

# GENERALIDADES TERAPÉUTICAS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP)

*Julio Flores Segovia, Olga Navarrete Isidoro, Silvia Sánchez González*

## RESUMEN

El tratamiento de soporte o conservador de la HAP incluye la oxigenoterapia, diuréticos, digoxina, anticoagulación, calcioantagonistas (CA) y rehabilitación. Las indicaciones de oxigenoterapia en pacientes con HAP son las mismas que las aplicadas a pacientes con EPOC, y se extrapolan a partir de los estudios realizados en pacientes con EPOC hace ya casi treinta años. La utilización de diuréticos, como furosemida y espironolactona, tienen como meta el tratamiento sintomático del fracaso ventricular derecho, fundamentalmente los edemas periféricos. La digoxina en pacientes con HAP tiene indicación en caso de insuficiencia cardiaca derecha y/o taquiarritmia auricular. La utilización de anticoagulación se apoya en que la HAP se considera un estado protrombótico. Los anticoagulantes orales (acencumarol y warfarina) son los más utilizados, considerándose indicados en pacientes con HAP y presión en arteria pulmonar (PAP) > 60 mmHg. En cuanto a los CA (nifedipino, diltiazem y amlodipino) están indicados ante un test de vasoreactividad positivo favorable (caída de la PAP media > 10 mmHg y valor de la PAP media < 40 mmHg con aumento o no disminución del gasto cardiaco). De cualquier manera, un test de vasoreactividad positivo ocurre en una baja proporción en pacientes con HAP, que se sitúa en torno al 10%.

Respecto a la rehabilitación pulmonar, incluyendo entrenamiento físico y respiratorio, comienza a considerarse su beneficio en términos de calidad de vida y capacidad de

ejercicio en pacientes con HAP, incluso en formas severas.

## INTRODUCCIÓN

El último Simposio Internacional de Dana Point clasifica la hipertensión pulmonar (HP) en cinco grupos, basados en su etiología<sup>(1)</sup>. En el grupo I incluye a pacientes que tienen hipertensión arterial pulmonar idiopática y otras. A este grupo I le denominaremos HAP, y es al que se hará especialmente referencia en el presente capítulo.

El manejo terapéutico de la HAP es difícil. Se puede decir que hay dos grupos de terapias:

1. **Tratamiento general, de soporte o convencional**, común a todos los grupos de HP que incluye: oxigenoterapia, diuréticos, digitálicos, calcioantagonistas (CA) y anticoagulantes. Todas estas terapias pretenden tratar la HAP y el fracaso ventricular del lado derecho cuando existe.
2. **Tratamiento avanzado o específico**, de aparición en las últimas 2 décadas, donde se incluyen prostanoides, antagonistas de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Todos estos agentes tienen efecto vasodilatador pulmonar y propiedades antiproliferantes.

En el presente capítulo se comentarán exclusivamente aspectos relacionados con el tratamiento general o de soporte de la HAP, y no analizará el tratamiento avanzado de la HAP, que se discutirá específicamente en otros capítulos de esta monografía.

## OXIGENOTERAPIA

El uso de la oxigenoterapia en pacientes con HP se extrapola de los datos existentes para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Existen dos estudios prospectivos<sup>(2,3)</sup>, clásicos, que han demostrado una marcada mejoría en la supervivencia a largo plazo, con el tratamiento del oxígeno suplementario en pacientes con EPOC. En uno de los estudios mencionados (*Medical Research Council Party*, 1981), se estudiaron 87 pacientes con EPOC e historia de fallo del ventrículo derecho, con  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg. Los pacientes fueron randomizados a recibir oxígeno suplementario durante 15 horas/día o no; en el grupo tratado con oxígeno, la mortalidad a 5 años fue del 46 %, frente al 67 % en el grupo que no recibió dicho tratamiento. Este estudio también mostró un aumento en los valores de resistencia vascular pulmonar (RVP) en el grupo que no recibió oxígeno suplementario, mientras que la resistencia vascular no aumentó en el grupo tratado; no obstante, en el estudio no se pudo evaluar correctamente este parámetro. El otro estudio mencionado (*Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group*, 1980), incluyó a 203 pacientes con EPOC e hipoxemia crónica; los resultados concluyeron que, en el grupo de pacientes que seguía terapia con oxígeno de forma continua (al menos 19 horas/día), la mortalidad era inferior respecto a los pacientes que seguían tratamiento sólo durante 12 horas/día, un 22 % frente a un 42 %, respectivamente. La mejora de la supervivencia resultó ser más significativa en los pacientes con HAP menos severa (PAP media  $< 27$  mmHg). La terapia con oxígeno de forma continua, por tanto, mejoró la supervivencia a largo plazo en los pacientes con EPOC con  $\text{PaO}_2 < 55$  mmHg en reposo, incluso aunque no existiera una mejora significativa en los parámetros hemodinámicos pulmonares. En cuanto a los efectos en la RVP, hubo un beneficio más significativo en cuanto a la mortalidad en el grupo de pacientes que tenían una RVP basal inferior, con la terapia continua frente al gru-

