

ARTÍCULOS ORIGINALES

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Experiencia de 10 años en el tratamiento con epoprostenol en perfusión intravenosa continua en hipertensión pulmonar arterial grave

Marta Pombo Jiménez^a, Pilar Escribano Subías^b, Rocío Tello de Meneses^b, Miguel Ángel Gómez-Sánchez^b, Juan Delgado Jiménez^b, Regina Dalmau González-Gallarza^b, María Lázaro Salvador^b, Isidro Hernández Rodríguez^c, Juan Tascón Pérez^b y Carlos Sáenz de la Calzada^b

^aUnidad de Cardiología. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

^cServicio de Anestesia y Reanimación. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Introducción. La hipertensión pulmonar (HTP) primaria y sus formas asociadas tienen un curso habitualmente progresivo y fatal, modificado en la última década por el tratamiento con prostaciclina.

Objetivo. Analizar retrospectivamente la eficacia del tratamiento con epoprostenol (prostaciclina sintética) en perfusión intravenosa continua en HTP primaria y sus formas asociadas, comparándola con tratamiento convencional (anticoagulación, digoxina y diuréticos).

Métodos. Entre 1990 y 2000, 31 pacientes con HTP arterial grave en clase funcional (CF) III/IV de la NYHA recibieron tratamiento con epoprostenol en perfusión intravenosa continua a través de catéter tipo Hickman y bomba de perfusión portátil. Se compara su supervivencia con un grupo de 16 pacientes tratados convencionalmente.

Resultados. El tiempo de seguimiento en el grupo de prostaciclina fue de 33,25 meses y en el de tratamiento convencional 20 meses. La supervivencia a 1,3 y 5 años fue del 86, 50 y 38%, respectivamente, en los pacientes tratados con epoprostenol, del 40% al año y 3 años y del 8% a los 5 años en los pacientes tratados convencionalmente ($p = 0,02$). Se observó una mejora en la CF y en la distancia recorrida en el test de 6 min en los pacientes tratados con epoprostenol ($p < 0,01$). El sistema de infusión fue un problema grave y causó 3 muertes fundamentalmente por infección.

Conclusión. El epoprostenol en perfusión intravenosa continua mejora la supervivencia y la capacidad funcional en los pacientes con HTP arterial, a pesar de las complicaciones graves relacionadas con el sistema de infusión.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar. Prostaglandinas. Insuficiencia cardíaca.

Ten Years' Experience in Continuous Intravenous Epoprostenol Therapy in Severe Pulmonary Arterial Hypertension

Introduction. Primary pulmonary hypertension and its associated forms is a progressive and often fatal disease, the course of which has been favourably modified by prostacyclin therapy in the last decade.

Objective. The aim of this study is to analyze retrospectively the efficacy of continuous intravenous epoprostenol (synthetic prostacyclin) therapy in pulmonary arterial hypertension, and to compare it with conventional therapy (anticoagulants, digoxin and diuretics).

Methods. Between 1990-2000, 31 patients with severe precapillary pulmonary hypertension in functional class III or IV went on continuous intravenous epoprostenol therapy, administered by a portable infusion pump through a Hickman catheter. We compared their survival with a group of 16 patients treated with conventional therapy alone.

Results. Time of follow-up was 33.25 months in the prostacyclin group and 20 months in the conventional group. The one- three- and five- year survival rates were 86%, 50% and 38% respectively for patients treated with epoprostenol compared with 40%, 40% and 8% survival rates at identical periods for patients treated conventionally ($p = 0,02$). Functional class and the mean distance walked in the 6 minutes test were improved in patients treated with prostacyclin ($p < 0,01$). Serious complications attributable to the delivery system included 3 deaths, mainly due to infection.

Conclusion. Continuous intravenous epoprostenol therapy improves survival and exercise capacity in patients with severe pulmonary arterial hypertension despite potentially serious complications attributable to the delivery system.

