



Efecto de riociguat en tres pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica críticamente enfermos en un centro hospitalario de tercer nivel en Puebla, México

Herrera-García JC^{1,2}, Sánchez-Pérez R², Jaramillo-Arellano LE¹, Espinosa-Arellano A¹

Resumen

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una enfermedad difícil de diagnosticar y tratar. Forma parte de un grupo de enfermedades catastróficas con mortalidad alta en los pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar. En la actualidad, el tratamiento está determinado por medicamentos con múltiples vías de inactivación de la remodelación pulmonar, como los antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y prostaciclina. Riociguat, una molécula soluble que estimula la vía de la guanilato ciclasa del óxido nítrico, es un medicamento aprobado, prometedor en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar asociada con enfermedad tromboembólica. Riociguat ha demostrado mejoría significativa en la tolerancia al ejercicio y en los parámetros clínico-funcionales. Se comunican tres casos de pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica, críticamente enfermos, de diferentes causas, en clase funcional IV de la consulta externa de nuestro centro y que tuvieron alivio notable con la administración de riociguat. Los casos descritos ofrecen evidencia inicial en nuestra práctica médica acerca de los beneficios de riociguat en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica críticamente enfermos, al optimizar parámetros clínicos y hemodinámicos. Estos beneficios han permitido al paciente una mejor calidad de vida y disminuir de manera radical la mortalidad.

PALABRAS CLAVE: riociguat, hipertensión pulmonar, enfermedad tromboembólica crónica.

¹Unidad de hipertensión pulmonar, Hospital Universitario de Puebla.

²Unidad de hipertensión pulmonar, departamento de Cardioneumología, Fundación Madonna Di Guadalupe.

Recibido: 29 de octubre 2015

Aceptado: abril 2016

Correspondencia

Dr. José Carlos Herrera García
Unidad de Hipertensión Pulmonar
Hospital Universitario de Puebla
Fundación Madonna Di Guadalupe
Avenida Kepler 2143, Reserva Territorial Atlixcáyotl
72190 Puebla, Puebla
jchg10@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Herrera-García JC, Sánchez-Pérez R, Jaramillo-Arellano LE, Espinosa-Arellano A. Efecto de riociguat en tres pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica críticamente enfermos en un centro hospitalario de tercer nivel en Puebla, México. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):364-370.



Med Int Méx. 2016 May;32(3):364-370.

Effect of riociguat in three critically ill patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a tertiary hospital in Puebla, Mexico.

Herrera-García JC^{1,2}, Sanchez-Pérez R², Jaramillo-Arellano LE¹, Espinosa-Arellano A¹

Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a difficult disease to diagnose and treat. It is part of a group of catastrophic diseases with high mortality in the group of patients diagnosed with pulmonary hypertension. The therapy is currently determined by a group of drugs with multiple pathways inactivation in lung remodeling as endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors and prostacyclin. Recently, riociguat, a soluble molecule that stimulates guanylate cyclase pathway of nitric oxide, is a drug approved promising in the treatment of pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with thromboembolism. In recent years, riociguat has shown significant improvement in exercise tolerance and hemodynamic parameters that allow clinical improvement. These cases described provide initial evidence of our medical practice on the benefits of riociguat in critically ill patients with pulmonary hypertension secondary to thromboembolism, in which clinical and hemodynamic parameters improvement was achieved. These benefits have enabled the patient a better quality of life and reduce mortality dramatically.

KEYWORDS: riociguat; pulmonary hypertension; chronic thromboembolic disease

¹Unidad de hipertensión pulmonar, Hospital Universitario de Puebla.

²Unidad de hipertensión pulmonar, departamento de Cardioneumología, Fundación Madonna Di Guadalupe.

Correspondence

Dr. José Carlos Herrera García
Unidad de Hipertensión Pulmonar
Hospital Universitario de Puebla
Fundación Madonna Di Guadalupe
Avenida Kepler 2143, Reserva Territorial
Atlixcáyotl
72190 Puebla, Puebla
jchg10@yahoo.com.mx

ANTECEDENTES

En los pacientes con hipertensión pulmonar persistente deben considerarse dos diagnósticos diferenciales importantes: hipertensión arterial pulmonar e hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica, enfermedades poco frecuentes hace unos años cuya prevalencia se ha elevado recientemente debido a mejores métodos diagnósticos y a la búsqueda minuciosa por parte de los médicos.