po de pacientes con una RVP basal más alta. Al realizar un cateterismo cardiaco del lado derecho después de 6 meses de tratamiento con oxígeno de forma continua, no hubo beneficio en mortalidad en el grupo que presentó más descenso de la RVP, por lo que este dato sugiere que el beneficio observado en cuanto a mortalidad en los pacientes con EPOC e hipoxemia, en tratamiento con oxigenoterapia de forma continua, no es derivado de una clara disminución en la RVP. Por tanto, según los datos de los estudios anteriores, existe consenso generalizado en que todos los pacientes con EPOC, con hipoxemia significativa en reposo o con el ejercicio, o signos de hipoxemia crónica, deberían recibir oxígeno suplementario<sup>(4)</sup>. No obstante, si esto es claramente aplicable a los pacientes con HAP, no está del todo claro, si bien su indicación actual presenta un nivel de recomendación I-C.

La hipoxemia en los pacientes con HAP se presenta tanto en reposo como con el ejercicio o durante el sueño, y está causada posiblemente por la baja saturación de la sangre venosa, el bajo gasto cardiaco y, en menor medida, los trastornos de la relación ventilación-perfusión o alteración de la difusión. En la mayoría de los pacientes, a excepción de aquellos con enfermedad más avanzada, la hipoxemia en reposo y durante el sueño puede ser corregida con flujos de oxígeno entre 2-6 litros/minuto, administrado por cánula nasal, siendo necesario aumentar este flujo durante la actividad y el ejercicio. Las principales sociedades americanas y europeas recomiendan que todos los pacientes con HAP y con  $\text{PaO}_2 < 55$  mmHg o saturación de oxihemoglobina  $< 88$  %, en reposo, durante el sueño o en actividad, deben recibir terapia con oxígeno para mantener una saturación de oxihemoglobina mediante pulsioximetría  $> 90$  % durante todo el tiempo. En los pacientes con signos clínicos de fallo de ventrículo derecho o datos sugestivos del mismo en el electrocardiograma o ecocardiografía Doppler, o en aquellos con hematocrito  $> 55$  %, la oxigenoterapia debe ser iniciada cuando la  $\text{PaO}_2 < 60$

mmHg. Los pacientes con disminución severa de la capacidad de difusión (< 60 % del valor predicho) en reposo deben ser evaluados para valorar desaturación de la oxihemoglobina con la actividad o durante el sueño<sup>(5)</sup>.

Otras entidades patológicas cardíacas presentan hipoxemia resistente a la administración de oxígeno, por presentar un cortocircuito (*shunt*) derecha-izquierda. El uso de la oxigenoterapia en las cardiopatías congénitas y en el síndrome de Eisenmenger es objeto de controversia. Un estudio realizado con 15 pacientes en edad pediátrica con HAP asociada a cardiopatía congénita, con hipoxemia, objetivó beneficio en la mortalidad con la terapia con oxígeno durante 12 horas/día durante 5 años<sup>(6)</sup>. Otro estudio bien diseñado, prospectivo, randomizado y controlado, con 23 pacientes adultos con síndrome de Eisenmenger e hipoxemia, objetivó que el uso de la oxigenoterapia nocturna no tenía efecto alguno ni en la supervivencia, ni en la calidad de vida ni en la mejora de los valores del hematocrito ni en el test de la marcha de 6 minutos en estos pacientes<sup>(7)</sup>. No obstante, existen otros estudios con datos favorables respecto al uso de terapia con oxígeno en estos pacientes, algunos objetivan que puede reducir la necesidad de flebotomía y puede reducir las complicaciones neurológicas<sup>(8)</sup>, otros han demostrado una disminución en la tasa de progresión de policitemia así como mejora de los síntomas<sup>(9)</sup>.

