

Presente y futuro en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

LUIS ALBERTO RUIZ ITURRIAGA

AMAIA URRUTIA GAJATE

RUTH DÍAZ ARNESTO.

Servicio Neumología
Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo. Vizcaya

e-mail: luisalberto.ruiziturriaga@osakidetza.net

RESUMEN

La hipertensión pulmonar es un trastorno hemodinámico presente en numerosas patologías. Desde un punto de vista clínico se clasifica en 5 grupos, de ellos el grupo I o hipertensión arterial pulmonar (HAP) aunque infrecuente, merece especial consideración por las implicaciones terapéuticas específicas que conlleva. En los últimos años el mejor conocimiento de la biopatología de la enfermedad ha posibilitado el desarrollo de una serie de fármacos que han permitido, en cierta forma, cambiar la historia natural de la enfermedad mejorando la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes. La aparición en un futuro cercano de nuevos fármacos con efecto vasodilatador y antiproliferativo que puedan modificar el remodelado de los vasos pulmonares se presenta como una opción para el tratamiento de una enfermedad que en la actualidad no tiene cura.

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar. Tratamiento. Terapia combinada.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno hemodinámico que se puede observar en el contexto de una gran variedad de patologías. Se define por la presencia de un valor medio de presión en arteria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mm Hg¹ medido mediante un cateterismo cardiaco derecho. Es una enfermedad grave, progresiva e incurable que se origina a partir de una arteriopatía pulmonar, cuyo pronóstico

va a depender fundamentalmente del grado de afectación funcional del ventrículo derecho.

Desde un punto de vista clínico se clasifica en 5 grupos (TABLA-1)², cada uno de los cuales engloba a una serie de procesos que comparten tanto características fisiopatológicas como aproximaciones terapéuticas comunes. De ellos, el grupo I o hipertensión arterial pulmonar (HAP) aunque infrecuente, merece especial consideración por las implicaciones terapéuticas específicas que conlleva.

Tabla I: Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar²**1. Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)**

- HAP Idiopática
- Hereditaria
 - BMPR2
 - ALK1, endoglinina (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)
 - Desconocida
- Inducida por fármacos y toxinas
- Asociada con
 - Enfermedades del tejido Conectivo
 - Infección por VIH
 - Hipertensión Portal
 - Enfermedades Cardíacas Congénitas
 - Schistosomiasis Anemia Crónica Hemolítica
- Hipertensión Pulmonar persistente del recién nacido

1'. Enfermedad pulmonar veno-oclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar**2. Hipertensión pulmonar debido a enfermedad del corazón izquierdo**

- Disfunción Sistólica
- Disfunción Diastólica
- Enfermedad valvular

3. Hipertensión pulmonar debido a enfermedades del pulmón y/o hipoxia

- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- Enfermedad pulmonar Intersticial
- Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
- Trastornos respiratorios del sueño
- Trastornos de hipoventilación alveolar
- Exposición crónica a altitudes elevadas

4. Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica (CTEPH)**5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros**

- Trastornos hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
- Trastornos sistémicos: sarcoidosis, Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
- Trastornos metabólicos: enfermedades de depósito de glucógeno, Enfermedad de Gaucher, trastornos del tiroides.
Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, Insuficiencia renal crónica en diálisis

El manejo de los pacientes con HAP ha avanzado espectacularmente en los últimos 15 años debido en gran parte a una mejor comprensión de las diferentes vías patogénicas involucradas en su desarrollo. El conocimiento de los mediadores involucrados en la vasoconstricción, proliferación celular y trombosis vascular nos ha permitido entender tanto la historia natural de la enfermedad como identificar diferentes dianas terapéuticas posibilitando la aparición de una serie de fármacos que han modificado por completo el pronóstico de este cuadro. Estos avances han sido especialmente alentadores en los últimos años, teniendo en cuenta

que el primer tratamiento específico para la HAP fue autorizado en 1995 y que el primer tratamiento oral lo fue hace poco más de 10 años. Si bien en la actualidad el tratamiento con estos fármacos vasodilatadores pulmonares no cura la enfermedad, su empleo ha permitido mejorar no sólo la hemodinámica pulmonar, los síntomas, la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida sino también la supervivencia³.

