

GRUPO II. CLASIFICACIÓN DE DANA POINT

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

Sergio Alcolea Batres, Juan José Ríos Blanco

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es un hallazgo relativamente común en los pacientes con patología cardíaca izquierda. Su presencia, generalmente, se asocia a una elevada morbilidad⁽¹⁾. El porcentaje de pacientes con enfermedad cardíaca izquierda que desarrollan hipertensión pulmonar es desconocido, sin embargo, en determinados subgrupos, como aquellos con estenosis aórtica sintomática, se ha descrito una prevalencia de hasta un 65%⁽²⁾. Además, el desarrollo de hipertensión pulmonar tras un episodio de infarto de miocardio⁽³⁾, miocardiopatía dilatada⁽⁴⁾ o post-trasplante cardíaco⁽⁵⁾, es un importante predictor de mortalidad.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define hemodinámicamente por la presencia de una cifra de presión media (PAPm) mayor a 25 mmHg, medida mediante cateterismo cardíaco derecho.

Con la ecocardiografía Doppler, se puede estimar la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) de una forma no invasiva, a través del registro de la velocidad máxima de regurgitación tricúspide. Se considera que existe HAP cuando, en ausencia de estenosis tricúspide, la velocidad máxima del flujo regurgitante es mayor o igual a 2,8 m/seg. Adicionalmente, la ecocardiografía puede aportar información de otras patologías cardíacas, sospechadas o no, que ayuden en el proceso diagnóstico de la HP.

Desde el punto de vista de su clasificación, en un intento de unificar procesos con pato-

genia, histopatología y clínica similares, en el 3º *World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension* se categorizó la hipertensión pulmonar en cinco grupos⁽⁶⁾. Esta clasificación con algunas pequeñas modificaciones fue refrendada en el 4º *World Symposium*, celebrado en Dana Point en 2008 (Tabla 1).

Este capítulo tratará exclusivamente del segundo grupo: HP secundaria a cardiopatía izquierda, probablemente el más frecuente de todos, en parte debido a la alta prevalencia de patologías cardíacas y al progresivo envejecimiento de la población. Desde un punto de vista funcional, se le puede definir como aquella hipertensión pulmonar secundaria a hipertensión venosa producida por enfermedades del lado izquierdo del corazón.

FISIOPATOLOGÍA

En ausencia de cortocircuitos derecha-izquierda, el sistema vascular pulmonar recibe todo el volumen minuto cardíaco. Al ser un sistema de gran capacitancia, ese paso se realiza con presiones bajas, incluso durante el ejercicio, pudiendo acomodar hasta 5 veces el volumen minuto basal sin que las presiones varíen significativamente, hecho diferenciador fundamental con la circulación sistémica. Esta característica, además, permite regular el llenado de las cavidades izquierdas, manteniendo un gradiente transpulmonar capilar medio (GTP) dentro de valores normales (7 mmHg):

$$\text{GTP} = \text{PAPm} - \text{PCP}$$

siendo PCP la presión capilar media.

TABLA 1. Clasificación de la HP. Dana Point 2008

Grupo I. Hipertensión arterial pulmonar

- Idiopática
- Heredada (BMPR2, ALK2, desconocido)
- Drogas y tóxicos
- Asociada: conectivopatías, HIV, portal, *shunts*, esquistosomiasis, anemia falciforme

Grupo I'. Hipertensión venoclusiva y hemangiomas capilar pulmonar

Grupo II. Consecuencia de enfermedad cardiaca izquierda

- Disfunción sistólica
- Disfunción diastólica
- Valvulopatías

Grupo III. Consecuencia de la enfermedad pulmonar/hipoxia

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Enfermedades pulmonares intersticiales
- Síndrome apnea del sueño
- Síndrome hipoventilación-obesidad
- Exposición crónica altitud

Grupo IV. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Grupo V. Origen multifactorial o no aclarado:

- Hematológico: Sd mieloproliferativo, esplenectomía
- Sistémicas: vasculitis, sarcoidosis, histiocitosis X,...
- Metabólicas: Gaucher, hipertiroidismo
- Congénita cardiaco diferente de *shunts*
- Otros: tumores, fibrosis mediastínica, insuficiencia renal crónica en diálisis...