Key words: Pulmonary hypertension. Prostaglandins. Heart failure.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dra. M. Pombo Jiménez.
Unidad de Cardiología. Hospital Costa del Sol.
Carretera nacional 340, km 187. 29600 Marbella. Málaga. España.
Correo electrónico: mpomboj@nexo.es

Recibido el 9 de mayo de 2002.

Aceptado para su publicación el 14 de octubre de 2002.

VER EDITORIAL EN PÁGS. 228-9

ABREVIATURAS

CF: clase funcional.
 HTP: hipertensión pulmonar.
 PAP: presión arterial pulmonar.
 PGI₂: prostaciclina.
 SAT: síndrome del aceite tóxico.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HTP) primaria es una enfermedad caracterizada por el aumento progresivo de la presión arterial y resistencia vascular pulmonares, que evoluciona finalmente a fracaso ventricular derecho, deterioro de clase funcional (CF) y muerte¹. Se han utilizado diversos tratamientos: agentes vasodilatadores, anticoagulantes, oxigenoterapia y diuréticos, sin conseguir modificar significativamente el curso rápidamente progresivo y fatal de esta enfermedad (supervivencia media de 2,8 años desde el diagnóstico)².

El epoprostenol (prostaciclina sintética [PGI₂]) es un potente vasodilatador y antiagregante plaquetario, con propiedades antiproliferativas y citoprotectoras. El tratamiento crónico con epoprostenol mejora significativamente el perfil hemodinámico, la calidad de vida y la capacidad de esfuerzo en los pacientes con HTP primaria³⁻⁵. En un estudio controlado con placebo de 3 meses de duración, el tratamiento con epoprostenol demostró prolongar la supervivencia⁶. En la bibliografía publicada, el efecto beneficioso sobre la supervivencia en el tratamiento crónico a largo plazo se ha analizado comparando la supervivencia de los pacientes tratados con la serie histórica del registro americano de HTP primaria^{5,7}.

La HTP asociada al síndrome de aceite tóxico (SAT) y a las colagenosis es similar anatomopatológicamente a la HTP primaria y, en ella, el tratamiento con epoprostenol también ha demostrado ser eficaz⁸.

El objetivo de este estudio retrospectivo es comunicar nuestra experiencia con epoprostenol en perfusión intravenosa continua en pacientes con HTP arterial severa y analizar el impacto en la supervivencia de los pacientes tratados con epoprostenol comparándola con nuestra serie histórica, que recibió tratamiento convencional.

MÉTODOS

Se incluyeron los pacientes con HTP severa de naturaleza primaria y formas asociadas remitidas a nuestra unidad desde septiembre de 1981 hasta enero de 2000 para valoración y tratamiento. El protocolo de evaluación se resume en la tabla 1. El diagnóstico de HTP se estableció a partir del cateterismo derecho, con presión arterial pulmonar (PAP) media mayor de 25 mmHg.

Los pacientes fueron excluidos si presentaban hipoxemia secundaria a enfermedad pulmonar (definida como saturación arterial sistémica menor del 80%), enfermedad pulmonar restrictiva, definida a partir de una capacidad pulmonar total < 60% de la esperable, enfermedad tromboembólica, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50%, presión capilar pulmonar > 15 mmHg y cardiopatía congénita como causa de su HTP. A partir de 1995 se introdujo en la valoración inicial la realización del test de 6 min y el test agudo vasodilatador con epoprostenol. Se definió al paciente que respondía a la terapia como aquel que presentaba un descenso de la PAP media mayor del 20% de la basal o más de 10 mmHg, sin disminución significativa del gasto cardíaco o de la presión arterial sistémica. Los pacientes respondedores recibieron tratamiento con antagonistas del calcio.

En el seguimiento se realizó evaluación periódica de los signos y síntomas derivados de la HTP, de la CF y, a partir de 1995, de la capacidad de ejercicio con test de 6 min.