Una vez establecido el diagnóstico de certeza de HAP y previo a la elección de un tratamiento específico es indispensable tratar de conocer tanto la severidad como el pronóstico

de la enfermedad. Sólo de esta forma seremos capaces de diseñar una estrategia terapéutica y de seguimiento eficaz de cara a manejar a nuestros pacientes^{4,5}. En la TABLA-2 se describen los principales parámetros utilizados para evaluar la respuesta al tratamiento⁶⁻¹¹. Tan importante como el conocimiento de todos estos parámetros es la integración de los mismos en las diferentes estrategias de seguimiento de los pacientes, que nos permitan diseñar los diferentes escalones terapéuticos en función del pronóstico y grado de estabilidad clínica. La Sociedad Europea de Cardiología

propone una estrategia basada en la evaluación clínica y de la clase funcional, la determinación de BNP/NT-proBNP y la medida de la capacidad de esfuerzo mediante la prueba de los 6 minutos marcha¹. En caso de empeoramiento clínico y previo a todo cambio terapéutico se aconseja realizar una reevaluación global del paciente incluyendo la realización de un cateterismo cardiaco derecho.

El objetivo de la siguiente revisión es el de conocer el estado actual de los diferentes fármacos disponibles en nuestro país para el tratamiento de la HAP así como su integración

Tabla II:

Parámetros sugestivos de mala evolución utilizados para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con HAP.

Parámetros clínicos

- Clase funcional III, IV
- Presencia de síncope o datos de insuficiencia cardiaca

Parámetros ecocardiográficos

- Derrame pericárdico
- TAPSE < 1,8 cm
- Índice de Tei > 0,83
- Índice de excentricidad > 1,8
- Área aurícula derecha > 19 cm²/m
- Área regurgitación tricuspídea > 5,5 cm²

Parámetros relacionados con el ejercicio

- Distancia recorrida en la prueba de 6 minutos marcha < 330 m.
- Consumo pico máximo de oxígeno < 10,4 mL/Kg/min.
- Desaturación de oxígeno superior al 10%
- Presión arterial sistólica < 120 mm de Hg. al máximo esfuerzo

Parámetros analíticos

- Aumento progresivo en los niveles de ácido úrico
- Niveles de NT-proBNP > 1800 pg/mL
- Niveles de BNP > 150 pg/mL

Parámetros hemodinámicos

- Presión en aurícula derecha > 12 mm Hg.
- Saturación de oxígeno en arteria pulmonar < 63%
- Índice cardiaco < 2 l/min./m².

Tabla III: Tratamiento vasodilatador pulmonar en la HAP¹

Grado Evidencia	CF II	CF III	CF IV
I-A	Ambrisentán Bosentán Sildenafil	Ambrisentán Bosentán Sildenafil Epoprostenol iv Iloprost inhalado	Epoprostenol iv
I-B	Tadalafilo	Tadalafilo Treprostenil sc	
IIa-C		Iloprost iv Treprostenil iv	Ambrisentán Bosentán Sildenafil Tadalafilo Iloprost inhalado Iloprost iv Trepostenil sc Trepostenil iv

CF: Clase funcional de la OMS. IV: intravenoso. SC: subcutáneo.

dentro de una estrategia de tratamiento. En la TABLA-3 se resumen estos tratamientos y su indicación según la clase funcional y el grado de evidencia científica que avala su uso¹. También revisaremos someramente el potencial papel de otros fármacos actualmente en fase avanzada de investigación.

Bloqueadores de los canales del calcio^{12,13}

Aproximadamente un 10% de los pacientes diagnosticados de HAP presentan durante el cateterismo cardiaco derecho una prueba vasodilatadora positiva. De ellos, en menos del 50% persiste en el tiempo. En general se trata de un subgrupo especial de pacientes debido a su excepcional buen pronóstico. Por el contrario el uso de estos fármacos esta formalmente contraindicado en el grupo mayoritario de pacientes no respondedores, debido a su efecto vasodilatador sistémico. Actualmente se utiliza nifedipino, diltiazem (ambos en presentación retard) o amlodipino.