En la tabla 2 se enumeran diversas patologías cardíacas izquierdas que potencialmente pueden ser causantes de hipertensión pulmonar. En estos pacientes, la HP resulta del incremento de la presión de llenado de las cavidades izquierdas, hecho que se correlaciona con la evidencia ecocardiográfica de disfunción diastólica⁽⁷⁾. En pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, la presencia de HP no se correlaciona únicamente con la presencia de disfunción diastólica, sino que también está influenciada por el grado de regurgitación mitral presente⁽⁸⁾.

En las cardiopatías izquierdas que tienen un aumento de las presiones de llenado, se produce un aumento de la PCP (> 15 mmHg). De

esta forma, para mantener un GTP adecuado, se ocasiona un incremento de la PAPm que, en un principio, es “pasivo” y reversible, si se normaliza la PCP. Sin embargo, la prolongación de esta situación hemodinámica provoca la aparición de una HP “reactiva”, que se suma al componente pasivo, aumentando el GTP.

El componente reactivo, a su vez, se subdivide en un elemento dinámico o funcional, mediado por elementos vasoconstrictores que actúan sobre las arterias musculares y que es modificable por fármacos vasodilatadores, y en un elemento fijo u obliterativo, reflejo del remodelado a nivel de la arteria muscular pulmonar, fundamentalmente hipertrofia de la media y, en menor grado, fibrosis de la inti-

TABLA 2. **Cardiopatías izquierdas causantes de hipertensión pulmonar**

1. Disfunción sistólica ventricular izquierda
 - 1.1 Isquémica
 - 1.2 No isquémica
 - 1.2.1 Miocardiopatía dilatada familiar/idiopática
 - 1.2.2 Valvular
 - 1.2.2.1 Insuficiencia mitral
 - 1.2.2.2 Insuficiencia aórtica
 - 1.2.2.3 Estenosis mitral
 - 1.2.2.4 Estenosis aórtica
2. Disfunción diastólica ventricular izquierda
 - 2.1 Miocardiopatías restrictivas y constrictivas
 - 2.2 Miocardiopatía hipertensiva
 - 2.3 Disfunción diastólica de la senectud/idiopática
3. Mixoma o trombo auricular izquierdo
4. *Cor triatriatum*

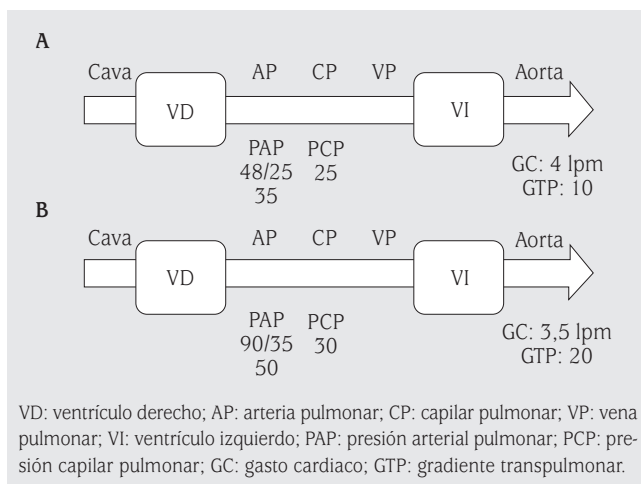


FIGURA 1. Esquema de la circulación pulmonar, reflejando hipertensión pulmonar pasiva (A) e hipertensión pulmonar reactiva (B). Nótese que en todo caso la PCP debe estar aumentada.

ma, dilatación linfática y arterialización de las venas y vénulas, elemento que no es reversible y sobre el que no actúan los fármacos vasodilatadores^{9,10}.

Desde el punto de vista hemodinámico, podemos diferenciar entre hipertensión pulmonar pasiva y reactiva, estimando el gradiente transpulmonar, siendo ≤ 12 mmHg en la primera y > 12 mmHg en la segunda (Fig. 1).