Pese a que la oxigenoterapia en cierta manera supone cierta limitación en la movilidad y estilo de vida del paciente, para su correcto cumplimiento en general se acepta su indicación en pacientes con hipoxemia en reposo o desaturación con el ejercicio habitual.

## DIURÉTICOS

Los diuréticos no tienen efecto vasodilatador pulmonar y no modifican directamente la PAP ni la RVP<sup>(8)</sup>. Sin embargo, resultan útiles para disminuir el edema periférico, la congestión venosa sistémica y la congestión hepática. Su uso en pacientes con HAP y edemas periféricos secundarios a la disfunción del ventrículo dere-

cho está amplia y universalmente aceptado (Nivel de recomendación I-C)<sup>(10,29)</sup>. No obstante, se desconoce si su uso se asocia a una alteración de la morbimortalidad en estos pacientes. Así, los diuréticos están indicados en pacientes con evidencia de insuficiencia cardíaca derecha dado que el mantenimiento de un volumen intravascular “casi” normal con ayuda de diuréticos junto a una restricción dietética cuidadosa en la ingesta de líquidos y de sal es considerado un punto muy importante en el manejo a largo plazo de los pacientes con HAP. No obstante, hay que tener en cuenta que una diuresis rápida y excesiva puede dar lugar a hipotensión sistémica, insuficiencia renal y síncope, motivo por el que los niveles de electrolitos y la determinación de la función renal se deben monitorizar estrechamente en todos aquellos pacientes en tratamiento diurético.

Los diuréticos de asa, como la furosemida, se utilizan en aquellos pacientes en los que predominan signos y síntomas de congestión, aunque evitando una brusca disminución de la precarga, con la subsiguiente caída del volumen minuto cardíaco y deterioro de la función renal<sup>(11)</sup>. No se han evaluado los efectos a largo plazo que la mayoría de los diuréticos ejercen sobre la morbimortalidad en la insuficiencia cardíaca izquierda o derecha. La espironolactona, un antagonista aldosterónico utilizado como diurético ahorrador de potasio, disminuyó la mortalidad, en un ensayo a largo plazo, prospectivo, randomizado y controlado con placebo en pacientes con una hospitalización reciente por insuficiencia cardíaca izquierda con clase funcional III o IV de la NYHA<sup>(12)</sup>. Ningún estudio ha evaluado su papel en pacientes con HAP y disfunción ventricular derecha, sin embargo, la espironolactona es ampliamente utilizada en pacientes que tienen HAP y disfunción ventricular derecha junto a los diuréticos de asa. El uso de espironolactona, por sus efectos diuréticos y moduladores del sistema neurohumoral, puede acompañarse de mejorías en el remodelamiento ventricular y del lecho vascular pulmonar y, probablemente, deba ser utilizado desde las etapas tempranas del diagnóstico de

la HP. Su uso, igualmente, debe realizarse con sumo cuidado, dado que la brusca caída de la precarga ventricular se puede acompañar de una caída del volumen minuto cardiaco y del deterioro de la función renal. No debe utilizarse en pacientes con cifras de creatinina  $> 2,5$  mg/dl o potasio  $> 5$  mEq/L o en pacientes con historia de hiperpotasemia refractaria severa. También se debe tener precaución en pacientes con función renal alterada o diabetes, en ancianos y pacientes que utilizan de forma conjunta IECAs o AINEs. Por último, análogos del amiloride (un diurético ahorrador de potasio) parece inhibir el desarrollo de hipoxia inducida por la hipertensión pulmonar en modelos animales, aunque no hay estudios clínicos en pacientes con HAP que apoyen el significado clínico de estas observaciones. Se debe tener cuidado en el ajuste de dosis de diuréticos. No existe evidencia o razones científicas para la eliminación de grandes volúmenes de líquido en cortos periodos de tiempo, excepto cuando existe un edema pulmonar cardiogénico o un empeoramiento agudo de la hipoxemia arterial. El ajuste de dosis en pacientes con HAP y disfunción ventricular derecha debe perseguir un control óptimo en el mantenimiento del gasto cardiaco, minimizar la hipoxemia arterial y controlar los signos de perfusión tisular. En el caso de disfunción severa del ventrículo derecho, se pueden requerir altas dosis de diuréticos para conseguir una diuresis efectiva (hasta 600 mg/d de furosemida); no obstante, en muchas ocasiones en etapas avanzadas de la enfermedad debe permitirse cierto grado de congestión, siendo necesario un adecuado control de la misma, siempre que no conlleve un deterioro progresivo de la función hepática<sup>(13)</sup>.