Antagonistas de los receptores de la endotelina

La endotelina 1 es un potente vasoconstrictor que favorece la proliferación de las células lisas musculares y cuyos niveles están elevados tanto en sangre periférica como el tejido pulmonar en los pacientes con HP. Ejerce su acción tras unirse a sus dos receptores (ET_A y ET_B) localizados fundamentalmente en las arterias pulmonares. El empleo de fármacos antagonistas duales o selectivos (ET_A) de estos receptores representa una opción terapéutica en el manejo de estos pacientes. No obstante la elección del tipo de antagonista es un tema sujeto a debate. Actualmente existen dos fármacos disponibles para su uso en el tratamiento de la HAP.

Bosentán¹⁴⁻¹⁷

Antagonista dual de los receptores A y B de la endotelina. Fue el primer fármaco vasodilatador pulmonar oral disponible para el tratamiento de la HAP. Se utiliza a dosis

de 125 mg/12 h aunque en niños se debe ajustar al peso. Su utilidad ha sido evaluada en 5 ensayos controlados y aleatorizados en los que se ha demostrado una mejora en cuanto a la capacidad de ejercicio, la clase funcional, variables ecocardiográficas y hemodinámicas así como el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico. Se trata del único fármaco testado específicamente en un estudio de pacientes con HAP secundario a cardiopatías congénitas (Síndrome de Eisenmenger) en el que su uso demostró una mejoría en la distancia caminada en la prueba de 6 minutos marcha sin objetivarse un empeoramiento concomitante en la oxigenación. En la actualidad su utilización en Europa está autorizado para el tratamiento de pacientes con HAP en clase funcional II/III de la New York Heart Association (NYHA). Como efectos secundarios se han descrito la presencia de hepatotoxicidad (5-10%), la presencia de anemia, cefalea, rubor y edemas. En el año 2005 se presentaron los datos del estudio TRANX-PMS SOBRE 4994 pacientes que recibieron tratamiento con este fármaco y fueron seguidos durante 2 años y que confirmó su perfil de seguridad. Su uso está contraindicado en el embarazo. La utilización concomitante de sildenafil incrementa en un 50% los niveles plasmáticos de este fármaco.

Ambrisentan^{18,19}

Antagonista selectivo del receptor A de la endotelina. En la actualidad su utilización en Europa está autorizado para el tratamiento de pacientes con HAP en clase funcional II/III de la NYHA. No interfiere con la warfarina, ketoconazol ni con anticonceptivos. Tampoco modifica los niveles terapéuticos del sildenafil. Por lo que se refiere a la alteración de las transaminasas esta presente en menos del 4% de los pacientes. Se utiliza a dosis de 5mg al día que se puede aumentar hasta los 10 mg en caso de respuesta insuficiente.

Desde un punto de vista práctico no existen diferencias clínicas importantes entre los 2 fármacos. Después de todo, la elección de los mismos vendrá dada por otra serie de factores tales como interacciones o la tasa de efectos adversos.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

La fosfodiesterasa 5 es un enzima que favorece la degradación del GMPC, potente vasodilatador y antiagregante inducido por la liberación de NO en la pared vascular. Actualmente disponemos de dos fármacos comercializados en el Estado Español.

Sildenafil²⁰⁻²¹

Se trata del primer inhibidor de la fosfodiesterasa 5 que ha sido aprobado para su uso en el tratamiento de los pacientes con HAP. Aunque la dosis aprobada es de 20 mg tres veces al día, la persistencia del efecto durante un año se ha demostrado sólo con la dosis de 80 mg tres veces al día. Recientemente se ha aprobado una preparación intravenosa para el uso en pacientes que transitoriamente no pueden utilizar la vía oral.

Desde un punto de vista hemodinámico sildenafil mejora el inotropismo del ventrículo derecho, incrementando el gasto cardíaco y disminuyendo la PAPm y las resistencias vasculares pulmonares. Recientemente se ha observado que este fármaco disminuye la presión capilar reduciendo de esta forma el gradiente transpulmonar. Este último hecho abre el paso a su potencial uso en el subgrupo de paciente con HP secundario a cardiopatía diastólica izquierda. La utilización concomitante de bosentan reduce en un 60% los niveles plasmáticos de este fármaco. Se desaconseja su empleo en pacientes tratados con nitritos.

Tadalafil²²

Se utiliza a dosis de 40 mg en una toma única diaria. A diferencia del sildenafil, no existen datos disponibles en la literatura que apoyen dosis más altas que las recomendadas en ficha técnica. El tratamiento combinado con bosentan reduce en un 26 % sus niveles plasmáticos. En general los diferentes estudios publicados parecen confirmar la idea de que tadalafil no es inferior a sildenafil en el manejo de estos pacientes.