La HP reactiva finalmente produce disfunción del ventrículo derecho, ya que la pre-

sión pulmonar es el principal determinante de su postcarga, y, al final, insuficiencia cardiaca derecha y disminución del volumen minuto.

El desarrollo de HP fija, en presencia de hipertensión venosa pulmonar crónica, se ha postulado como un mecanismo protector frente al edema pulmonar, junto con el aumento del drenaje linfático y el engrosamiento de la interfase alvéolo-intersticio. A su vez, la HP reactiva, por vasculopatía pulmonar conlleva una reducción significativa del gasto cardiaco del

ventrículo derecho por aumento de su post-carga⁽¹¹⁾, hecho que reduce el aporte sanguíneo al lecho capilar pulmonar, siendo un mecanismo igualmente protector frente al edema.

Evolución de HP pasiva a HP reactiva

Mientras que en la HP idiopática el daño vascular inicial provoca secundariamente un remodelado e hipertensión pulmonar en sus estadios finales, en la HP secundaria a cardiopatías izquierdas el mecanismo es al contrario: el mecanismo inicial es la hipertensión pulmonar pasiva, que produce un daño vascular, el cual inicia el proceso de remodelado, convirtiéndose en estadios finales en HP fija.

En este proceso, el endotelio desempeña un papel fundamental, regulando el tono vascular, a través de la liberación de sustancias vasoconstrictoras (endotelina 1) y vasodilatadoras (óxido nítrico).

El óxido nítrico (NO) es generado en la célula endotelial a partir de L-arginina. Una vez sintetizado, su acción se efectúa en las células musculares lisas, activando la guanilil-ciclasa y aumentando los niveles de GMPc, produciendo relajación de la célula muscular lisa arteriolar, e inhibiendo su proliferación e hipertrofia. Además, posee efectos antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos⁽¹²⁾. Estudios experimentales y en sujetos con insuficiencia cardiaca^(13,14), sugieren que la vasodilatación pulmonar mediada por NO en estos pacientes se encuentra alterada, sugiriendo un estado basal vasoconstrictor por ausencia de producción de NO a nivel endotelial, contribuyendo al mantenimiento y progresión de la HP.

La otra sustancia segregada por las células endoteliales, con participación en la regulación del tono vascular, es la endotelina. Existen dos tipos de receptores: ET_A y ET_B. Los primeros se encuentran localizados en la célula muscular lisa, donde median vasoconstricción y crecimiento celular. Los segundos, se localizan fundamentalmente en la membrana de la célula endotelial, donde estimulan vasodilatación, por estimular la liberación de NO y prostaciclina, y también por participar en el aclarado

de la propia endotelina. Sin embargo, dado que la relación de receptores ET_A/ET_B en el lecho vascular pulmonar es de 9/1, el efecto predominante es vasoconstrictor⁽¹⁵⁾. En pacientes afectados de insuficiencia cardiaca, se han demostrado niveles elevados de endotelina, que se correlacionan con las presiones y las resistencias vasculares pulmonares⁽¹⁶⁾. Este aumento puede estar mediado por determinadas citocinas (TNF- α estimula la producción de endotelina)⁽¹⁷⁾, así como por la infraexpresión de los receptores ET_B⁽¹⁸⁾.

La combinación de ambos factores, son los mediadores conocidos que, a través de vasoconstricción, proliferación de células musculares lisas y producción de colágeno, inician el remodelado vascular y la transición de HP pasiva a reactiva.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Cuando existe la sospecha de HP, la ecocardiografía transtorácica es el método de *screening* más utilizado, siendo además la prueba de elección según las guías diagnósticas⁽¹⁹⁾. La ecocardiografía ofrece la posibilidad de evaluar de una forma no invasiva la presión arterial pulmonar, teniendo la ventaja adicional de identificar patología cardiaca izquierda concomitante. Además de poder valorar la función sistólica izquierda, morfología y función valvular, este método nos puede servir para averiguar la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, condición clínica cada vez más prevalente, especialmente en aquellos pacientes de mayor edad⁽²⁰⁾.

