



Proceso diagnóstico en la hipertensión arterial pulmonar

Jaime Eduardo Morales Blanhir,¹ Ricardo Campos Cerdá,² María de Jesús R Rosas Romero³

RESUMEN. El diagnóstico de la hipertensión pulmonar requiere de un alto índice de sospecha.

El proceso diagnóstico involucra dos fases, *la detección* (determinar la etiología de los síntomas, demostrar la presencia de hipertensión pulmonar en pacientes de alto riesgo) y *la caracterización* (establecer el contexto clínico de la enfermedad, incluyendo los factores causales, enfermedades asociadas, alteraciones hemodinámicas, y secuelas).

En los pacientes sintomáticos se requiere de una evaluación exhaustiva para identificar una estrategia terapéutica adecuada que conlleve a disminuir los síntomas, mejorar la hemodinámica pulmonar y prolongar la sobrevida. En cambio, los pacientes asintomáticos requieren identificación de causas reversibles o tratables y una cuidadosa monitorización de la progresión de la enfermedad, para proponer una estrategia terapéutica conservadora (dependiendo de la severidad de las alteraciones hemodinámicas).

Una vez identificada la población de alto riesgo por medio de evaluación clínica, radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma, se debe realizar el cateterismo cardíaco derecho para confirmar el diagnóstico y documentar el comportamiento hemodinámico inicial.

Las herramientas que permiten determinar la supervivencia incluyen la clase funcional, capacidad al ejercicio, la evolución del comportamiento hemodinámico, la respuesta en el test de reactividad vascular pulmonar, función ventricular derecha, y factores bioquímicos como péptido cerebral natriurético, endotelina 1, niveles de troponina y ácido úrico. El seguimiento estrecho de estos pacientes se recomienda en centros especializados

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar idiopática, hipertensión arterial pulmonar, ecocardiograma, presión pulmonar media, cateterismo cardíaco derecho.

ABSTRACT. The early diagnosis require a high suspicious index, because the clinical picture is similar to other cardiovascular diseases.

The diagnostic approach includes two stages: detection (to determinate the nature of the clinical picture, establish the presence of pulmonary hypertension in high risk population) and characterization (to determine the specific clinical context, including causal factors, associated diseases, hemodynamic pattern and sequelae).

In symptomatic patients it is required a complete evaluation to identified a therapeutic strategy to reduce symptoms, improve the pulmonary vascular hemodynamics and increase survival. Otherwise, in non symptomatic patients is necessary to identify reversible causes and carefully monitoring of the course of the disease. This strategie permits to establish a non aggressive therapeutic approach (depending on severity of hemodynamics).

Once identified, by clinical evaluation, chest radiography, electrocardiogram and echocardiography. Right heart catheterization confirms the diagnosis, and documents initial hemodynamic pattern. Survival is determined by functional class, exercise capacity, hemodynamic evolution, response to reactivity test, right ventricular function, and biochemical parameters (brain natriuretic peptide, endotelin-1, troponins and uric acid). Long term evaluation and assessment must be done in specialized centers.

Key words: Idiopathic pulmonary arterial hypertension, pulmonary arterial hypertension, echocardiography, mean pulmonary arterial pressure, right heart catheterization.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) se define como la presión pulmonar media (PAPm) > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg durante el ejercicio, además de lo anterior, requiere demostrarse una presión capilar pulmonar < 15 mmHg. En sujetos sanos, la PAPm varía de 10 mmHg - 15 mmHg. Por estudio ecocardiográfico la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) oscila de 18 mmHg a 30 mmHg.

¹ Profesor Titular del Curso Cardioneumología.

² Residente Cardioneumología.

³ Co-Investigador Cardioneumología

Departamento Neumología, INNSZ

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir. Departamento Neumología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas Y Nutrición “Salvador Zubirán”. Vasco de Quiroga 15, Tlalpan 14000, México, DF. México

Es importante tomar en cuenta la necesidad de caracterizar el contexto clínico en el cual se desarrolla y manifiesta la HP, incluyendo los factores causales, las enfermedades asociadas y el estado hemodinámico; esto nos permitirá determinar el pronóstico y la probabilidad de secuelas.^{1,2}

La primera descripción clínica de la hipertensión pulmonar idiopática (HAPI) se realizó en la década de 1950, y durante las tres décadas siguientes, el cateterismo cardíaco derecho fue la herramienta para confirmar dicho diagnóstico. A pesar de la importancia del cateterismo en la confirmación del diagnóstico, actualmente existen alternativas que proporcionan valiosa información, sobre todo en el seguimiento. Los avances técnicos en los estudios de imagen no invasivos de tórax y corazón permiten establecer el diagnóstico, antes de su confirmación por métodos invasivos.