La causa de la hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica aún es indefinida, tomando en cuenta que el principio de la enfermedad está determinado por émbolos pulmonares no resueltos y que enfermedades como el lupus eritematoso sistémico y trombofilias hereditarias tienen más riesgo de provocarla debido a un episodio previo de tromboembolia pulmonar. En los últimos años, las enfermedades respiratorias crónicas como enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

neumopatías intersticiales, apnea del sueño y cáncer han elevado su prevalencia como causa de la enfermedad.¹⁻⁵

Los estudios hemodinámicos en hipertensión arterial pulmonar e hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica describen como diagnóstico hemodinámico los datos determinantes de la enfermedad (presión arterial pulmonar media mayor a 25 mmHg en reposo, presión en cuña menor a 15 mmHg y resistencias vasculares pulmonares mayores a tres unidades Wood).⁶⁻⁹ El ecocardiograma torácico ha tenido relevancia en el diagnóstico presuntivo de la enfermedad en la elevación de la presión sistólica de la arteria pulmonar y disfunción del ventrículo derecho, acompañados de la elevación del péptido natriurético cerebral como marcador de disfunción ventricular. En términos sintomáticos, los pacientes tienen intolerancia al ejercicio, disnea al ejercicio, síncope, dolor torácico, palpitaciones y edema.¹⁰⁻¹²

Las metas de los tratamientos actuales están dirigidas a mejorar la clase funcional, incrementar la capacidad de ejercicio, normalizar la función ventricular derecha, disminuir la progresión de la enfermedad y aumentar la supervivencia. En sentido histórico, los agentes orales como los antagonistas del receptor de la endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 han sido el tratamiento de primera línea; sin embargo, en la actualidad los pacientes han tenido que recibir un segundo medicamento para el control de la enfermedad, sobre todo en etapas avanzadas con hipertensión severa.¹³⁻¹⁶

Riociguat es la primera molécula de una clase de tratamiento llamado “estimulante de la vía de la guanilato ciclasa de la vía del óxido nítrico (sGC)”; tiene doble mecanismo de acción: el primero es sensibilizar la sGC para activar el receptor del óxido nítrico; el segundo es mediante la generación del guanosín monofosfato cíclico (cGMP), al estimular la vasodilatación,

con efectos antiinflamatorios, antifibróticos y antiproliferativos.¹⁷⁻²⁰

En estudios clínicos controlados, riociguat ha demostrado que mejora la caminata de seis minutos (más de 30 metros vs más de 6 metros con placebo), ayuda en la disminución de las resistencias vasculares, péptido natriurético cerebral y muestra mejoría en la clase funcional, así como en las escalas de disnea, como Borg y mMRC.²¹⁻²²

CASOS CLÍNICOS

Se comunican tres casos de pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica críticamente enfermos, de diferentes causas, en clase funcional IV de la consulta externa de nuestro centro y que tuvieron alivio notable con la administración de riociguat. La revisión de los expedientes y los estudios complementarios se basaron en los estándares éticos del comité de nuestra institución. Los tres pacientes dieron su consentimiento de comunicación de casos. Todos los casos se informaron al comité de Neumología, Hemodinámica, Cirugía de Tórax y Cardiología de la institución (Cuadro 1).

Caso 1

Paciente femenina de 60 años de edad, con antecedente de apnea del sueño grave sin tratamiento durante cinco años. Ingresó a nuestro centro por padecer disnea en reposo, síncope, hipoxemia severa y cianosis generalizada, así como saturación de 50% al aire del ambiente; disminución de ruidos respiratorios bilaterales. Se le inició tratamiento con oxígeno a dosis altas y ecocardiograma, con reporte de presión sistólica de la arteria pulmonar de 90 mmHg; se continuó con tratamiento a base de ventilación mecánica no invasiva, con alivio de la hipoxemia de 80%; además de tratamiento con diurético, oxígeno,