El tratamiento con PGI₂ se inició en nuestra unidad de HTP en agosto de 1990. A los pacientes que recibieron tratamiento con PGI₂ previo a 1998 (fecha de aprobación en España de la indicación del epoprostenol para tratamiento de la HTP) se les informó debidamente, firmaron consentimiento y aceptaron el tratamiento bajo la formulación de uso compasivo. La terapia con epoprostenol se iniciaba con dosis de 2 ng/kg/min, incrementando la dosis de forma escalonada (1-2 ng/kg/min) hasta obtener una respuesta clínica óptima (mejora de la CF e incremento de los metros recorridos en el test de 6 min). Posteriormente se incrementaba la dosis del fármaco ante la presencia de deterioro clínico.

La administración de epoprostenol se realizó entre 1990 y 1992 mediante un reservorio marca Port-a-cath alojado en una bolsa subcutánea y conectado a un catéter introducido en vena subclavia y utilizando para la perfusión del fármaco una aguja que traspasaba la piel y el tapón del reservorio. A partir de 1993, la infusión crónica se realizó mediante un sistema de infusión que

TABLA 1. Protocolo de evaluación

Historia clínica
Exploración física
Electrocardiograma
Radiografía de tórax
Ecocardiograma
Pruebas de función respiratoria
Gammagrafía de ventilación perfusión
Tomografía computarizada torácica
Evaluación de la clase funcional
Test de 6 min caminando
Cateterismo derecho basal
Test agudo vasodilatador

consistía en un catéter Hickman insertado en subclavia y tunelizado subcutáneamente a lo largo de la línea paraesternal, abocando su extremo proximal en piel a la altura del quinto espacio intercostal. Tanto la aguja como el catéter se conectaban a una bomba de infusión portátil.

Análisis estadístico

Se utiliza la prueba de χ^2 para la comparación de variables independientes categóricas, y se recurrirá a la prueba exacta de Fisher cuando proceda. Las variables cuantitativas continuas se expresan como media \pm desviación estándar (DE), y se realizan comparaciones de medias por medio del test de la t de Student o por análisis de la varianza cuando proceda. La supervivencia con ambos grupos de tratamiento se calcula mediante tablas de vida y se procede a su estudio comparativo mediante el test de *log-rank*.

RESULTADOS

Se remitieron 58 pacientes con HTP desde septiembre de 1981 hasta enero de 2000: once se excluyeron al ser respondedores en el test agudo vasodilatador y ser tratados con antagonistas del calcio, dieciséis constituyen la serie histórica o grupo control, ya que se les trató antes de que estuviese disponible la PGI₂, o bien rechazaron esta forma de tratamiento, y treinta y uno recibieron tratamiento con PGI₂.

De los 31 pacientes tratados con PGI₂ desde agosto de 1990 hasta enero de 2000, diecisiete eran formas primarias, ocho asociadas a SAT, cinco eran colagenosis (tres esclerodermias y dos enfermedades mixtas de tejido conectivo) y una era infección por el VIH. La serie histórica está constituida por 16 pacientes con HTP severa: diez asociadas a SAT, tres esclerodermias y tres formas primarias. Las características demográficas, clínicas y hemodinámicas basales de ambos grupos se describen en la tabla 2. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a las características basales, excepto una mayor incidencia de HTP asociada al SAT ($p = 0,03$) en el grupo tratado convencionalmente. En ambos grupos la HTP era severa y los pacientes presentaban una importante limitación funcional (clase III/IV de la NYHA), así como una alta incidencia de insuficiencia cardíaca.

