

# Hipertensión Pulmonar en la Insuficiencia Cardíaca

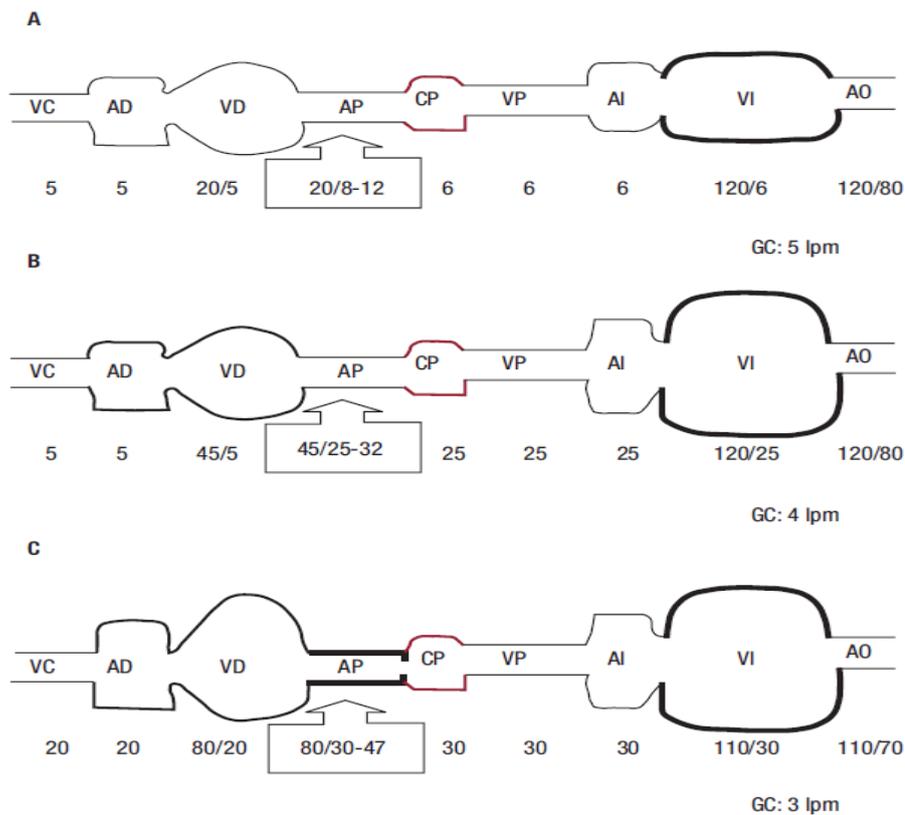
*.Servicio de Cardiología.*

## I. INTRODUCCIÓN:

- La HP asociada a cardiopatía izquierda (HP grupo 2) es una entidad fisiopatológica y hemodinámica presente en una amplia variedad de situaciones clínicas que afectan a las estructuras cardíacas izquierdas. En el paciente con insuficiencia cardíaca la presencia de HP y la función del ventrículo derecho son factores determinantes del cuadro clínico, elementos esenciales en la valoración pronóstica y variables indispensables para algunas de las más importantes decisiones terapéuticas. En general su presencia es un factor que deteriora la capacidad funcional, ensombrece el pronóstico y empeora los resultados quirúrgicos.
- Se estima que aproximadamente el 60% de los pacientes con disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo y el 70% de los que presentan disfunción diastólica aislada sufren HP.
- La definición de HP causada por cardiopatía izquierda se define como PAP media  $\geq$  25 mmHg en reposo y una presión de enclavamiento pulmonar (PCP)  $>$  15 mmHg.
- El pulmón, además de oxigenar la sangre venosa, tiene la singular característica de ser el único órgano por el que pasa todo el volumen minuto a «baja presión», incluso cuando durante el ejercicio se puede hasta quintuplicar el volumen minuto. Ello es posible gracias a la enorme reserva del lecho vascular pulmonar. Esta capacidad contribuye a regular el llenado del ventrículo izquierdo manteniendo el gradiente transpulmonar (GTP;  $GTP = PAP \text{ media} - PCP$ ) en valores normales, próximos a 5-7 mmHg.
- La HP en el paciente con insuficiencia cardíaca puede ser pasiva o reactiva (y ésta, a su vez, reversible o fija), aunque en la práctica clínica la mayor parte de las veces es mixta, es decir, pasiva con un componente reactivo asociado (Figura 1). Cuando en el paciente con insuficiencia cardíaca se produce una elevación de la PCP, inicialmente hay un aumento «pasivo» de la PAPm, con objeto de mantener un GTP normal que sea suficiente para facilitar el flujo de la circulación pulmonar hacia el corazón izquierdo. Sin embargo, la elevación crónica de la PCP se acompaña de un aumento «reactivo» de la PAPm, que se añade al componente pasivo, con lo que aumenta el GTP. La guía de práctica clínica en HP introduce una definición hemodinámica adicional en esta entidad: HP pasiva cuando el GTP es  $\leq$  12 mmHg y reactiva o desproporcionada cuando el GTP es  $>$  12 mmHg. El componente reactivo, a su vez, tiene un componente dinámico o funcional producido por estímulos vasoconstrictores y un componente fijo. El primero es, en general, reversible ante estímulos vasodilatadores. Sin embargo, el componente fijo refleja remodelado en la arteria muscular pulmonar, fundamentalmente hipertrofia de la media y en menor grado, fibrosis de la íntima. Por ello, el vaso arterial pulmonar pierde parcialmente su capacidad vasodilatadora. Dependiendo de la cuantía de esa pérdida, la HP reactiva será más o menos reversible (o fija) ante los fármacos