La ecocardiografía con Doppler color es uno de los métodos con mayor avance en este campo, estima la PSAP, además de evaluar la estructura y función cardíaca. Esto justifica su aplicación como el método más utilizado en el escrutinio de la enfermedad en poblaciones de riesgo.

El proceso diagnóstico en la hipertensión pulmonar tiene como objetivo confirmar la presencia de la misma, con base a la historia clínica, radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma transtorácico (ECOTT). Por otro lado, para clasificar y determinar la gravedad de la misma, se dividen los estudios en a) básicos: como las pruebas de función pulmonar, gammagramma ventilatorio/perfusorio, exámenes de laboratorio (biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, estudios serológicos, pruebas de ejercicio y cateterismo cardíaco derecho; b) confirmatorios de la etiología: ecocardiografía transesofágico, tomografía de tórax: helicoidal y de alta resolución, angiografía pulmonar, polisomnografía, biopsia pulmonar^{1,2} (*Cuadro 1*).

HISTORIA CLÍNICA

En el interrogatorio debemos tener en cuenta varias cosas:

En la forma familiar de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), se debe tener una búsqueda intencionada entre miembros de la familia para un diagnóstico temprano.

Debe buscarse exposición de tóxicos asociados con el desarrollo de HAP como supresores del apetito, aceite tóxico, agentes quimioterapéuticos (mitomicina-C, carmustina, etopósido, ciclofosfamida, bleomicina, entre otros).

Debe investigarse el antecedente de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Todo paciente con antecedente de trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar (EP) debe descar-

tarse la presencia de enfermedad tromboembólica crónica (TEPC), cabe señalar que la ausencia de eventos trombóticos previos no descarta la misma.

En las etapas iniciales, la HP es difícil de reconocer. En la mayoría de las ocasiones, los pacientes son evaluados por la presencia de síntomas, o bien durante el estudio de campo en poblaciones de riesgo. Los principales síntomas incluyen disnea durante el ejercicio, fatiga o debilidad, angina, síncope, presíncope, edemas periféricos, ascitis y distensión abdominal.

Disnea. Síntoma que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con HAP, se relaciona con la respuesta cardiopulmonar al ejercicio. En la mayoría de las ocasiones, los pacientes interpretan la disnea como "falta de acondicionamiento físico", cuando en realidad existe deterioro de la función ventricular derecha con traducción durante la actividad física. Cuando existe progresión de la enfermedad, el paciente desarrolla disnea con la actividad diaria convencional que evolucionará hasta la incapacidad aún en reposo.

Existen diversas escalas para su evaluación; sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló una escala para la evaluación del grado de disnea, basado en la escala funcional de la New York Heart Association (NYHA).¹ (*Cuadro 3* del capítulo de clasificación).

Cuadro 1. Esquema de evaluación en hipertensión pulmonar. Modificado de Barst et al, J Am Coll Cardiol 2004.

Evaluación de síntomas	Escrutinio
Detección	Evaluación clínica Radiología Electrocardiograma Ecocardiograma
Caracterización	Sospecha de hipertensión pulmonar Estudios básicos Laboratorio Pruebas de función pulmonar Gammagramma pulmonar Oximetría nocturna Evaluación enfermedades colágena VIH Pruebas de ejercicio cardiopulmonar Cateterismo cardíaco derecho Estudios confirmatorios etiología Laboratorio Ecocardiograma Tomografía computarizada de tórax Angiografía pulmonar Polisomnografía Biopsia pulmonar

En pacientes con hipertensión venosa pulmonar y en la HP asociada a enfermedades del corazón izquierdo, es posible observar la presencia de disnea paroxística nocturna; la ortopnea se presenta en aquellos casos con hipertensión pre o postcapilar.^{2,3}

Angina. Algunos pacientes desarrollan dolor torácico de características isquémicas asociado a la disnea o durante la actividad física. Esto ocurre hasta en un tercio de los pacientes, con mayor frecuencia en la HP poscapilar o insuficiencia ventricular izquierda de tipo sistólico. Aunque la causa del dolor anginoso en la hipertensión pulmonar no se ha establecido con certeza, puede reflejar isquemia el ventrículo derecho. El dolor torácico atípico es un síntoma frecuente en todo tipo de HP.⁴