Sin embargo, para realizar un diagnóstico definitivo en todo caso de hipertensión pulmonar, se hace necesaria la práctica de un cateterismo cardiaco derecho. Esto es debido a que la estimación de la PAP mediante ecocardiografía muestra una sensibilidad muy elevada, sin embargo la especificada es baja, presentando una alta variabilidad interobservador⁽²¹⁾. Además, mediante el cateterismo cardiaco, se pueden realizar la medición de la presión capilar pulmonar, parámetro no determinado por métodos no invasivos.

Para realizar el cálculo de GTP en pacientes con HP, el cateterismo cardiaco derecho es mandatorio. En los casos en los que se sospeche enfermedad cardiaca izquierda asociada, bien sea por historia clínica, hallazgos exploratorios o ecocardiografía, probablemente sea también necesaria la práctica de un cateterismo cardiaco izquierdo. Sin embargo, no existe un protocolo de consenso en cuanto a su realización. En algunos centros, durante el cateterismo se realiza, al igual que en los pacientes con HAP idiopática o del grupo I de la clasificación de Dana Point, una prueba vasodilatadora⁽²²⁾, con el fin de definir la respuesta a largo plazo y las posibilidades terapéuticas.

Otra prueba diagnóstica utilizada en pacientes con disfunción sistólica y diastólica ventriculares izquierdas es la prueba de esfuerzo cardiopulmonar⁽²³⁾. Este método no es invasivo y permite caracterizar la naturaleza de la limitación al ejercicio y proporciona información pronóstica⁽²⁴⁾, pudiendo ser útil tanto en la evaluación inicial, evolución, así como en el tratamiento, estimando el momento óptimo para trasplante cardiaco/cardiopulmonar⁽²⁴⁾.

La evaluación de la función ventricular derecha es igualmente importante en pacientes con patología izquierda. En un estudio llevado a cabo por Ghio y cols.⁽²⁵⁾, sobre 379 pacientes con fallo ventricular izquierdo grave (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35%), observó que la fracción de eyección del ventrículo derecho era un predictor de mortalidad independientemente de la presencia de hipertensión pulmonar, sugiriendo que la función del ventrículo derecho, más que la PAP, determina el riesgo de muerte o la necesidad de trasplante cardiaco en estos pacientes. Similares hallazgos han sido obtenidos en otros estudios, con pacientes con fracciones de eyección mayores (35-45%)⁽²⁶⁾.

TRATAMIENTO

En la mayor parte de los pacientes con HP relacionada con cardiopatía izquierda, la base del tratamiento es el de la propia enfermedad cardiaca. Teóricamente, en fases precoces (HP

pasiva), si conseguimos reducir la presión venosa, reducimos igualmente las cifras de hipertensión pulmonar⁽²⁷⁾. Sin embargo, cuando existe un componente reactivo, la “reversibilidad” ya no es factible, no respondiendo al tratamiento de la enfermedad subyacente.

En los últimos años han aparecido diversos fármacos para el tratamiento de la HP idiopática y del grupo I, mejorando parámetros hemodinámicos, capacidad de esfuerzo, clase funcional y supervivencia. Se han generado grandes expectativas en su uso en pacientes del grupo II, sin embargo, los ensayos clínicos realizados han arrojado resultados contradictorios y en la mayoría de los casos desalentadores (Tabla 3). Es por ello que la Agencia Americana del Medicamento (FDA, *US Food and Drug Administration*), así como la Europea (EMA, *European Medicines Agency*), no tienen ningún fármaco aprobado para su uso específico en pacientes con HP asociada a cardiopatía izquierda.

En este apartado se van a revisar los diferentes fármacos utilizados habitualmente en HAP, así como su evidencia científica para aquellos pacientes del grupo II. En cualquier caso, cabe resaltar que un efecto fundamental de todos los fármacos utilizados es el de la vasodilatación, cuyo uso puede ser potencialmente perjudicial en pacientes con patología cardiaca izquierda, especialmente estenosis valvulares y/o disfunción diastólica, ya que pueden provocar un aumento del retorno venoso a cavidades izquierdas, sin modificar sustancialmente las presiones de llenado, condicionando una propensión al edema pulmonar por incremento de la PCP. En aquellos pacientes con disfunción sistólica, su uso continúa siendo incierto, si bien podrían jugar un papel beneficioso en pacientes seleccionados (PCP discretamente elevadas < 20 mmHg, con GTP > 12 mmHg), disminuyendo las cifras de presión en la arteria pulmonar y, por tanto, una mejoría de la postcarga del ventrículo derecho (como se ha comentado previamente, marcador pronóstico independiente de la HAP)⁽²⁵⁾.