vasodilatadores. La HP reactiva finalmente produce disfunción del VD (ya que la presión pulmonar es el principal determinante de su poscarga) y, al final, disminución del volumen minuto e insuficiencia cardíaca derecha.

*Figura 1: Esquema de la circulación pulmonar. A: Paciente sano. B: Insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar leve "pasiva". C: Insuficiencia cardíaca avanzada e hipertensión pulmonar severa "reactiva". Se reflejan las presiones (mmHg). VC: Vena cava. AD: Aurícula derecha. VD: Ventrículo derecho. AP: Arteria pulmonar. CP: Capilar pulmonar. VP: Vena pulmonar. AI: Aurícula izquierda. VI: Ventrículo izquierdo. AO: Aorta. GC: Gasto cardíaco.*



- La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sufren algún grado de HP. Sin embargo, aunque se desconocen muchos aspectos de esta asociación, es conocido que la mayor severidad y duración de la enfermedad cardiológica se asocian a un mayor grado de HP. En presencia de disfunción y dilatación ventricular izquierda, sin duda la disfunción sistólica contribuye a la elevación de la presión venosa pulmonar. **Sin embargo, el mayor grado de disfunción diastólica y de insuficiencia mitral funcional se relacionan más estrechamente con el desarrollo y la severidad de la HP.**

- Hay que destacar que existe gran variabilidad en el grado de HP asociada a insuficiencia cardíaca. Aunque se desconocen los mecanismos implicados en esta variable respuesta, es posible que intervengan factores genéticos. **De hecho, elevaciones severas de la presión arterial pulmonar (sistólica  $\geq 80$  mmHg) sólo ocurren en menos de un tercio de los pacientes con elevación de la presión venosa pulmonar.**

- ¿ Qué factores contribuyen a que la HP pasiva se haga reactiva ?:

Si en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática se produce inicialmente daño vascular de origen incierto, lo que provoca secundariamente remodelado y finalmente HAP, en la HP causada por insuficiencia cardiaca ocurre lo contrario: el desencadenante inicial es una hipertensión arterial pasiva, que probablemente a través del daño endotelial inicie el proceso de remodelado vascular que terminará en HP severa y fija. Parece que el estrés hemodinámico generado por el componente pasivo de la HP, la activación neurohormonal propia de la insuficiencia cardiaca y la producción local y sistémica de citocinas desencadenan daño endotelial que inicia el remodelado en el vaso arterial pulmonar (aumento de endotelina y disminución de óxido nítrico, con efecto global vasoconstrictor).

Los cambios arteriales más característicos se producen en las arterias pulmonares musculares. El elemento más llamativo es la hipertrofia de la media, que a menudo es severa y generalmente mayor que la que puede observarse en pacientes con HAP (grupo 1) para grados comparables de HP. La hipertrofia de la media de las arterias musculares se asocia con muscularización de las arteriolas. Otro factor arterial habitualmente presente es la fibrosis de la íntima, generalmente excéntrica y no obstructiva.