Síncope y presíncope. Se asocia a la incapacidad para aumentar el gasto cardiaco durante el esfuerzo. En algunos casos, puede estar asociado con arritmias ventriculares o auriculares; se presenta hasta en un tercio de pacientes pediátricos y mayores de 65 años; en estos últimos con frecuencia coexisten anormalidades de la conducción cardiaca.⁵

Muerte súbita. Los pacientes con HP grave son susceptibles a desarrollar muerte súbita, ésta puede ocurrir durante la actividad diaria, cateterismo cardiaco derecho, intervenciones quirúrgicas, después de la administración de barbitúricos o agentes anestésicos. Los mecanismos por los que ocurren no son claros, pero están relacionados con la presencia de arritmias letales, embolismo pulmonar masivo agudo, entre otros.

Otros. En ocasiones cuando existe dilatación y crecimiento de las arterias pulmonares pueden producir disnea por compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo. En algunos casos pueden cursar con episodios de hemoptisis independiente de la etiología de la HP.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Con frecuencia las manifestaciones clínicas y las alteraciones observadas en el examen físico están relacionadas con la patogénesis y la severidad de la enfermedad de base, especialmente en las enfermedades respiratorias o cardíacas asociadas.

a. Pulso venoso yugular

El pulso venoso yugular proporciona información acerca de las condiciones del corazón derecho, su determinación inicial y durante visitas subsecuentes permite tener en forma objetiva la evolución de la enfermedad. Es importante localizar la vena yugular interna, la cual está cubierta por el músculo esternocleidomastoideo, sus pulsaciones son transmitidas hacia el exterior, es más fácil determinar el pulso de la vena yugular interna derecha. La evaluación

clínica yugular se realiza en posición supina con flexión a 45°; sin embargo, en pacientes con pulso yugular importante puede ser necesario un mayor ángulo (50° a 90°) para discriminar las pulsaciones yugulares. La determinación del ángulo y las modificaciones en el pulso son el objetivo a determinar en cada evaluación clínica.^{6,7}

En pacientes con HP, deben de considerarse dos aspectos importantes durante la evaluación del pulso yugular: 1) la altura de la distensión por arriba del ángulo esternal, 2) calidad de las ondas del pulso venoso.

La HP afecta la onda *a* y *v* con sus ramas descendentes. La contracción auricular contra el gradiente de presión generado por la hipertensión pulmonar incrementa el tamaño de la onda *a*, la insuficiencia tricuspidal incrementa la amplitud de la onda *v*. En la HP grave, la onda *v* generalmente es la mayor de todas.⁸

b. Exploración cardiovascular

En la exploración cardiaca existen diferentes alteraciones en los pacientes con HP. Durante la palpación, existe pulso paraesternal izquierdo asociado a hipertrofia ventricular derecha y con menor frecuencia en la región de la arteria pulmonar principal.

Con frecuencia, en pacientes con HP ésta incrementa la intensidad del segundo componente del latido cardíaco, especialmente en foco de auscultación pulmonar (P2), secundario al incremento en la presión retrógrada hacia el ventrículo derecho. En patologías que incrementan el retorno venoso sin existir hipertensión pulmonar como la estenosis de la válvula pulmonar, existe incremento en la separación de los componentes de S2; lo mismo ocurre en pacientes con cortocircuitos por alteraciones del septum interauricular, donde los cambios de flujo se mantienen similares durante la inspiración y la espiración a pesar de los cambios de presión intratorácica.

En ocasiones se escucha un tercer ruido S3 ventricular derecho (generado por el llenado ventricular rápido y distensión de las cuerdas tendinosas) que incrementa durante la inspiración profunda y se asocia con falla ventricular derecha. Puede auscultarse un cuarto ruido (S4) relacionado con contracción auricular e hipertrofia ventricular derecha audible en el borde esternal izquierdo en su porción inferior.

Eventualmente cuando las presiones pulmonares igualan las presiones sistémicas es posible escuchar un soplo de insuficiencia valvular pulmonar, y más frecuente un soplo pansistólico asociado a insuficiencia tricuspídea, audible con mayor intensidad especialmente en todo el borde esternal izquierdo cuando el paciente se coloca en posición supina y se acentúa durante la inspiración por incremento del retorno venoso. En la estenosis pulmonar existe soplo *in crescendo* audible en el borde es-

ternal izquierdo en su porción superior; por el contrario, la insuficiencia pulmonar desarrolla soplo agudo mejor audible con el diafragma del estetoscopio en pacientes en posición sentados hacia delante y durante la espiración, llamado también soplo de Graham Steel.