**Cuadro 1.** Mejoría clínico-funcional de los pacientes con riociguat

Parámetro	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3	
	Antes de riociguat	Después de riociguat	Antes de riociguat	Después de riociguat	Antes de riociguat	Después de riociguat
Disnea	+	+/-	+	-	+	+/-
Borg	5	2	6	3	5	2
mMRC	4	3	4	3	4	3
Síncope	+	-	+	-	+	-
CF WHO NYHA	IV	III	IV	III	IV	III
Caminata de seis minutos	6 metros	30 metros	5 metros	15 metros	5 metros	25 metros
spO ₂ AA (%)	79	88	50	75	60	79
spO ₂ FiO ₂ 32%	80%	90%	75%	82%	82%	89%
Frecuencia cardíaca (lpm)	110	88	110	90	110	88
PSAP (mmHg)	88	60	90	78	85	70
Ventilación mecánica no invasiva	Diurna y nocturna	Nocturna	Diurna y nocturna	Nocturna	Diurna y nocturna	Nocturna

+: presente; -: ausente; +/-: intermitente; mMRC: The Modified Medical Research Council; CF WHO NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; pO₂: saturación parcial de oxígeno; AA: al aire ambiente; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; lpm: latidos por minuto.

anticoagulantes, espirolactona y sildenafil a dosis de 25 mg/8 horas, VO. A las 72 horas tuvo alivio de los síntomas, se envió nuevamente a ecocardiograma, mismo que reportó presión sistólica de la arteria pulmonar de 88 mmHg, así como disnea intermitente mediante ventilación mecánica no invasiva. El gammagrama pulmonar documentó múltiples zonas de hipoperfusión de manera bilateral, por lo que se concluyó el diagnóstico de hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica.

Se intentó que la paciente realizara caminata de seis minutos, con reporte de seis metros caminados con saturación de 80%, con fracción inspirada de oxígeno en 60%. La radiografía de tórax reportó cardiomegalia y la espirometría reportó patrón restrictivo leve a moderado (capacidad vital forzada 55%). Se le inició tratamiento con riociguat 1 mg/12 horas, VO, durante un mes, con alivio importante de los síntomas, alivio de la disnea de Borg 5 a 2 y escala modificada de disnea de 4 a 3; continuó con oxígeno suplementario, a dosis de 3 L/min y ventilación mecánica no invasiva nocturna, con alivio de

los síntomas. El caso fue discutido en conjunto con los servicios de Cardiología, Hemodinamia y Neumología; debido a la inestabilidad de la paciente, no se le practicó cateterismo cardíaco.

Tres meses después de iniciado el tratamiento con riociguat, la paciente incrementó la caminata de seis minutos, de 6 a 30 metros caminados, con disminución de la frecuencia cardíaca de 110 a 88 lpm, mejoría de la clase funcional de IV a III, disminución de la presión sistólica de la arteria pulmonar de 88 a 60 mmHg y saturación con oxígeno a 3 L/min de 88%; continuó con ventilación mecánica no invasiva. La paciente tuvo un cuadro de hipotensión durante el inicio del tratamiento, que se alivió a los dos días del mismo, sin repercusiones en la dosis. Está en espera de la realización de cateterismo cardíaco y aumento de la dosis de tratamiento.

Caso 2

Paciente femenina de 79 años de edad, con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica en tratamiento y antecedente de tromboembolia pul-

monar cinco años previos, con anticoagulación, tratada durante un año por fractura de cadera derecha y trombosis del miembro pélvico ipsilateral, así como obesidad. Ingresó a nuestro centro luego de hospitalización por neumonía, por persistir con hipoxemia severa de 50%, disnea en reposo, no tolerar el decúbito y padecer síncope; con ruidos respiratorios disminuidos bilaterales, saturación con fracción inspirada de 60%; la espirometría reportó patrón restrictivo moderadamente grave. Se le inició protocolo de estudio con la realización de angiotomografía, que evidenció múltiples trombos centrales y periféricos en ambas arterias pulmonares y subsegmentarias; ecocardiograma con presión sistólica de la arteria pulmonar de 90 mmHg.

A la paciente se le inició tratamiento con oxígeno a dosis altas, ventilación mecánica no invasiva, espironolactona y anticoagulantes. A las 48 horas tuvo deterioro respiratorio con saturación de 40%; se inició ventilación mecánica no invasiva continua a parámetros altos. La paciente se interconsultó con los servicios de Hemodinamia y Cirugía de tórax y se concluyó que no era apta para practicarle cateterismo o tratamiento quirúrgico debido a su estado respiratorio inestable. La clínica de hipertensión pulmonar decidió, previo consentimiento, iniciar tratamiento con riociguat a dosis de 1 mg/12 horas, VO, además del tratamiento ya establecido. A las 72 horas la paciente tuvo alivio de los síntomas, con retiro de la ventilación mecánica no invasiva continua a discontinua; el ecocardiograma de control reportó presión sistólica de la arteria pulmonar de 85 mmHg y saturación de 82% con fracción inspirada de oxígeno de 50%. Se intentó prueba de caminata de seis minutos, con resultado de cinco metros caminados con disnea y saturación de 81%.

