstein AA, Chin LM, Keyser RE, Kennedy M, Nathan SD, Woolstenhulme JG, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2013;107:778-84.
10. Chan L, Chin LM, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2013;143:333-43.
11. 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 S):135-245.
12. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med*. 1994;121:409-15.
13. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart*. 1998;80:151-5.
14. 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;132:425-34.
15. 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. *N Engl J Med*. 1996;334:296-301.
16. 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;112:485-91.
17. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J*. 2014;167:210-7.
18. Olschewski 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.
19. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1257-63.
20. Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006;28:691-4.
21. Hoepfer MM, Gall H, Seyfarth HJ, Halank M, Ghofrani HA, Winkler J, et al. Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34:132-7.
22. 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;165:800-4.
23. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Banger S, Shapiro L, et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: A placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:137-49.
24. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: A randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1915-22.
25. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1496-502.
26. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Ruin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2119-25.
27. Simonneau G, Torbicki A, Hoepfer MM, Delcroix M, Karlocai K, Galie N, et al. Sildenafil: An oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40:874-80.
28. 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.
29. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117:3010-9.
30. Galie N, Rubin L, Hoepfer M, Jansa P, Hiti AI, Meyer HG, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2093-100.
31. Channick R, Badesch DB, Tapson VF, Simonneau G, Robbins I, Frost A, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A placebo-controlled study. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:262-3.
32. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24:353-9.
33. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54.
34. 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.
35. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-18.
36. 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;43:1149-53.
37. 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.
38. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Sondergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: A randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Respir J*. 2010;31:1124-31.
39. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*. 2006;151:851-5.
40. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149:521-30.
41. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-903.
42. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1723-9.
43. Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C, Bischoff E, Feurer A, Gerish M, et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): A potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *ChemMedChem*. 2009;4:853-65.
44. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:330-40.
45. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation: Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med*. 1982;306:557-64.
46. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:1073-86.
47. Roman A. Lung transplantation in primary pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol*. 1996;32:213-5.
48. Zhu B, Wang L, Sun L, Cao R. Combination therapy improves exercise capacity and reduces risk of clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;60:342-6.
49. Fox BD, Shimony A, Langleben D. Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2011;108:1177-82.
50. 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.
51. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142:448-56.
52. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexia-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156-63.
53. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40:596-603.
54. Vachiery JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2012;21:313-20.