Los defectos del septum ventricular desarrollan soplos mejor audibles en el 4º al 6º espacio intercostal izquierdo, holosistólicos, y en ocasiones asociados con *thrill* palpable. La intensidad del soplo no se modifica durante el ciclo respiratorio. Tiene un comportamiento paradójico: a menor defecto, mayor turbulencia y manifestación clínica.^{9,10}

c. Otros datos clínicos

Tracto gastrointestinal. Cuando existe hipertensión venosa sistémica, es posible observar reflejo hepatogástrico; los cambios producidos en forma crónica incluyen hepatomegalia, esplenomegalia y ascitis, secundario al incremento de la presión portal por la presión venosa retrógrada elevada. Es importante determinar el origen de la ascitis, ya que ésta se presenta en las fases tardías de la insuficiencia cardiaca derecha; por otro lado, en pacientes con hipertensión portal no cardiaca, algunos desarrollan HP y el grado de ella no está relacionado con el comportamiento clínico de la ascitis.

Piel. En las extremidades, algunos desarrollan dedos en palillo de tambor; con frecuencia se observa en pacientes con HP y enfermedades cardíacas congénitas; el origen de estos cambios se desconoce. Cuando existe insuficiencia cardiaca derecha, existe edema y cambios en la temperatura de las extremidades inferiores. En forma ocasional, los pacientes con HAPI desarrollan fenómeno de Raynaud, éste es más frecuente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y enfermedades de la colágena.

ESTUDIOS DE GABINETE

Pruebas de función respiratoria

La espirometría, su determinación es importante para descartar la presencia de enfermedad pulmonar o neuromuscular asociada. Con frecuencia, en pacientes con HAPI la espirometría es normal, pero pueden existir patrones con obstrucción o restricción en forma leve.^{11,12} La prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), con frecuencia se encuentra comprometida en pacientes con HP y enfermedades pulmonares, no así en pacientes con HAPI.¹³ Veremos más detalles de estas pruebas en el capítulo de evaluación cardiopulmonar y funcional en la hipertensión pulmonar.

Radiografía de tórax

Los hallazgos en la radiografía de tórax dependerán de la duración de la HP y su etiología; en las fases iniciales, la radiografía de tórax es normal. La evidencia radiográfica de crecimiento ventricular derecho se asocia con evolución crónica de la enfermedad, determinado por índice cardiotorácico (ICT) > 0.5 en la proyección postero-anterior, o > 0.57 en proyección antero-posterior. Los datos clásicos de la HP incluyen crecimiento de la rama derecha inferior de la arteria pulmonar > 18 mm que es posible observarlo en aproximadamente el 50% de los pacientes con HP, la prominencia del segundo botón de la silueta cardiaca que corresponde al tronco pulmonar y la atenuación del lecho vascular pulmonar periférico. El crecimiento de las cavidades derechas se detecta por medio de las imágenes postero-anterior, y por medio de la radiografía lateral derecha, ya que ante la presencia de crecimiento de cavidades derechas existe pérdida de la radiolucidez en el espacio retroesternal. En la HP asociada, los cambios pulmonares (ej. hiperinflación, fibrosis, etc), la posición del corazón y diafragma pueden enmascarar con frecuencia los cambios que se presentan en la HP (*Figura 1*).

Lupi et al, desarrollaron la determinación del índice del diámetro de la rama derecha de la arteria pulmonar con el diámetro del hemitórax ipsilateral (r/h); así como el índice PL/T, corresponde a la distancia del punto de unión del borde externo de la arteria lobar superior con la par interlobaris, con el punto que corresponde al borde externo del tronco de la arteria pulmonar derecha identificando estos puntos como L y la suma de ellos como el diámetro pulmonar lobar (PL), dividido entre el diámetro transverso torácico expresado en porcentaje (*Figura 2*). El índice r/t fue anormal en 24% de los casos con HP, y PL/T > 38% se observó en el 74%.¹⁴⁻¹⁶

Ozawa et al, desarrollaron el índice entre la distancia de la línea media a la parte más prominente del arco pulmonar dividida entre el diámetro del hemitórax ipsilateral (p/t) para determinar su relación con la presión pulmonar media. El índice sobreestima la PAPm en pacientes normales e infraestima en aquellos con HP. En forma similar, Kanemoto et al desarrollaron un índice donde utilizaron la parte más prominente del arco pulmonar dividida entre el diámetro transverso torácico dividido entre dos (p/½T); valores > 43% mostraron correlación con los obtenidos por Lupi^{14,17} (*Figura 3*).