Prostanoides

La prostaciclina es un importante mediador que participa en la homeostasis endotelial estimulando la producción de AMPc. Desde hace varias décadas se conoce que los niveles de este mediador están disminuidos en los pacientes con HAP lo que condujo a su potencial utilidad con fines terapéuticos.

Epoprostenol^{23,24}

Disponible para su empleo desde la década de los años 90, se trata del primer medicamento que fué aprobado para el tratamiento de la HAP. Es un potente vasodilatador pulmonar, inhibidor del crecimiento de las células musculares lisas con efecto antiagregante plaquetario. Su uso mejora la hemodinámica y la supervivencia de los pacientes diagnosticados de HAP. Se utiliza a dosis inicial de 1 a 2 ng/kg /minuto que se debe incrementar progresivamente hasta alcanzar el efecto deseado. El aumento progresivo de la dosis es necesario para evitar la taquifilaxia. Debido a su corta vida media (inferior a 6 minutos) se utiliza en infusión intravenosa continua utilizando un catéter venoso central. Además debemos de tener en cuenta que este producto es inestable a temperatura ambiente y debe ser conservado refrigerado, lo que obliga a cambios continuos del mismo en el dispositivo. Con el objeto de intentar solventar estos problemas un nuevo producto termoestable esta actualmente desarrollado y en fase de pre- comercialización en nuestro país. Debido a estos inconvenientes, elevado precio y efectividad su uso se reserva a pacientes en clase funcional IV.

Teprostetil²⁵

Análogo sintético de las prostaglandinas. Se utiliza por vía subcutánea. Su uso por vía intravenosa ha sido aprobado en algunos países. Actualmente se está estudiando la posibilidad de su uso por vía inhalatoria y oral. A diferencia del poprostenol presenta una vida media mayor y es termoestable lo que permite una mayor seguridad en caso de fallo en el mecanismo de dispensación. Aunque es cómodo para el paciente, el dolor en el sitio de infusión ha sido el principal inconveniente de este fármaco administrado por

vía subcutánea. No existen estudios comparando los dos productos.

Iloprost²⁶

Disponible en el Estado Español para su uso por vía inhalada. En teoría la principal ventaja de la terapia inhalada radica en su selectividad por el árbol vascular pulmonar lo que lo convierte en una opción atractiva para el tratamiento de esta entidad en el subgrupo de pacientes críticos con inestabilidad hemodinámica, en especial si requieren de ventilación mecánica. Su principal desventaja es su corta vida media que obliga a inhalaciones frecuentes (6 a 9 al día).

Terapia combinada

La posibilidad de actuar de forma simultánea sobre varias dianas terapéuticas representa una opción atractiva de cara al manejo terapéutico del paciente con HAP. No obstante la falta de estudios definitivos y el coste económico de este tipo de estrategias limitan la utilidad de la misma. Actualmente, y de acuerdo a la opinión expresada en las diferentes guías de práctica clínica, el tratamiento combinado se recomienda utilizar en el subgrupo de pacientes con enfermedad "no controlada" con monoterapia. La posibilidad de utilizar terapia combinada como tratamiento de inicio actualmente sólo se contempla en los pacientes que se encuentran en clase funcional IV.

Futuros tratamientos

El mejor conocimiento de la biopatología de esta enfermedad ha permitido la identificación de nuevas dianas terapéuticas. Actualmente existe más de una decena de moléculas en diferentes fases de desarrollo. De todas ellas nos vamos a centrar someramente en una serie de fármacos, algunos de los cuales se encuentran actualmente en fase muy avanzada de su desarrollo o incluso pendientes de próxima comercialización.

Riociguat²⁷

La guamilato ciclasa es una enzima que participa en la cascada de señalización del óxido nítrico/cGMP, elemento fundamental en la regulación del tono vasomotor pulmonar. En los pacientes con HP esta enzima puede hacerse insensible al NO lo que provoca una disminución en los niveles de cGMP. Riociguat es el primer miembro de la nueva familia de fármacos que van a actuar estimulando esta enzima, tanto de forma sinérgica con el NO, potenciando sus efectos, como independientemente de éste. Los resultados preliminares de un estudio en fase II han demostrado un potencial efecto beneficioso de este fármaco en pacientes diagnosticados de HAPI o asociada a enfermedad tromboembólica crónica tanto "naives" como en tratamiento concomitante con bosentán. En los próximos meses se espera la publicación de diferentes estudios que han evaluado su potencial papel en el manejo de los pacientes con HP secundaria a cardiopatía (Grupo II), enfermedad tromboembólica (Grupo IV) e HAP (Grupo I).