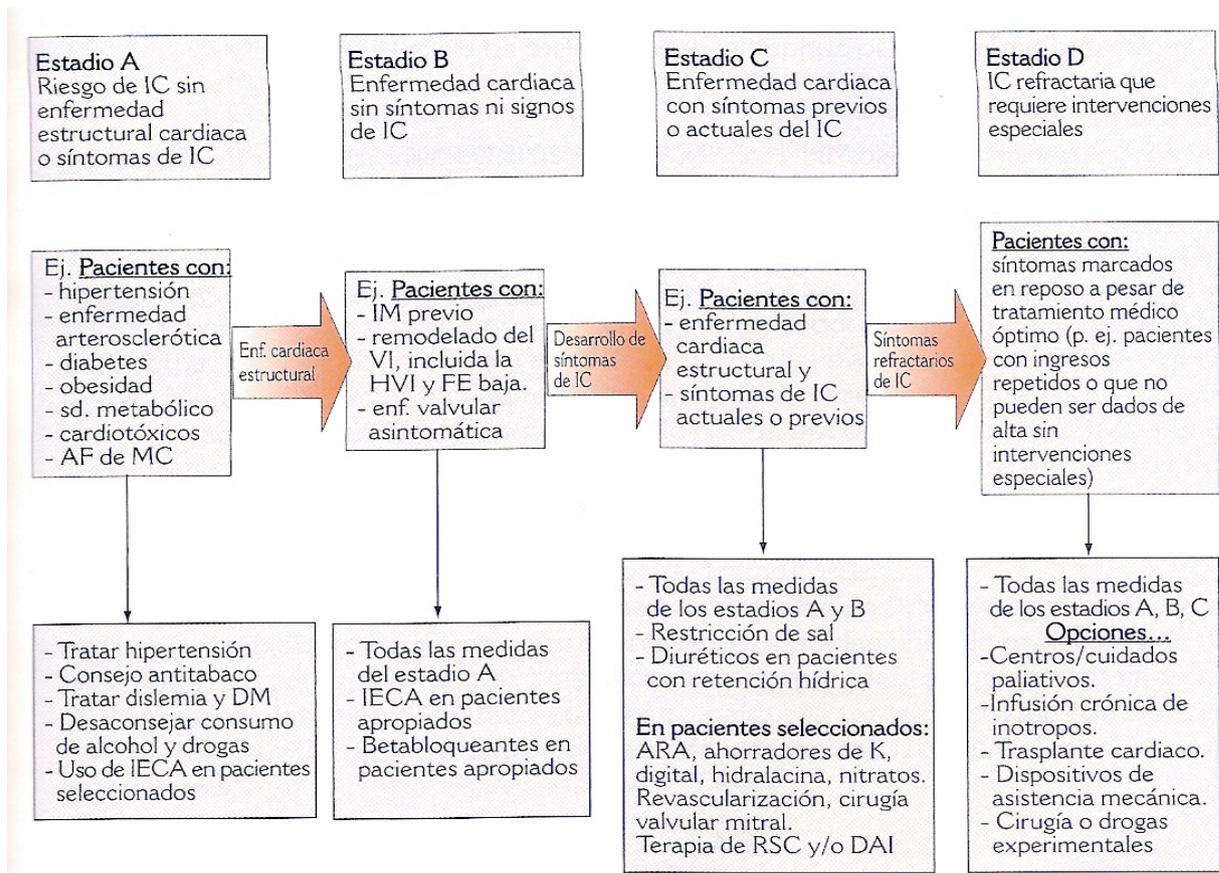
- En la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal los aspectos fisiopatológicos e histopatológicos han sido mucho menos estudiados. Sin embargo, en un reciente estudio poblacional, en el que la prevalencia de HP en este tipo de pacientes se estudió mediante ecocardiografía Doppler, se demostró la presencia de HP en el 83% de los pacientes, y en muchos casos de grado severo. En ese mismo estudio se comprobó que el grado de HP en muchos casos era desproporcionado para el grado de precarga izquierda, lo que apuntaría a un componente reactivo vascular, como en los pacientes con insuficiencia cardiaca de mecanismo sistólico.