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes tratados con PGI₂ fue de 33,25 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%: 24,07-42,44). La dosis máxima alcanzada fue de $12,46 \pm 6,9$ ng/kg/min. Durante el seguimiento, 12 pacientes murieron (40%), siendo las causas de muerte: 2 sepsis fatales, un neumotórax iatrogénico, e insuficiencia cardíaca derecha (ICD) refractaria en 9 pacientes. Por otra parte, 3 enfermos dejaron el tratamiento durante el seguimiento. Cinco pacientes se so-

TABLA 2. Parámetros clínicos y hemodinámicos basales

	PGI ₂ (n = 31)	Convencional (n = 16)	p
Edad	38 \pm 13	38 \pm 16	0,95
Sexo (V/M)	9/22	5/11	1
NYHA (III/IV)	25/6	10/6	0,28
PSP ETT	96,69 \pm 14,14	92,75 \pm 27,07	0,57
IC basal	15 (48%)	11 (68%)	0,22
PAD (mmHg)	12 \pm 4	13 \pm 6	0,73
PAPm (mmHg)	68 \pm 14	67 \pm 11	0,84
GC (l/mn)	3,1 \pm 1,2	2,9 \pm 0,8	0,61
Sat O ₂ AP (%)	49 \pm 10	57 \pm 6	0,06
RVP (U. Wood)	20 \pm 8	21 \pm 6	0,71

GC: gasto cardíaco; IC: insuficiencia cardíaca; PAD: presión en aurícula derecha media; PAPm: presión en arteria pulmonar media; PSP ETT: presión sistólica en arteria pulmonar medida por ecocardiograma; RVP: resistencias vasculares pulmonares; Sat O₂ AP: saturación de oxígeno en arteria pulmonar; V/M: varón/mujer; U. Wood: unidades Wood.

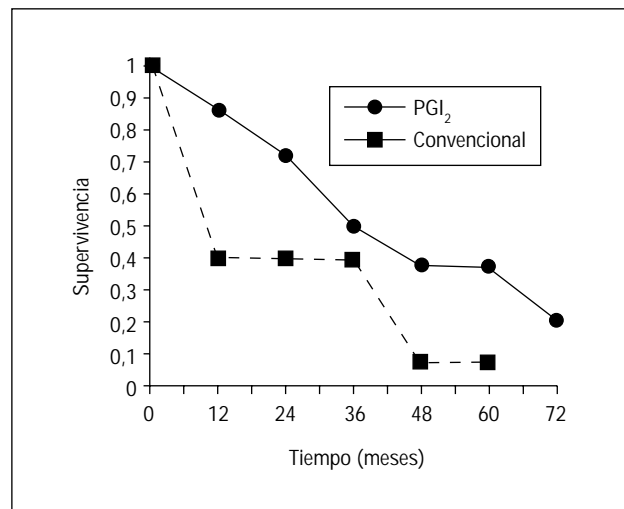


Fig. 1. Curvas de supervivencia en pacientes tratados con PGI₂ y tratamiento convencional.

metieron a trasplante (1 unipulmonar, 1 bipulmonar y 3 cardiopulmonar), tras una media de 26,8 meses de tratamiento con PGI₂. Once pacientes vivían al final del seguimiento bajo tratamiento activo. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes con tratamiento convencional fue de 20 meses (IC del 95%: 6,14-34,47). La supervivencia de los pacientes tratados con PGI₂ a 1, 3 y 5 años fue del 86, 50 y 38%, respectivamente, frente al 40% al año y 3 años, y 8% a los 5 años en los pacientes tratados convencionalmente. Las curvas de supervivencia en ambos grupos de tratamiento, obtenidas por el método actuarial, se reflejan en la figura 1. En el test de *log-rank* comparativo se observa una diferencia estadísticamente significativa entre las dos curvas ($p = 0,02$). La mediana de supervivencia en el grupo de PGI₂ fue de 36,67 meses, en comparación con el grupo convencional, en el que fue de tan sólo 10,12 meses.