Parent et al, desarrollaron dos índices: la distancia entre la bifurcación de las arterias principales derecha e izquierda (DIP), y esta última sobre el diámetro transverso torácico (DIP/T) expresado en porcentaje. Valores de DIP > 13 cm y DIP/T > 42% se observaron en aproximadamente el 30% de los casos con HP.¹⁸

Frecuentemente la presencia de hipertensión venocapilar en la radiografía de tórax en conjunción con edema intersticial pulmonar sugiere que el volumen sanguíneo pulmonar se elevó en forma aguda. En la estenosis mitral crónica o en la falla ventricular izquierda, el volumen sanguíneo pulmonar no sólo se encuentra aumentado, sino que existe distribución hacia las zonas apicales pulmonares, llamado cefalización de flujo.

Tomografía helicoidal de tórax

La tomografía de tórax tiene un papel importante en el estudio de la vasculatura y parénquima pulmonar en pacientes con alteraciones cardiovasculares asociadas con HP. El desarrollo de la tomografía helicoidal nos permite evaluar con mayor claridad aquellos pacientes con enfermedad tromboembólica crónica ya que es posible observar arterias hasta la 6ta generación; durante el estudio de alta resolución se incrementa la calidad de la imagen del

parénquima pulmonar y así se determina la enfermedad del intersticio pulmonar.¹⁹

Se postuló que el diámetro del tronco principal de la arteria pulmonar > 29 mm es un importante predictor de HAPI y HP asociada a otras patologías, con una sensibilidad del 84% y especificidad de 75%. La combinación del diámetro del tronco principal de la arteria pulmonar y el índice del diámetro de la arteria segmentaria/bronquio segmentario > 1 en 3 lóbulos diferentes incrementa la especificidad hasta el 100%. Así mismo, el diámetro de la rama pulmonar derecha > 21 mm apoya el diagnóstico de HP²⁰⁻²³ (*Figura 4*).

Ng et al, describieron el índice de los diámetros del tronco de la arteria pulmonar entre la aorta ascendente (dPA/rPA). Utilizando valores de PAPm > 20 mmHg como indicador de HAP, el índice > 1 mostró una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para HAP del 70%, 92%, 96% y 52% respectivamente²⁴ (*Figura 5*).

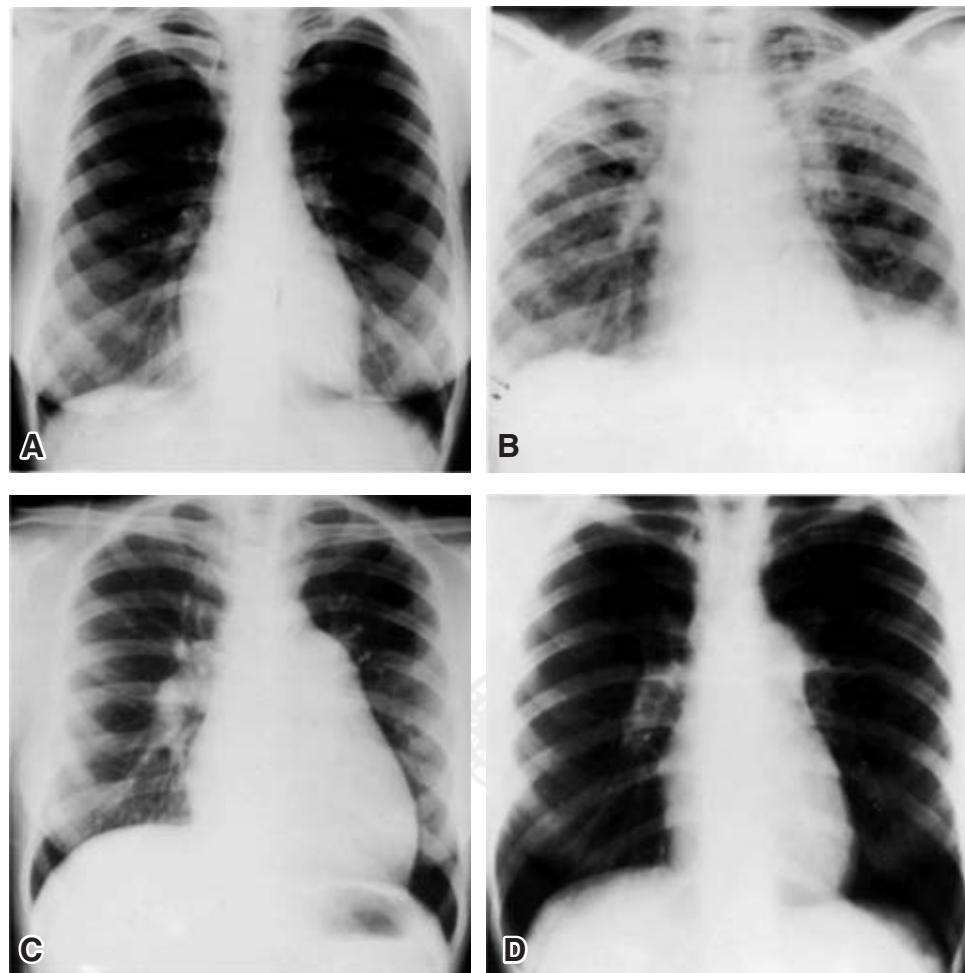
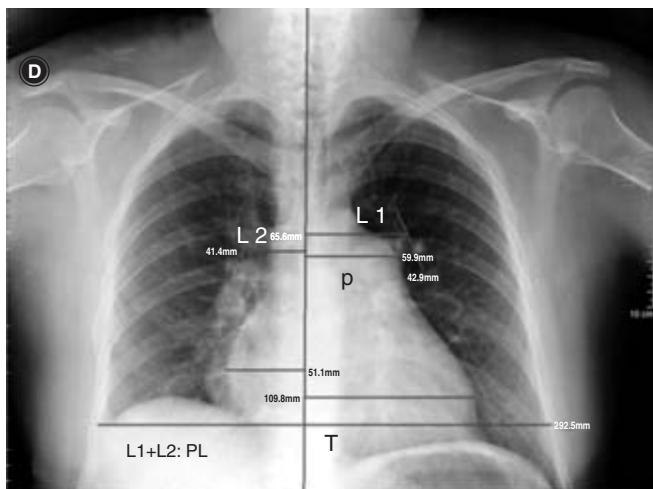