## DIGOXINA

Glucósidos cardiacos, como la digoxina, incrementan la contractibilidad miocárdica mediante el bloqueo de la bomba ATPasa Na-K localizada en la membrana celular de las células miocárdicas. La utilidad de la digoxina en pacientes con HAP no está definida, pero estudios a niveles de experimentación sobre

su utilidad en la sobrecarga sistólica del ventrículo derecho muestran que su administración ayuda a prevenir la reducción de la contractilidad. Además, la digoxina ha demostrado en pacientes con HAP incrementar el gasto cardiaco y disminuir los niveles de noradrenalina cuando es administrada de forma aguda<sup>(14)</sup>. Sin embargo, no existen datos sobre la seguridad, eficacia y el impacto sobre la morbilidad o mortalidad del tratamiento con digoxina a largo plazo en pacientes con HAP y disfunción ventricular derecha. La digoxina se utiliza sobre todo en aquellos pacientes con signos y síntomas de insuficiencia cardiaca derecha. La disminución de la función sistólica ventricular derecha es uno de los puntos fundamentales en la progresión de los signos y síntomas de la HAP. La digoxina, a pesar de poseer un efecto inotrópico positivo débil, parece poseer cierta utilidad en pacientes con HAP con deterioro de la función ventricular derecha. Su uso puede compensar el efecto inotrópico negativo que produce el tratamiento vasodilatador con antagonistas del calcio. También se utiliza en pacientes con HAP que tienen alteraciones del ritmo auricular (taquicardia auricular multifocal, *flutter* auricular o fibrilación auricular) (nivel de recomendación IIb-C).

Los glucósidos cardiacos se deben usar con precaución, ya que su toxicidad puede verse aumentada por las alteraciones electrolíticas inducidas por los diuréticos. Además, la vida media de la digoxina está prolongada en caso de deterioro de la función renal. La digoxina no debería utilizarse en caso de sospecha de isquemia coronaria o en pacientes con un síndrome coronario agudo reciente debido al mayor riesgo de muerte por arritmias o infarto. No hay que olvidar que el uso concurrente de fármacos, como la amiodarona, claritromicina, itroconazol, ciclosporina y otros muchos, puede incrementar la dosis de digoxina y, por tanto, su potencial toxicidad.

## ANTICOAGULACIÓN

No existen estudios prospectivos, randomizados, controlados con placebo, que pro-

porcionen evidencia científica a favor o en contra de la utilización de los anticoagulantes en el tratamiento de la HAP. Sin embargo, la utilización de anticoagulantes en pacientes con HAP está ampliamente aceptada siempre que no existan contraindicaciones (nivel de recomendación IIa-C)<sup>(10,29)</sup>.

La base teórica para la utilización de la anticoagulación en la HAP se apoya en que diversos estudios han demostrado que la HAP es un estado protrombótico<sup>(15,16)</sup>. Se ha observado que este estado protrombótico es más marcado en la HAP y la HP asociadas a tromboembolismo crónico. Además, esa predisposición a la trombosis revierte con tratamiento específico para la HAP, como la prostaciclina<sup>(17)</sup> o bosentan<sup>(18)</sup>.

Estudios retrospectivos no controlados no randomizados en pacientes con HAP parecen sugerir que los anticoagulantes aumentan la supervivencia en pacientes con HAP<sup>(19)</sup>.

En otras formas de HP (excepto la secundaria a embolismo crónico), la evidencia científica o clínica a favor o en contra de la anticoagulación es muy escasa. De cualquier manera, debido a la similitud de la HAP con otras formas de HP, el uso de anticoagulantes se ha extendido a estas últimas, aunque sin olvidar que, si no hay una indicación clara, como puede ser embolismo crónico, fibrilación auricular, prótesis valvular, lupus eritematoso sistémico o enfermedad de Rendu-Osler, no se debe aplicar dicho tratamiento dado el riesgo no despreciable de hemorragia<sup>(20)</sup>.