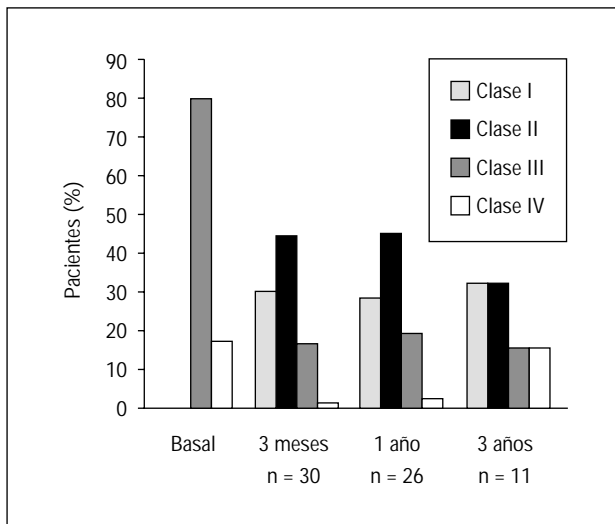


Fig. 2. Clase funcional en pacientes tratados con PGI₂.

El efecto del tratamiento crónico con PGI₂ en la capacidad funcional de los pacientes con HTP severa se evaluó mediante el análisis de la variación de la CF de la NYHA durante el seguimiento. En la figura 2 se describe la evolución de la CF. La mejora de la CF fue marcada y precoz, y resultó estadísticamente significativa al tercer mes, primer y tercer año de seguimiento respecto a la situación basal.

La capacidad de ejercicio fue evaluada mediante el test de 6 min caminando, que fue planteado en 22 de los 31 pacientes tratados con PGI₂, y no fue posible su realización en cuatro de ellos por estar en CF IV (incapacidad total de ejercicio). Se produjo un aumento claro y estadísticamente significativo de los metros recorridos basalmente (233 ± 150) con respecto al tercer mes (443 ± 78 ; $p = 0,000$) y primer año de tratamiento (432 ± 174 ; $p = 0,000$). A partir de los 3 años la diferencia no es significativa, aunque todavía se aprecia una tendencia a una mayor distancia recorrida respecto al test basal (388 ± 156 ; $p = 0,066$).

En referencia a las complicaciones derivadas del sistema de infusión, se produjeron 2 sepsis fatales derivadas del catéter y una muerte por neumotórax iatrogénico durante el procedimiento de implantación del Hickman, además de 4 sepsis no fatales en 4 pacientes. Asimismo se registraron 5 infecciones locales de la puerta de entrada y 9 bacteriemias por catéter. En total se registraron 20 infecciones en 11 pacientes, con una media de 1,8 infecciones por paciente y una tasa de incidencia de 0,22 infecciones totales/paciente/año (0,05 infecciones/paciente/año para las infecciones locales y 0,06 para las bacteriemias). Además, se produjeron 9 desplazamientos de catéteres. En total se insertaron 58 catéteres permanentes (10 Port-a-cath y 48 Hickman) con una media de 1,8 catéteres/paciente.

Los pacientes respondedores a la infusión aguda de epoprostenol tratados con antagonistas del calcio (amlodipino) presentaron una mejora significativa de la CF ($3 \pm 0,7$ a $2 \pm 0,7$; $p = 0,003$), así como de los metros caminados en el test de 6 min (324 ± 91 a 448 ± 92 ; $p = 0,002$) y de la presión sistólica pulmonar ($92,6 \pm 23$ a $57,1 \pm 28$; $p = 0,011$)⁹.