Tres meses después de tratamiento con riociguat 1 mg/12 horas, VO, la paciente tuvo alivio de los síntomas: disnea Borg de 6 a 3; escala modificada de disnea de 4 a 3; ventilación mecánica no invasiva intermitente con oxígeno a dosis de 3 L/min; caminata de seis minutos de 5 a 15 metros

caminados; el ecocardiograma de control reportó presión sistólica de la arteria pulmonar de 78 mmHg en el protocolo de aumento de la dosis.

Caso 3

Paciente femenina de 68 años de edad, con diagnóstico de obesidad e hipertensión arterial sistémica; antecedente de colecistectomía laparoscópica, cinco años antes. Ingresó al servicio de Urgencias por cuadro de insuficiencia respiratoria aguda con saturación de 79%, taquicardia de 110 lpm y frecuencia respiratoria de 30 rpm. A su ingreso a hospitalización se le realizaron estudios paraclínicos, con los siguientes resultados: dímero D alto, cardiomegalia grado II e hipertrofia de las cavidades derechas en el electrocardiograma. Se le inició tratamiento con oxígeno a dosis altas, anticoagulantes y diuréticos, con alivio de los síntomas; además, se le inició protocolo de tromboembolia pulmonar. La angiotomografía de tórax reportó múltiples trombos subsegmentarios bilaterales; éstos no se observaron en los troncos centrales; el ecocardiograma reportó presión sistólica de la arteria pulmonar de 89 mmHg.

Por ello se decidió iniciar ventilación mecánica no invasiva continua con fracción inspirada de oxígeno de 60%; a las 72 horas de iniciado el tratamiento la paciente tuvo alivio de la disnea y mejoría en la oxigenación. Un nuevo ecocardiograma reportó presión sistólica de la arteria pulmonar de 85 mmHg, por lo que se decidió iniciar tratamiento con riociguat. Asimismo, el gammagrama pulmonar reportó múltiples zonas de hipoperfusión de manera bilateral, por lo que se concluyó el diagnóstico de hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica. Se intentó que la paciente realizara caminata de seis minutos, con reporte de cinco metros caminados con saturación de 80%, con fracción inspirada de oxígeno de 60%; la radiografía de tórax reportó cardiomegalia;



la espirometría demostró patrón restrictivo leve a moderado (capacidad vital forzada de 50%). Se le inició tratamiento con riociguat 1 mg/12 horas, VO, durante un mes, con alivio importante de los síntomas, mejoría en la escala de disnea de Borg 5 a 2 y escala modificada de disnea de 4 a 3; así como oxígeno suplementario a dosis de 3 L/min y ventilación mecánica no invasiva nocturna con alivio de los síntomas. El caso se discutió en conjunto con los servicios de Cardiología, Hemodinamia y Neumología; debido a la inestabilidad de la paciente no se consideró realizarle cateterismo cardiaco.

Tres meses después de iniciado el tratamiento con riociguat, la paciente incrementó la caminata de seis minutos de 5 a 25 metros caminados, con disminución de la frecuencia cardiaca de 110 a 88 lpm, mejoría de la clase funcional de IV a III, disminución de la presión sistólica de la arteria pulmonar de 85 a 70 mmHg, saturación con oxígeno a 3 L/min de 89% y continuó con ventilación mecánica no invasiva, así como con el protocolo de incremento de dosis.

DISCUSIÓN

Se publicaron recientemente las guías internacionales de la Sociedad Europea de Cardiología y Neumología de Hipertensión Pulmonar, en las que se incluyó a riociguat como tratamiento inicial, con recomendación IIB para pacientes con clase funcional según la Organización Mundial de la Salud II-III, así como tratamiento adicional en pacientes con clase funcional según la Organización Mundial de la Salud III-IV. Aún no existe un algoritmo reciente de su prescripción en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica en clase funcional IV, que fue el común denominador en nuestras pacientes.