En cuanto al tipo de anticoagulante a utilizar, no se han observado diferencias entre los distintos tipos de anticoagulantes a utilizar, como son la heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o anticoagulantes orales (ACO), aunque en pacientes con HAP los ACO (acenocumarol y warfarina) son los más utilizados. Existen estudios sobre animales señalando un posible efecto de la heparina sobre la vasculatura pulmonar que no se produce con los ACO. En este sentido, la heparina produciría una inhibición del crecimiento de las células musculares de las arterias pul-

monares<sup>(21)</sup>. De cualquier manera, esto todavía no ha sido demostrado en humanos y en la práctica clínica el agente más utilizado son los ACO.

Se aconseja mantener el INR (*Target International, Normalized Ratio*) entre 1,5 -2,5 aunque algunos proponen entre 2 y 3.

El papel de los antiagregantes, como la aspirina y el clopidogrel, no ha sido evaluado en profundidad.

La indicación de anticoagulación empírica debe ser considerada si existe sospecha moderada o alta de HAP y la ecocardiografía muestra o estima una PAP media > 60 mmHg<sup>(10,29)</sup>.

## CALCIOANTAGONISTAS

Los calcioantagonistas (CA) han sido utilizados desde hace más de veinte años en la HAP<sup>(8)</sup>. Algunos pacientes (< 10% según las series) que tienen un test de vasorreactividad positivo y reciben tratamiento con CA, pueden llegar a tener una supervivencia más prolongada, mejoría funcional mantenida y mejoría hemodinámica; estos hechos han sido demostrados en un estudio observacional de 64 pacientes con HAP idiopática que comparó a pacientes no vasorreactivos con un grupo de pacientes con test de vasorreactividad positivo tratados con CA<sup>(22)</sup>. La supervivencia a 5 años fue mayor entre los pacientes que recibieron CA frente a aquellos no tratados (55 vs. 95%, respectivamente).

Un reciente estudio, también observacional, observó que sólo el 54% de los pacientes vasorreactivos con HAP que reciben CA mantienen su estado funcional después de un año de tratamiento<sup>(23)</sup>; aquellos que tenían mejor respuesta eran los que tuvieron un test de vasorreactividad más positivo (disminución mayor de la PAP media durante el test de vasorreactividad) y una menor severidad de la enfermedad en el momento de inicio del estudio.

De cualquier manera, la evidencia que sugiere el efecto beneficioso de los CA es limitada ya que no existen estudios randomiza-

dos que comparen el tratamiento con CA en sujetos con HAP y test de vasorreactividad positivos frente a sujetos con HAP no tratados con CA y test de vasorreactividad positivo. Por este motivo, su actual nivel de recomendación es I-C.

La proporción de los pacientes con HAP que tienen un test de vasorreactividad positivo o son considerados “respondedores” desgraciadamente es pequeña, situándose en torno al 10% (24,25). En general, existe consenso para considerar a un paciente con HAP como “respondedor” favorable (test de vasorreactividad positivo) cuando se cumplen los siguientes criterios(10,25):

1. Caída de la PAP media > de 10 mmHg y valor de PAP media < 40 mmHg.
2. Con aumento o no disminución del gasto cardiaco.
3. Con reducción mínima o sin cambios en la tensión arterial sistémica.

En los pacientes con test de vasorreactividad positivo el tratamiento con CA puede realizarse con nifedipino (30 mg/día) o diltiazem (120 mg/día), incrementado hasta la dosis máxima tolerada(26). Se monitorizarán TA sistémica, frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno durante el tratamiento.

La elección del CA puede realizarse de una forma práctica de la siguiente manera(10,29):

1. Nifedipino si la frecuencia cardiaca es < 100/min y diltiazem si es > 100/min.
2. Existen preparaciones de liberación sostenida para ambos fármacos que minimizan sus efectos adversos.
3. Amlodipino puede utilizarse si hay efectos adversos importantes con nifedipino o diltiazem (edema en miembros inferiores, taquicardia significativa, bradicardia o hipotensión).
4. No se aconseja la utilización de verapamilo debido a su efecto cardiodepresor.
5. Cuando se requieren altas dosis de CA se recomienda repartir sus dosis: (nifedipino > 240 mg/día o diltiazem > 720 mg/día, ambos se pueden repartir en 3 dosis/día;

amlodipino > 5 mg/día, repartir en dos dosis/día).