DISCUSIÓN

El tratamiento con PGI₂ en nuestros pacientes produjo una clara mejora de la capacidad de ejercicio y de la supervivencia, en relación con los pacientes tratados convencionalmente. La eficacia del tratamiento con PGI₂ en los pacientes con HTP primaria es conocida³⁻⁵. En 1996 se realizó un estudio aleatorizado de 12 semanas de duración en 81 pacientes con HTP primaria. Los pacientes tratados con PGI₂ mejoraron su capacidad de esfuerzo, perfil hemodinámico y supervivencia respecto a los que recibieron únicamente tratamiento convencional⁶. Para analizar el impacto del tratamiento crónico con PGI₂, la mayoría de los autores comparan sus pacientes tratados con prostaciclina con un grupo control seleccionado del registro americano de HTP^{5,7}, mientras que nosotros analizamos la diferencia de supervivencia entre los pacientes tratados con prostaciclina y nuestra serie histórica. La supervivencia de los pacientes con HTP grave con tratamiento crónico con PGI₂ descrita en la bibliografía es similar a la de nuestra serie (86, 72 y 50% a 1, 2 y 3 años, respectivamente).

Nuestros pacientes presentan HTP arterial de diferente etiología: primaria, SAT, colagenosis e infección por VIH, y todas ellas presentan un curso clínico y características histopatológicas similares a la forma primaria. En nuestro país, la epidemia del SAT permitió presenciar el desarrollo de la vasculopatía pulmonar desde sus fases iniciales hasta sus estadios avanzados de HTP severa, indistinguibles de la forma primaria¹⁰. Actualmente estas formas de HTP severa se están tratando de forma eficaz con PGI₂, y los resultados obtenidos son superponibles a los obtenidos en nuestra serie^{8,11-13}.

Observamos una mejora significativa en la CF y en los metros recorridos en el test de 6 min en el grupo tratado con epoprostenol, que se aprecia ya a los 3 meses de tratamiento, manteniéndose durante el primer y segundo años, y comenzando a declinar a los 3 años de tratamiento. Nuestros resultados, en cuanto al incremento de la distancia recorrida tras la instauración del tratamiento con PGI₂, son similares a los descritos en otros trabajos, como los de Rubin et al¹⁴, Barst et al⁶ y Wax et al¹⁵. Por otra parte, no existe consenso sobre el protocolo de evaluación de estos pacientes ni, concretamente, sobre el régimen óptimo de la terapia con epoprostenol. Robbins et al¹⁶ describen un intervalo de dosis máxima entre 0,5 y 270 ng/kg/min, tras requerir

información a 19 centros sobre más de 500 pacientes, siendo variable el régimen de modificación de dosis. En nuestra serie la dosis media de PGI₂ es menor a la utilizada en otros grupos (12,46 ng/kg/min), ya que fue el deterioro clínico el determinante del aumento de dosis y no una pauta preestablecida.

En nuestra serie no hemos obtenido datos concluyentes acerca de la variación de los parámetros ecocardiográficos durante el tratamiento con PGI₂, porque el protocolo de evaluación ha ido variando con el tiempo, y éste es un estudio retrospectivo. No obstante, la tendencia actual es a la valoración del tamaño y función del ventrículo derecho, ya que se considera que el efecto beneficioso de la PGI₂ es fundamentalmente sobre el remodelado ventricular derecho (por su efecto citoprotector y antiproliferativo) más que sobre las presiones pulmonares¹⁷.

La tasa de infecciones totales descrita en nuestra serie es discretamente menor a la comunicada en otras series¹⁸⁻²⁰, sobre todo a expensas de las infecciones locales. La presencia de complicaciones derivadas del sistema de infusión ha justificado la búsqueda de otras formas de administración del fármaco (subcutánea, inhalada y oral), que se están investigando hoy día con resultados prometedores²¹⁻²³.

En nuestra serie incluimos a los enfermos tratados con PGI₂ (aquellos con HTP grave en CF III/IV en ausencia de respuesta al test agudo vasodilatador), excluyendo a los pacientes tratados con antagonistas del calcio (aquellos con respuesta al test agudo vasodilatador), por tratarse de un grupo con mejor pronóstico, en el que se ha demostrado a largo plazo una mejora clínica significativa y la reducción de la PAP y de la mortalidad^{24,25} (supervivencia del 95% a los 5 años). La opción terapéutica del trasplante se reservaba para aquellos pacientes en CF IV, a pesar de tratamiento médico óptimo que incluyera la PGI₂²⁶.