Figura 1. Silueta cardiaca de 4 pacientes con hipertensión pulmonar grave. A y B, hipertensión arterial pulmonar idiopática en diferentes estadios de función cardiovascular derecha. C, Fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar. D, Lupus eritematoso generalizado e hipertensión pulmonar.

Electrocardiograma

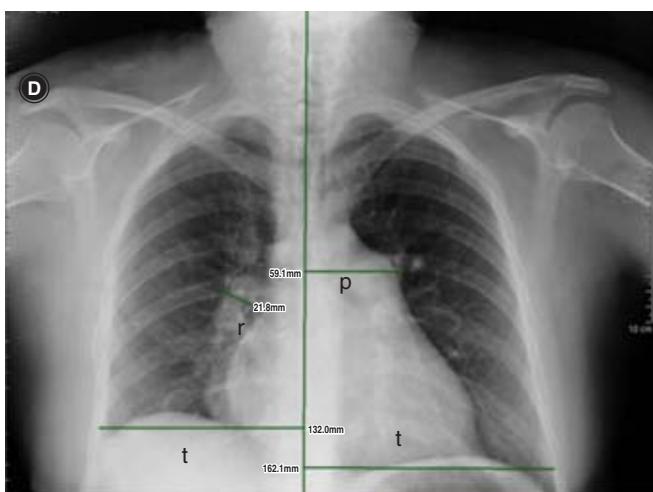
El electrocardiograma (ECG) es un método no invasivo, su papel en el diagnóstico de la HP es limitado, puede mostrar diferentes patrones eléctricos, éstos dependen



Índice PL/T, índice cardiotorácico

L 1, distancia del punto de unión del borde externo de la arteria lobar superior con la par interlobaris; L 2, borde externo del tronco de la arteria pulmonar derecha; PL, L1 + L2; T, diámetro transverso; p, parte más prominente del arco pulmonar

Figura 2. Mediciones de los índices de hipertensión pulmonar en la radiografía de tórax.



r, diámetro de rama derecha arteria pulmonar; t, diámetro transverso de hemitórax; p, parte más prominente del arco pulmonar