Imatinib^{28,29}

Se trata de un fármaco utilizado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Es un inhibidor del receptor de la tyrosin-kinasa que actúa provocando la inhibición del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), elemento que está involucrado en la patogénesis de la HAP. Presenta el inconveniente de su cardiotoxicidad que podría limitar su utilidad en estos pacientes. Se han publicado los resultados de un estudio en fase II que ha incluido pacientes sintomáticos a pesar de tratamiento vasodilatador previo. En este estudio se vio que imatinib era capaz de mejorar la hemodinámica de estos pacientes. Los resultados fueron más marcados en el subgrupo de pacientes con una enfermedad más severa. Actualmente se están a la espera de los resultados de nuevos estudios que confirmen estos hallazgos.

Fasudil³⁰

Se trata de una nueva molécula que actúa como inhibidor de la rho kinasa. Esta kinasa se expresa en muchas célu-

las de la vasculatura participando en multitud de funciones tales como la proliferación, contracción y regulación del músculo liso vascular. Por otro lado la activación de la vía rho kinasa podría condicionar la respuesta a los prostanoïdes y de los antagonistas de los receptores de la endotelina, abriendo las puertas a efectos sinérgicos en tratamientos combinados. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico con una forma oral para evaluar su potencial utilidad en estos pacientes.

Macitentan³¹

Se trata de un nuevo fármaco oral, de próxima comercialización que pertenece a la familia de los antagonistas duales de los receptores de la endotelina. A diferencia de bosentán, macitentan presenta una mejor distribución tisular y una mayor capacidad de interacción a los receptores lo que permitiría reducir las dosis. Además parece presentar un menor número de interacciones con otros fármacos lo cual ha permitido mejorar el perfil de seguridad del fármaco. Actualmente está pendiente de publicación los resultados de un estudio en Fase III realizado en pacientes con HAP idiopática y formas asociadas.

Además de estas moléculas que hemos revisado someramente existe otra multitud en diferentes fases de investigación clínica. Como consecuencia de todo esto, es posible que en los próximos años asistamos a un auténtico cambio en el manejo de esta enfermedad hasta ahora considerada como incurable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galiè N, Hoepfer M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-37.
2. Simonneau G, Ribbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: s43-54.
3. Galiè N, Manes A, Negro L, et al. A meta analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30: 394-403.
4. Escribano P, Barberá JA, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la Hipertensión Pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 583-96.

5. Sitbon O, Galiè N. Treat to target strategies in pulmonary arterial hypertension: the importance of using multiples goals. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 272-78.
6. Swiston JR, Johnson SR, Granton JT. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary hypertension: A systematic review of the literature. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 1588-607.
7. Raymond R, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-19.
8. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.
9. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9:838-47.
10. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034-41.
11. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313-21.
12. Sitbon O, Humbert M, Ios V, et al. Who benefits from long-term calcium channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A440.
13. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
14. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
15. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-100.
16. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, placebo controlled study. *Circulation* 2006; 114(1): 48-54.
17. Weber C, Banken L, Birnboeck H, et al. Effect of the endothelin receptor antagonist bosentan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 847-54.
18. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, 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: 3010-19.
19. Oudiz RJ, Galiè N, Olschewski H, et al. Long term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 1971-81.
20. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
21. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al. Long term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 140: 1274-83.
22. Galiè N, Brunge BH, Ghofrani HA, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST). *Circulation* 2009; 119: 2894-2903.
23. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485-91.
24. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
25. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostenil, a prostacyclin analogue in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
26. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
27. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 2010; 36:792-9.
28. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 1412-13.
29. Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1171-77.
30. Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, et al. Acute vasodilator effect of inhaled fasudil, a specific rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels* 2010; 25: 144-49.
31. Raja SG. Macitentan, a tissue-targeting endothelin receptor antagonist for the potential oral treatment of pulmonary arterial hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 1066-73.