Las limitaciones fundamentales de nuestro estudio son: *a*) el tamaño diferente y reducido de ambos grupos de tratamiento (menor el de tratamiento convencional), aunque dada la baja prevalencia de esta enfermedad constituye una población representativa; *b*) el tiempo de seguimiento mayor en el grupo de PGI₂ que en el de tratamiento convencional, aunque dicha diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,11$), y *c*) el carácter es retrospectivo. El manejo terapéutico y la forma de evaluación se ha modificado durante el tiempo de seguimiento, sin permitir un análisis homogéneo de todos los pacientes.

CONCLUSIÓN

El epoprostenol en perfusión intravenosa continua mejora la supervivencia y la capacidad funcional en los pacientes con HTP primaria y sus formas asociadas, a pesar de las complicaciones graves relacionadas con el sistema de infusión.

AGRADECIMIENTO

Nuestro más sincero agradecimiento a Fernando Romero, DUE adscrito a la Unidad de Hipertensión Pulmonar del Hospital Universitario 12 de Octubre, sin cuya inestimable ayuda no hubiese sido posible este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Giuliani ER, Brandenburg RO, Weidman WH, Edwards WD. The natural history of idiopathic pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1981;47:422.
2. Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1991;115:343.
3. Jones DK, Higgenbottam TW, Wallwork J. Treatment of primary pulmonary hypertension with intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Br Heart J* 1987;57:270-8.
4. Conte JV, Gaine SP, Orens JB, Harris T, Rubin LJ. The influence of continuous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:679-85.
5. 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.
6. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296-301.
7. Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, Romano MA, Beckmann XJ, Georgiou D, et al. Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:343-9.
8. Humbert M, Sánchez O, Fartoukh M, Jagot JL, Sitbon O, Simmoneau G. Treatment of severe pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases with continuous iv epoprostenol (prostacyclin). *Chest* 1998;114:80S-2S.
9. Hernández P, Gómez-Sánchez MA, Lázaro M, Tello R, Escribano P, Hernández F, et al. Hipertensión Pulmonar Primaria: tratamiento a largo plazo con amlodipino [abstract]. *Rev Esp Cardiol* 2001;54 (Supl 2):118
10. Gómez-Sánchez MA, Sáenz de la Calzada C, Gómez Pajuelo C, Martínez Tello FJ, Mestre de Juan MJ, James TN. Clinical and pathologic manifestation of pulmonary vascular disease in the toxic oil syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1539-5.
11. Badesch D, Tapson V, McGoon M, Brundage B, Rubin L, Wigley F, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum disease. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34.
12. Aguilar R, Farber H. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1846-50.
13. Martínez Torres MA, Pavón Jiménez R, Corzo Delgado J, Pastor Torres L. Hipertensión pulmonar asociada a infección por VIH: revisión de 4 casos. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:673-7.
14. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon MD, Barst RJ, William W, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). *Ann Intern Med* 1990;112:485-91.
15. Wax D, Garofano R, Barst RJ. Effects of long-term infusion of prostacyclin on exercise performance in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1999;116:914-20.

16. Robbins IM, Christman BW, Newman JH, Matlock R, Loyd JE. A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114:1269-75.
17. Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997;95:1479-86.
18. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001;86(Suppl I):i1-i13.
19. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273-7.
20. Higgenbottam 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.
21. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerting S, Adler-Schuermeyer A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al. Long term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000;342:1866-70.
22. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Hoyer M. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH study group. *Ann Intern Med* 2000;132:435-43.
23. Simonneau G, Barst R, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
24. Rich S, Kauffmann 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.
25. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987;76:135-41.
26. Sáenz de la Calzada C, Sánchez V, Velásquez MT, Tello R, Gómez-Sánchez MA, Delgado J, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:194-210.