6. Sólo se debe utilizar la administración oral.

Los pacientes con respuesta positiva, definido como aquellos asintomáticos o mínimamente sintomáticos –clase funcional I o II, con PSP cercana a valores normales– deberán ser revisados cada 3-6 meses(26). De no alcanzarse esos objetivos, se comenzará tratamiento ya con fármacos específicos.

### MEDIDAS GENERALES

El tratamiento general o convencional para cualquier modalidad de hipertensión pulmonar (HP) incluye una dieta hiposódica, evitar la realización de sobreesfuerzos y grandes altitudes, vacunaciones antigripal/antineumocócica y el control de factores agravantes, como la anemia, infecciones respiratorias o el hipertiroidismo (Nivel de recomendación I-C).

También se aconseja evitar el embarazo por la elevada tasa de morbimortalidad que conlleva –30 a 50% –(27) especialmente en el parto inmediato (nivel de recomendación I-C).

Un estudio prospectivo reciente en 30 pacientes ha demostrado una mejoría de la clase funcional, capacidad de ejercicio –100 metros de incremento promedio– y consumo pico de oxígeno en pacientes con HAP sedentarios, aunque no se observó mejoría en los parámetros hemodinámicos tras 15 semanas de ejercicio(28).

Parece, por tanto, que el ejercicio aeróbico suave y progresivo, con una frecuencia de 4-5 días a la semana, resulta recomendable en estos pacientes (nivel de recomendación IIa-B)(29).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 10S.
2. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chro-



- nic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981; 1 (8222):681-6
3. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group*. *Ann Intern Med*. 1980; 93 (3): 391-8.
  4. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO workshop report. En: NHLBI/WHO. Global initiative for chronic obstructive pulmonary lung disease. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute;2005. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>
  5. Owens GR, Rogers RM, Pennock BE, et al. The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1984; 310 (19): 1218-21.
  6. Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, et al. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J*. 1986; 55 (4): 385-90.
  7. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164 (9): 1682-7.
  8. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004; 126 (Suppl. 1): 35S-62S.
  9. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J*. 2003; 21 (1): 155-76.
  10. Alam S, Palevsky HI. Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2007; 28 (1): 91-115, viii.
  11. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2006; 97 (12): 1759-64
  12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341 (10,29): 709-17.
  13. Galié N, Palazzini M, Negro L, et al. Pharmacological impact on right ventricular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal suppl*. 2007; 9 (H Suppl): H68-H74.
  14. Rich S, Seidlitz M, Dodin, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998; 114 (3): 787-92.
  15. Cacoub P, Karmochkine M, Dorent R, et al. Plasma levels of thrombomodulin in pulmonary hypertension. *Am J Med*. 1996; 101(2): 160-4.
  16. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1998; 12 (6): 1446-9.
  17. Friedman R, Mears JG, Barst RJ. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1997; 96 (9): 2782-4.
  18. Girgis RE, Champion HC, Diette GB, et al. Decreased exhaled nitric oxide in pulmonary arterial hypertension response to bosentan therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172 (3): 352-7.
  19. Frank H, Miczoch J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest*. 1997; 112 (3): 714-21.
  20. Ansell J, Hirsh J, Oller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy: *Chest*. 2004; 126 (3 suppl.): 204S-233S.
  21. Yu L, Quinn DA, Garg HG, et al. Gene expression of cyclin-dependent kinase inhibitors and effect of heparin on their expression in mice with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 345 (4): 1565-72.
  22. Rich S, Kaufmann E, Levy PS, et al. The effect of high doses of calcium Channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992; 327: 76-81.
  23. Sitbon O, Humbert MJ, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2005; 111; 3105-11.
  24. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (16): 1527-38.
  25. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical Therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated ACCP Evidence-Based Cli-

- nical Practice Guidelines. *Chest*. 2007; 131 (6): 1917-28.
26. Hopkins W, Rubin LJ. Treatment of pulmonary hypertension. Uptodate, enero 2009: Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
  27. Sánchez Román J, Gracia Hernández FJ, Castillo Palma MJ, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Clin Esp*. 2008; 208 (3): 142-55.
  28. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity y quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 114 (14): 1482-9.
  29. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. ESC Guidelines. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2493-537.