- No en todas las circunstancias en que se advierte HP asociada a insuficiencia cardiaca es necesario un estudio hemodinámico diagnóstico. Sólo en circunstancias en que sea necesario afinar la severidad y/o reversibilidad de la HP (paciente candidato a trasplante o asistencia ventricular) es imprescindible un estudio hemodinámico específicamente dirigido a conocer el grado de HP.

## **II. TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDIACA**

- La HP asociada a insuficiencia cardiaca carece de tratamiento específico. De igual manera, ningún fármaco aprobado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca está contraindicado por la presencia de HP. En una proporción importante de pacientes la HP es reversible con fármacos, al menos parcialmente, ya que predomina el componente pasivo. Por ello, la optimización del tratamiento médico y la terapia de resincronización reducen de forma significativa la PCP y secundariamente la PAP media. En los pacientes con disfunción ventricular, la optimización del tratamiento médico precisa en ocasiones de un ciclo de tratamiento inotrópico. *Figura 2.*

Figura 2: Clasificación y tratamiento de los estadios evolutivos de la insuficiencia cardiaca



IC: Insuficiencia cardiaca. AF: Antecedentes familiares. MC: Miocardiopatía. IM: Infarto miocardio. VI: Ventrículo izquierdo. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda. FE: Fracción de eyección. DM: Diabetes Mellitus. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA: Antagonistas del receptor de angiotensina II, RSC: Resincronización cardiaca. DAI: Desfibrilador automático implantable.

• Recientemente la *Heart Failure Association* de la *ESC* presentó las nuevas guías sobre el manejo de la insuficiencia cardiaca, destacando, con respecto a las previas del año 2008 lo siguiente:

1) **Extensión de la indicación** de los antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides (**aldosterona**) a **todos los pacientes con síntomas NYHA II-IV y FEVI < 35% a pesar de tratamiento con IECAs (o ARA II, si intolerancia a IECAs) y betabloqueantes** con el fin de reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte prematura.

2) **Ivabradina:**

a) Debería de ser considerada para reducir el riesgo de hospitalización por IC en **pacientes en ritmo sinusal con FEVI ≤ 35%, frecuencia cardiaca ≥ 70 lpm y persistencia de síntomas (NYHA II-IV) a pesar de tratamiento con BB a dosis basada en la evidencia (o máxima dosis tolerada), IECAs (o ARAII) y un antagonista del receptor mineralocorticoide (o ARAII).** *Recomendación IIa, nivel de evidencia B.*

b) Puede ser considerada para reducir el riesgo de hospitalización por IC en **pacientes en ritmo sinusal con FEVI  $\leq$  35%, frecuencia cardiaca  $\geq$ 70 lpm, incapaces de tolerar un BB. Estos pacientes deberían además recibir un IECA (o ARAII) y un antagonista del receptor mineralocorticoide (o ARAII).** Recomendación IIb, nivel de evidencia C.

- 3) Ampliación de la terapia de resincronización cardiaca a pacientes con disfunción sistólica menos sintomáticos y en ritmo sinusal.
- 4) Reconocimiento del aumento del uso de dispositivos de asistencia ventricular en la IC terminal como puente al trasplante o en pacientes “altamente seleccionados” como terapia de destino.

• **Fármacos con efecto vasodilatador “selectivo” del lecho vascular pulmonar en la hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardiaca (HP Grupo 2):** Las guías de práctica clínica actualmente no recomiendan el uso de vasodilatadores selectivos pulmonares. Sin embargo, debido a que la HP por cardiopatía izquierda representa actualmente la causa más frecuente de HP en la población, se han realizado diferentes estudios para probar su eficacia. (*Tabla 1*).

√ Hay que señalar que algunos autores, como en el estudio de *F. Haddad et al<sup>4</sup>* la **HP en los pacientes del grupo 2 se considera vasorreactiva** cuando las *Resistencias vasculares pulmonares son  $< 2,5$  U. Wood en ausencia de hipotensión arterial sistémica tras el uso de agentes vasorreactivos.* Esta definición de vasorreactividad es **DIFERENTE** de la utilizada en los pacientes con HP del grupo 1 (ver “test agudo de vasorreactividad”).

En la tabla 1 se muestra los principales ensayos clínicos que utilizaron vasodilatadores “selectivos” de la circulación pulmonar.