Las tres pacientes estudiadas en nuestra serie de casos tuvieron una clase funcional de la

Organización Mundial de la Salud IV, además de comorbilidades y limitación pulmonar muy importante, con necesidad de ventilación mecánica no invasiva; sin embargo, mostraron alivio al iniciar el tratamiento con riociguat. A las pacientes no se les dio tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa debido a su inestabilidad, así como por su diagnóstico, y por iniciar un tratamiento que les ofreciera alivio durante las primeras horas de hospitalización.

Las pacientes tuvieron mejoría notable con la administración de riociguat, sobre todo en la capacidad ventilatoria y en el ejercicio, así como tolerancia al retiro de la ventilación, pues se trataba de pacientes críticamente enfermas que requerían dosis de oxígeno altas, con estado de salud crítico y probabilidades altas de desenlace fatal a corto plazo.

Luego de tres meses de tratamiento con riociguat, las pacientes mejoraron de manera parcial, con tolerancia a la caminata, toleraron la dieta, sin exacerbaciones, con disminución de la ventilación mecánica no invasiva. Hasta el momento están en vigilancia cada 15 días por la clínica de hipertensión pulmonar.

Las pruebas funcionales, como la caminata de seis minutos, son un patrón de referencia mundial de mejoría, luego de la administración del medicamento; en nuestros casos, las pacientes tuvieron mejoría notable, de permanecer en cama a dar algunos pasos. Por acuerdo del comité de ética del hospital, en conjunto con los servicios más importantes, se decidió no realizar cateterismo o algún otro tratamiento quirúrgico, debido al grado de inestabilidad que tenían las pacientes. El beneficio del medicamento permitió que las pacientes pasaran de la incapacidad a la actividad; no obstante, siguen en la lucha contra la hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica, por lo pronto, con incremento de la dosis en los próximos meses.

CONCLUSIÓN

Riociguat es una molécula nueva en el tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica pulmonar; en 2013 la aprobó la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos y ha comprobado su beneficio en este tipo de afecciones a corto plazo al mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los casos comunicados ofrecen evidencia inicial temprana en nuestra práctica médica de los beneficios del tratamiento en pacientes críticamente enfermos, al optimizar los parámetros fisiológicos, funcionales y hemodinámicos. Estos beneficios se han reportado en el tratamiento de primera o segunda línea de diversas enfermedades; por el momento, el beneficio de riociguat ha permitido a pacientes con clase funcional grado IV y críticamente enfermos, incorporarse a su vida cotidiana de la manera más integral posible.

REFERENCIAS

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
- Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;131:1917-1928.
- McNeil K, Dunning J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart* 2007;93:1152-1158.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:34-41.
- McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;114:1417-1431.
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:40-47.
- McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:73-81.
- Ruan C-H, Dixon RA, Willerson JT, Ruan KH. Prostacyclin therapy for pulmonary arterial hypertension. *Tex Heart Inst J* 2010;37:391-399.
- Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:60-72.
- Adempas: Whippany: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc; 2014. *Cardiol Ther*
- Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS, et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:881-891.
- Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation* 2011;123:2263-2273.
- Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol* 2013;218:279-313.
- Follmann M, Griebenow N, Hahn MG, et al. The chemistry and biology of soluble guanylate cyclase stimulators and activators. *Angew Chem Int Ed Engl* 2013;52:9442-9462.
- Stasch JP, Hobbs AJ. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb Exp Pharmacol* 2009;191:277-308.
- Dumitrascu R, Weissmann N, Ghofrani HA, et al. Activation of soluble guanylate cyclase reverses experimental pulmonary hypertension and vascular remodeling. *Circulation* 2006;113:286-295.
- Geschka S, Kretschmer A, Sharkovska Y, et al. Soluble guanylate cyclase stimulation prevents fibrotic tissue remodeling and improves survival in salt-sensitive Dahl rats. *PLoS One* 2011;6:21853.
- Becker EM, Stasch JP, Bechem M, et al. Effects of different pulmonary vasodilators on arterial saturation in a model of pulmonary hypertension. *PLoS One* 2013;8:73502.
- Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, PATENT-1 Study Group, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-340.
- Humbert MJ, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Efficacy of riociguat in pretreated *versus* treatment-naïve patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the phase III PATENT-1 study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:3534.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-329.
- Taichman DB, Ornelas J, Chung L, et al. Pharmacologic therapy for pulmonary hypertension in adults. CHEST guidelines and expert panel report. *Chest* 2014;146:449-475.