TABLA 3. Principales estudios de HP en patología cardiaca izquierda

Fármaco	Tipo	Variable principal	Resultados	Comentarios	Referencia en texto
Epoprostenol	Análogo prostaciclina	Fracción eyección VI	Mejoría aguda	Sin resultados a largo plazo	30
Epoprostenol	Análogo prostaciclina	—	Mejoría hemodinámica aguda	Sin resultados a largo plazo	31
Epoprostenol	Análogo prostaciclina	Supervivencia	Mayor mortalidad en subgrupo de tratamiento	Suspensión prematura	35
Epoprostenol Iloprost	Análogos prostaciclina	Isquemia miocárdica	Inductores de isquemia miocárdica	—	33
Iloprost	Análogo prostaciclina	Vasorreactividad	Fármaco seguro y efectivo	—	28
Óxido nítrico	Vasodilatador	Vasorreactividad	Fármaco seguro y efectivo	—	29
Sildenafil	Inhibidor PDE-5	Capacidad de esfuerzo	Mejoría significativa	—	36
Sildenafil	Inhibidor PDE-5	—	Mejoría en variables hemodinámicas	Sin resultados a largo plazo	37
Tezosentan	Antagonista endotelina ET _A ET _B	Saturación a la 1ª hora	Sin cambios	Empeoramiento a dosis crecientes	44
Bosentan	Antagonista endotelina ET _A ET _B	Cambio clínico a los 6 meses	Sin cambios	Suspensión prematura	45
Darusentan	Antagonista endotelina ET _A	Volumen tele-sistólico del ventrículo izqdo.	Sin cambios	—	46

Prostanoides

La prostaciclina es un potente vasodilatador vascular, al inducir relajación de las células musculares mediada por AMPC. Tiene también efectos antiproliferativos, antifibróticos y antiagregante plaquetario.

Existen estudios muy limitados que evalúan la eficacia de esta molécula en pacientes con HP y fallo ventricular izquierdo. Entre

ellos, cabe destacar un trabajo realizado por Brown y cols.⁽²⁸⁾, en pacientes con fallo ventricular agudo, a los que se les administraba iloprost inhalado para reducir las resistencias pulmonares pre-trasplante, con resultados satisfactorios, pero similares a los obtenidos con óxido nítrico⁽²⁹⁾.

Otros estudios realizados a corto plazo evaluando el análogo de la prostaciclina, epo-

prosteno, han demostrado aumentar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo⁽⁵⁰⁾, así como diversos cambios hemodinámicos⁽⁵¹⁾, con reducción en las presiones de llenado auriculares y disminución de las resistencias pulmonares y sistémicas⁽⁵²⁾. Aunque los resultados de estos estudios fueron prometedores, los presuntos efectos adversos de las prostaciclina sobre la circulación coronaria⁽⁵³⁾, así como la posibilidad de producir edema pulmonar⁽⁵⁴⁾, han hecho que se cuestione su empleo.

Entre los estudios a largo plazo realizados, cabe mencionar el FIRST (*Flolan International Randomized Survival Trial*)⁽⁵⁵⁾, en el cual se incluyeron un total de 471 pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en clase funcional III y IV. El estudio se suspendió prematuramente por un incremento en la mortalidad en el subgrupo tratado con epoprostenol, por progresión de la enfermedad cardíaca. Sin embargo, se observaron mejorías significativas en las resistencias pulmonares, presión arterial pulmonar, presión capilar pulmonar e índice cardíaco.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5)

El uso del inhibidor de la PDE-5, sildenafil, en la HP secundaria a cardiopatía izquierda ha ganado recientemente adeptos. En diversos estudios, como el realizado por Bocchi y cols., se ha demostrado que disminuye la frecuencia cardíaca en reposo y mejora diferentes parámetros hemodinámicos en comparación con placebo⁽⁵⁶⁾. Guazzi y cols. estudiaron los efectos de la administración aguda de sildenafil en 16 pacientes con patología cardíaca izquierda, encontrando un descenso significativo en el umbral anaeróbico, mejorando con ello la capacidad de esfuerzo⁽⁵⁷⁾.