Tabla 1: Principales ensayos clínicos que utilizaron vasodilatadores “selectivos” en la HP por cardiopatía izquierda

Fármaco	Estudio	Población estudiada	HP criterio inclusión	Resultado
Epoprostenol (4 ng/kg/min)	FIRST	IC con disfunción ventricular. NYHA III-IV (n = 471)	No	Reduce la PCP y las RVP y aumenta el InC. Su administración a largo plazo continua intravenosa aumento la mortalidad.
Bosentan 125 mg/12 horas	ENABLE	IC con disfunción ventricular. NYHA III-IV (n = 1613; 1,5 años)	No	No mejoría clínica. Aumento el riesgo de retención hídrica
Bosentan 8 – 125 mg/12h	Kaluski et al <sup>5</sup>	IC con disfunción ventricular. NYHA III-IV (n = 94; 20 semanas)	Si (PAP sistólica > 40 mmHg)	No diferencias en parámetros hemodinámicos ni ecocardiográficos. Efectos adversos más frecuentes
<b>Bosentan<sup>▶</sup></b> <b>125 mg/12 h</b>	Prospectivo: Pérez – Villa et al. ESPAÑA <sup>10</sup>	22 ptes alto riesgo para trasplante cardíaco (HP severa: RVP = 6 ± 2 UW, GTP = 22 ± 7 mmHg),	Si  RVP = 6 ± 2 UW GTP=22 ± 7 mmHg	<b>Disminución de la RVP con respecto al grupo control. Sólo en tres enfermos que recibieron dicho tto no se objetivó mejoría hemodinámica. Tras el tto con Bosentan, el 64% se sometieron a Tx cardíaco</b>
Darusentan	EARTH	NYHA II-IV (n = 642)	No	No mejoró el remodelado ventricular izquierdo, los síntomas clínicos ni el pronóstico
Tezosentan 50–100 mg/h iv	RITZ-5	Edema agudo pulmón	No	Mejora la hemodinámica pero no los síntomas clínicos ni el pronóstico de los de la insuficiencia cardiaca reaguizada*.
<b>Sildenafil**</b> 25 mg/8h	Observacional: Guazzi et al <sup>7</sup>	IC. 6 meses. N = 40	No	<b>Mejoría recuperación de la FC con sildenafil</b>
<b>Sildenafil**</b> 25–75 mg/8h	Randomizado: Lewis et al <sup>8</sup>	IC con disfunción ventricular. NYHA II-IV (n = 34)	Si  (PAP media ≥ 25 mmHg)	<b>Reducción RVP, pico de VO<sub>2</sub>, mejoría test marcha y menores hospitalizaciones</b>
<b>Sildenafil**</b> 50mg/12h	Observacional: Guazzi et al <sup>9</sup>	IC. 6 meses. N = 46	No	<b>Reducción en la RVP, pico de VO<sub>2</sub>, y mejor capacidad ventilatoria</b>

FIRST: Flolan International Randomized Survival Trial. ENABLE: Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure. EARTH: EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure. IC: Insuficiencia cardíaca. PCP: Presión de enclavamiento pulmonar. RVP: Resistencia vascular pulmonar. InC: Índice cardíaco. PAP: Presión arterial pulmonar. VO<sub>2</sub>: Consumo de O<sub>2</sub> por los tejidos. \*Tal vez la dosis administrada de este fármaco no haya sido la adecuada. Recientemente se ha comprobado que la administración de dosis bajas de tezosentan (1-25 mg/h) es hemodinámicamente activa y puede reducir las concentraciones de BNP. Aunque los efectos hemodinámicos con 1 mg/h son mínimos y aparecen tardíamente, pueden ser persistentes. Nuevos estudios son necesarios para comprobar si estas dosis pueden producir mejoría clínica<sup>6</sup>.