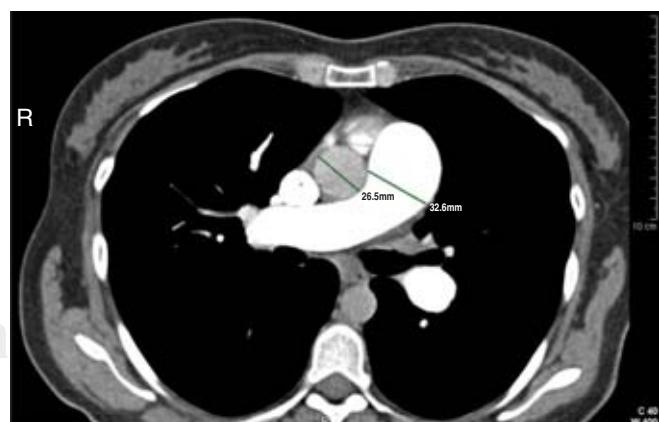
Figura 3. Mediciones en radiografía de tórax: rama derecha arteria pulmonar, índice r/t, índice p/t.

rán de la evolución de la enfermedad y los cambios cardíacos secundarios. En el 13%-20% de los casos con HP grave el electrocardiograma no muestra alteraciones; los hallazgos más comunes son desviación del eje eléctrico a la derecha, crecimiento auricular derecho, e hipertrfia del ventrículo derecho (*Cuadro 2*). Los datos electrocardiográficos son más confiables cuando no existe enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad del parénquima pulmonar, ya que la hiperinflación produce cambios en la impedancia eléctrica de la caja torácica, y consecuentemente en el ECG (*Figura 6*).

Hasta el momento, no existe correlación entre las anomalías observadas en el ECG y el comportamiento



Figura 4. Diámetro del tronco de arteria pulmonar.



Diámetro de arteria pulmonar derecha, relación arteria pulmonar/diámetro aórtico

Figura 5. Mediciones de hipertensión pulmonar en tomografía de tórax.

hemodinámico. Bossone et al, reportaron que pacientes con presencia de hipertrofia ventricular derecha observada en ECG contaron con pronóstico desfavorable para la vida en comparación con aquellos sin este hallazgo. El crecimiento auricular derecho observado en el electrocardiograma (onda P ≥ 0.25 milivolts) se asocia con incremento 2.8 veces mayor de muerte a los 6 años de seguimiento. A pesar de estos datos, no se encuentra establecido el rol de la electrocardiografía en el seguimiento de la HP.²⁵

En pacientes con HAP, la desviación del eje ventricular a la derecha y la hipertrofia ventricular derecha tienen una sensibilidad del 73% y 55%, y especificidad del 70% para ambos.²⁶

Ecocardiografía

El ecocardiograma bi-dimensional con Doppler color es el estudio no invasivo de elección recomendado durante el consenso de 2004 del American College of Chest Physicians (ACCP); permite determinar la función ventricular, el desempeño del aparato valvular cardiaco, así como obtener de la fracción de expulsión ventricular izquierda y estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar. Además, es posible medir el grosor ventricular derecho como índice de hipertensión ventricular derecha. Se establece la presencia de HP cuando existe una PSAP > 35 mmHg, la estimación

se obtiene mediante la determinación del flujo de rengorfitación a través de la válvula tricuspídea y pulmonar por medio de ecocardiografía Doppler color continuo (ecuación modificada de Bernoulli). Los pacientes en quienes fue posible visualizar la válvula pulmonar, se estima la presión arterial pulmonar por medio de su comportamiento durante el ciclo cardíaco. Además, la ecocardiografía es un método atractivo para aquellos casos donde se requiere la repetición de cateterismo cardiaco derecho en el curso de la enfermedad y para evaluar la respuesta a intervenciones terapéuticas de algunos pacientes. Por otro lado, permite determinar el origen de la HP en casos donde existe patología del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica o diastólica, anomalías del aparato valvular aórtico o mitral, defectos del septum interauricular o ventricular; cuenta con una sensibilidad y especificidad para determinar la presencia de HP que varían del 79%-100% y 60% al 98% respectivamente.^{27,28}

El ecocardiograma tiene gran importancia clínica para determinar las manifestaciones de la hipertensión pulmonar sobre el ventrículo derecho. La falla ventricular derecha es un importante factor de riesgo de muerte asociado a la HP. Se han desarrollado parámetros por ecocardiografía como predictores de morbilidad y mortalidad en pacientes con hipertensión pulmonar. El índice de desempeño ventricular derecho, determinado por estudio Doppler, es la suma del tiempo de relaja-

Cuadro 2. Cambios electrocardiográficos en la hipertensión pulmonar.