Sin embargo, y aunque los resultados de estos estudios son positivos, queda por determinar el efecto de sildenafil a largo plazo, sobre todo por las malas experiencias previas con otros inhibidores de la fosfodiesterasa 3, como la milrinona en la insuficiencia cardíaca⁽⁵⁸⁾.

En cualquier caso, los inhibidores de la PDE-5 podrían tener su campo en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca y contraindicación para trasplante. A este respecto se han publicado resultados con mejoría significativa tras 1-2 meses de tratamiento, rescatándose a los pacientes para trasplante y realizándose sin complicaciones^(59,40).

Antagonistas de los receptores de la endotelina

Estudios preliminares realizados con los antagonistas de la endotelina, tezosentan⁽⁴¹⁾, bosentan⁽⁴²⁾ y darusentan⁽⁴³⁾, han demostrado una mejoría significativa hemodinámica, pero sin claro beneficio clínico.

Con respecto a tezosentan, se han realizado diversos estudios en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, síndrome coronario agudo y edema agudo de pulmón, sin beneficio alguno, excepto en uno de ellos⁽⁴⁴⁾.

Los estudios realizados con bosentan, REACH (*Randomised Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure*), suspendido prematuramente por toxicidad hepática, aunque con cierta tendencia no significativa a la disminución de la morbi-mortalidad, y el estudio ENABLE, con dosis menores de bosentan, pero sin diferencias significativas frente a placebo, no arrojaron datos concluyentes⁽⁴⁵⁾.

Con respecto a darusentan, antagonista selectivo de los receptores ET_A, el estudio EARTH (*Endothelin A Receptor antagonist Trial in Heart failure*) no demostró diferencias significativas hemodinámicas ni en la morbi-mortalidad⁽⁴⁶⁾.

En conclusión, y a pesar de los datos alentadores de los estudios preliminares, los antagonistas de los receptores de la endotelina no han demostrado ser efectivos en los pacientes con HP y fallo cardíaco izquierdo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation: a statement for health professionals from the Committee on Heart Fai-

- lure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92: 3593-612.
2. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichin F, et al. Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2000; 85: 204-8.
 3. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Prognostic importance of secondary pulmonary hypertension after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005; 96:199-203.
 4. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 1992; 116: 888-95.
 5. Hosenpund JD, Bennett Le, Keck BM, et al. The Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report-2000. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19: 909-31.
 6. Simonneau G, Galie n, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(S): 5-12.
 7. Lipkin DP, Poole-Wilson PA. Symptoms limiting exercise in chronic heart failure. *Br Med J*. 1986; 292: 1030-1.
 8. Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB, et al. Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 153-9.
 9. Delgado JF, Sáenz de la Calzada C, Sánchez V, et al. Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías izquierdas. En: Gómez Sánchez MA (ed). *Hipertensión pulmonar*. Madrid: Ergon; 2008. p. 133-46.
 10. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7: 1011-6.
 11. Gelbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest*. 2004; 125: 669-82.
 12. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation*. 2000; 102: 1718-23.
 13. Ontkean M, Gay R, Greenberg B. Diminished endothelium-derived relaxing factor activity in an experimental model of chronic failure. *Circ Res*. 1991; 69: 1088-96.
 14. Cooper CJ, Landzber MJ, Anderson TJ, et al. role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation*. 1996; 93: 266-71.
 15. Fukuroda T, Kobayashi M, Ozaki S, et al. Endothelin receptor subtypes in human versus rabbit pulmonary arteries. *J Appl Physiol*. 1994; 76: 1976-82.
 16. Cody TJ, Haas GJ, Binkley PF, et al. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1992; 85: 504-9.
 17. Klemm P, Warner TD, Hohlfed T, et al. Endothelin 1 mediates ex vivo coronary vasoconstriction caused by exogenous and endogenous cytokines. *Proc Natl Acad Sci EE.UU*. 1995; 92: 2691-5.
 18. Zolk O, Quatteck J, Sitzler G, et al. Expression of endothelin-1, endothelin-converting enzyme, and endothelin receptors in chronic heart failure. *Circulation*. 1999; 99: 2118-23.
 19. Mc Goon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004; 126(S): 14-34.
 20. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice: diastolic heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1097-105.
 21. Rich S, D'Alonzo GE, Dantzker DR, et al. Magnitude and implications of spontaneous hemodynamic variability in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1985; 55: 159-63.
 22. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111: 3105-11.
 23. Markowitz DH, Systrom DM. Diagnosis of pulmonary vascular limit to exercise by cardiopulmonary exercise testing. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23: 88-95.
 24. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991; 83: 778-86.
 25. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 183-8.
 26. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with

- moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 948-54.
27. Silke B. Hemodynamic impact of diuretic therapy in chronic heart failure. *Cardiology.* 1994; 84(S): 115-23.
 28. Brown S, Schrotter H, Schmeisser A, et al. Evaluation of pulmonary vascular response to inhaled iloprost in heart transplant candidates with pulmonary venous hypertension. *Int J Cardiol.* 2007; 115: 67-72.
 29. Fojon S, Fernández-González C, Sánchez-Andrade J, et al. Inhaled nitric oxide through a noninvasive ventilation device to assess reversibility of pulmonary hypertension in selecting recipients for heart transplant. *Transplant Proc.* 2005; 37: 4028-30.
 30. Virginoli I, Auinger C, Weissel M, et al. Increase in left ventricular ejection fraction (LVEF) induced by PGE1 and PGI2. *Prog Clin Biol Res.* 1989; 301: 463-7.
 31. Yui Y, Nakajima H, Kawai C, et al. Prostacyclin therapy in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1982; 50: 320-4.
 32. Dzau VJ, Swartz SL, Creager MA. The role of prostaglandins in the pathophysiology of and therapy for congestive heart failure. *Heart Fail.* 1986; 2: 6-13.
 33. Bugiardini R, Galvani M, Ferrini D, et al. Myocardial ischemia during intravenous prostacyclin administration: hemodynamic findings and precautionary measures. *Am Heart J.* 1987; 113: 234-40.
 34. Haywood GA, Sneddon JF, Bashir Y, et al. Adenosine infusion for the reversal of pulmonary vasoconstriction in biventricular failure. A good test but a poor therapy. *Circulation.* 1992; 86: 896-902.
 35. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1997; 134: 44-54.
 36. Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A, et al. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure. A double blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation.* 2002; 106: 1097-103.
 37. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, et al. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 2339-48.
 38. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med.* 1991; 325: 1468-75.
 39. Jabbour A, Keogh A, Hayward C, Mc Donald P. Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 674-7.
 40. Gómez-Moreno S, Lage E, Hernández A, et al. Use of oral sildenafil in patients with irreversible pulmonary hypertension not eligible for heart transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37: 1550-1.
 41. Torre-Amione G, Durand JB, Nagueh S, et al. A pilot safety trial of prolonged (48h) infusion of the dual endothelin-receptor antagonist tezosentan in patients with advanced heart failure. *Chest.* 2001; 120:460-466.
 42. Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P, et al. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet.* 1995; 346: 732-36.
 43. Spieker LE, Mitrovic V, Noll G, et al. Acute hemodynamic and neurohormonal effects of selective ET(A) receptor blockade in patients with congestive heart failure. *ET 003 Investigators.* *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1745-52.
 44. Kaluski E, Kobrin I, Zimlichman R, et al. RITZ-5: randomized intravenous TeZosentan (an endothelin A/B antagonist) for the treatment of pulmonary edema: a prospective, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 204-10.
 45. Packer M, Mc Murray J, Massie BM, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail.* 2005; 11: 12-20.
 46. Anand I, Mc Murray J, Cohn JN, et al. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the Endothelin A Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 347-54.