- \*\*El citrato de sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5 (enzima muy presente en el lecho vascular pulmonar), que a través de un aumento de las concentraciones de GMP cíclico produce relajación de la célula muscular lisa y causa vasodilatación. Sus efectos hemodinámicos agudos (dosis oral, 50-100 mg) son: reducción de la PAP media y RVP (en mayor grado que la sistémica), sin apenas modificar la PCP ni el índice cardíaco. También se ha visto que mejora la capacidad funcional en el paciente con insuficiencia cardíaca de mecanismo sistólico y que un tratamiento crónico durante 3 y meses mejora la hemodinámica, la capacidad funcional y la calidad de vida de estos pacientes. No obstante, hay que tener en cuenta el poder inotrópico positivo de este fármaco, que puede contribuir a un efecto inotrópico positivo en los pacientes con insuficiencia cardíaca con disfunción ventricular. Recientemente se ha demostrado también la eficacia de dicho fármaco en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada:

*Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Target of Phosphodiesterase-5 Inhibition in a 1 year – Study (Guazzi et al; Circulation 2011;124:164-174)*

Estudio randomizado, doble ciego comparando placebo frente a sildenafil. Se realizó una evaluación basal, a los 6 meses y 12 meses. Se midieron los parámetros hemodinámicos, la evaluación pulmonar, parámetros ecocardiográficos y la calidad de vida. El End point primario fue valorar la hemodinámica pulmonar y la función del VD en ptes con HP por IC con Fracción de Eyección conservada.

Se incluyeron 44 pacientes y se aleatorizaron a placebo (n=22) o sildenafil (n=22) a dosis 50 mg/8h. A los **6 meses** no hubo diferencias en el grupo placebo, pero si en el grupo con sildenafil, en **mejoría en la calidad de vida y mejoría significativa en la presión sistólica pulmonar** (-44.0±13%) y en la **función de VD**, en el sentido de desplazamiento hacia a la izquierda de la curva de Frank-Starling, aumento de TAPSE (+69,0±19%) y FE del VD (+17±8,3%) y **reducción de las presiones en aurícula derecha** (-54±7,2%). Estos efectos pudieran haber resultado de cambios en el pulmón (reducción del contenido de agua en el pulmón y mejoría en la conductancia gaseosa alveolo-capilar +15,8±4,5%), la vasculatura pulmonar (resistencia arteriolar -71.0±8,2%) y función cardíaca izda (PCP -15,7±3,1%; índice cardíaco +6,0±9,2%). **Los efectos a 6 meses se mantenían al año.** De este estudio se sugiere que en IC con FE<sub>p</sub>, el sildenafil modula la vasoconstricción pulmonar, mejora la función del VD y reduce las dimensiones del VD. Como consecuencia de esto, la inhibición crónica de la PDE-5 podría facilitar el llenado del VI a través de la interdependencia ventricular. Asimismo la mejoría en la conductancia gaseosa de la membrana alveolo-capilar, reflejo de la reabsorción del líquido intersticial pulmonar y su relación con la presión en aurícula derecha sugiere que el drenaje linfático pulmonar, un mecanismo seguro frente al edema

intersticial, puede ser al menos parcialmente restaurado por la reducción de la presión en aurícula derecha.

En definitiva este estudio mejora el conocimiento de la IC con FEp y genera nuevas hipótesis. En el momento actual está en marcha el estudio Evaluating the Effectiveness of Sildenafil at Improving Health Outcomes and Exercise Ability in People With Diastolic Heart Failure (RELAX). Será especialmente interesante confirmar estos hallazgos beneficiosos.

► Recientemente se ha objetivado mejoría en pacientes con hipertensión pulmonar post-capilar reactiva con el uso de tratamiento específico con Bosentan. Serán necesarios más estudios para sentar las bases fisiopatológicas de dicha enfermedad y poder generalizar su tratamiento:

**<sup>10</sup>Bosentan in heart transplantation candidates with severe pulmonary hypertension: efficacy, safety and outcome after transplantation.**

Perez-Villa F, Farrero M, Cardona M, Castel MA, Tatjer I, Penela D et al. Heart Failure and Heart Transplantation Unit, Hospital Clinic, IDIBAPS, Barcelona, Spain. Clin Transplant. 2012 Aug 2. doi: 10.1111/j.1399-0012.2012.01689.x. [Epub ahead of print]

En este estudio **prospectivo, 22 pacientes** considerados de alto riesgo para trasplante cardíaco por hipertensión pulmonar severa (RVP =  $6 \pm 2$  unidades Wood, GTP =  $22 \pm 7$  mmHg), recibieron bosentan 125 mg dos veces al día. Se realizó CCD a los cuatro meses (n = 22) y 12 meses (n = 9). Hubo 11 pacientes que rechazaron participar, constituyendo el grupo control. **Después de cuatro meses, las RVP disminuyeron en un 38% en los pacientes que recibieron bosentan (n = 22), mientras que aumentó en un 25% en el grupo control (p = 0,001).** Los enfermos que recibieron **bosentan durante 12 meses** (n = 9), experimentaron **una reducción del 60% en comparación con el valor inicial de la RVP (p = 0,003).** Sólo tres pacientes (14%) no presentaron mejoría hemodinámica con bosentan. Después del tratamiento con bosentan, 14 pacientes (64%) fueron sometidos a trasplante cardíaco. Los pacientes con RVP elevadas que recibieron bosentan mostraron una tendencia hacia una mejor supervivencia al año frente a los enfermos que presentaban unas RVP < 2,5 U.Wood trasplantados en el mismo período de tiempo (93% vs 83%).

**Bosentan improved persistent pulmonary hypertension in a case after implantation of a left ventricular assist device.** Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Kato N, Minatsuki S, Muraoka H et al. *J Artif Organs*. 2012 Sep 27. [Epub ahead of print]

- Actualmente las recomendaciones para la HP causada por enfermedad cardiaca izquierda según las últimas guías de práctica clínica<sup>11</sup> son:

Enunciado	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Se recomienda el <b>tratamiento óptimo para la cardiopatía izquierda</b> subyacente en pacientes con HP causada por cardiopatía izquierda	I	C
Los pacientes con HP «desproporcionada» causada por cardiopatía izquierda deberían participar en Ensayos controlados con distribución aleatoria dirigidos hacia los fármacos específicos para la HP*	IIa	C
El uso de una terapia específica de fármacos para la HAP no se recomienda en pacientes con HP causada por cardiopatía izquierda	III	C

\* En pacientes con HP grupo 2 *una vez establecido el tratamiento médico óptimo, candidatos a trasplante cardiaco o evaluados en CCEE de Insuficiencia – Cardiaca, ante la persistencia de HP severa “desproporcionada”, una vez individualizado el caso y establecido contacto con la Unidad de Referencia (H. Universitario 12 Octubre en nuestro caso), evaluar la introducción de tratamiento específico.*

## BIBLIOGRAFIA:

1. La circulación pulmonar en la insuficiencia cardíaca. Juan F. Delgado. Puesta al día. Corazón derecho y circulación pulmonar (III). Rev Esp Cardiol. 2010;63(3):334-45.
2. Todas las respuestas en insuficiencia cardíaca. Javier Segovia Cubero et al. McGraw-Hill Interamericana. ISBN: 978-84-481-7102-5.
3. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012.
4. Haddad F, Kudelko K, Mercier O, Vrtovec B, Zamanian RT, de Jesus Perez V. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: characteristics, emerging concepts, and treatment strategies. Prog Cardiovasc Dis. 2011 Sep-Oct;54(2):154-67. doi: 10.1016/j.pcad.2011.06.003.
5. Kaluski E, Cotter G, Leitman M et al: Clinical and Hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension. A multi-center randomized study. Cardiology. 2008;109:273-280.
6. Cotter G, Kaluski E, Stangl K, Pacher R, Richter C, Milocotter O et al. The hemodynamic and neurohormonal effects of low doses of tezosentan (an endothelin A/B receptor antagonist) in patients with acute heart failure. Eur J Heart Fail. 2004;6:601-9.
7. Guazzi M, Arena R, Pinkstaff S et al. Six months of sildenafil therapy improves heart rate recovery in patients with heart failure. Int J Cardiol. 2009;136:341-343.
8. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. Circulation. 2007 Oct 2;116(14):1555-62.
9. Guazzi M. Sildenafil and phosphodiesterase-5 inhibitors for heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2008 Jun;5(2):110-4.
10. Bosentan in heart transplantation candidates with severe pulmonary hypertension: efficacy, safety and outcome after transplantation. Perez-Villa F, Farrero M, Cardona M, Castel MA, Tatjer I, Penela D et al. Heart Failure and Heart Transplantation Unit, Hospital Clinic, IDIBAPS, Barcelona, Spain. Clin Transplant. 2012 Aug 2. doi: 10.1111/j.1399-0012.2012.01689.x. [Epub ahead of print]
11. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, en colaboración con la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Versión corregida el 27 de abril de 2011.*