Sin enfermedad pulmonar obstructiva de la vía aérea

1. Desviación del eje eléctrico a la derecha con eje medio del QRS > +110°
2. Relación > 1 de la amplitud de R/S en V1
3. Relación < 1 de la amplitud de R/S en V6
4. Rotación del eje eléctrico de acuerdo a las manecillas del reloj
5. Patrón con P pulmonar (incremento de la amplitud de la onda P)
6. Patrón con S1, Q3, o S1-3
7. Voltaje normal del QRS

Con enfermedad pulmonar obstructiva de la vía aérea

1. Ondas P isoeléctricas en I o desviación del eje a la derecha del vector de P
2. Patrón de P pulmonar en II, III, aVF
3. Tendencia de desviación del eje de QRS a la derecha
4. Relación < 1 en la amplitud de R/S en V6
5. Relación > 1 en la amplitud de R/S en V1
6. Bajo voltaje del QRS
7. Patrón S1, Q3 o S1-3
8. Bloqueo incompleto de rama derecha (rara vez completo)
9. Desviación marcada en sentido de las manecillas del reloj del eje eléctrico
10. Ondas Q grandes ocasionales o QS en las derivaciones de la cara inferior o septum, que sugieren infarto miocárdico antiguo

ción y contracción isovolumétrica divididos entre el tiempo de expulsión; este índice de la función global del ventrículo derecho es un predictor independiente de muerte.²⁹

En pacientes con HP, los datos ecocardiográficos por Doppler color más frecuentes son las alteraciones en los patrones de velocidad de flujo de expulsión ventricular derecha y llenado ventricular izquierdo. Eysmann et al demostraron la asociación del acortamiento del tiempo de aceleración ventricular derecha (< 62 ms) y el promedio de las velocidades de flujo transmital tempranos y tardíos (E/A) < 1 con la disminución en la supervivencia.²⁷ El crecimiento auricular derecho y el desplazamiento del septum ventricular son indicadores de mal pronóstico en pacientes con HP clase III y IV de la OMS. El área auricular derecha por planimetría > 20 cm²/m en la vista apical de 4 cámaras y el índice de excentricidad al final de la diástole (determinado en el eje corto parasternal) > 2 se asoció con mortalidad de 40% al 50% a los 2 años de seguimiento. La presencia de derrame pericárdico no infeccioso se asocia con presión auricular derecha elevada y es un predictor independiente de mortalidad.^{30,31}

En pacientes con HAPI, la evaluación por ecocardiografía permite evaluar la morfología ventricular, la presencia de disfunción ventricular derecha, dilatación de cavidades y derrame pericárdico. Su presencia determina el pronóstico y proporciona valiosa información para dirigir la terapia en este grupo de pacientes.^{32,33}

En los pacientes con cortos circuitos intracardiacos, o aquellos con hipertensión portal coexistente, es necesario realizar estudio contrastado, para determinar el grado de cortocircuitos, su influencia y pronóstico de la enfermedad.³⁴

Pruebas de ejercicio

Las pruebas de ejercicio cardiopulmonar (caminata de 6 minutos, y prueba de ejercicio cardiopulmonar) proporcionan información acerca de la relación de la ventilación/perfusión durante el ejercicio, el metabolismo del oxígeno y su relación con el intercambio de gases durante la actividad física; dichas modificaciones en ocasiones no son observadas durante el reposo. Veremos más detalles de estas pruebas en el capítulo de evaluación cardiopulmonar y funcional en la hipertensión pulmonar.³⁵⁻⁴¹

Gammagrama pulmonar ventilatorio-perfusorio

Tiene gran valor en el diagnóstico y en la exclusión de la enfermedad tromboembólica crónica (TEPC). En HAPI, existen alteraciones de origen trombótico de la microcirculación pulmonar, no asociado a trombosis venosa de arterias segmentarias o subsegmentarias.⁴²

La TEPC tiene similitudes hemodinámicas con HAPI, para la primera se cuenta con tratamiento correctivo potencial y es necesario descartarse, no así para la segunda que sólo cuenta con tratamiento farmacológico a largo plazo. Pengo et al, demostraron una frecuencia del 4% después de eventos de TEP agudo, generalmente diagnosticados 2 años posteriores. El gammagrama ventilatorio perfusorio (V/Q) se considera como el estudio de elección para la TEPC, para efectuar el diagnóstico se requiere demostrar la presencia de defectos segmentarios en la fase perfusoria, sin alteraciones en la captación durante la fase ventilatoria; un reporte de baja probabilidad descarta la enfermedad (*Figura 7 A y B*). Ryan et al observaron en pa-



Figura 6. ECG de mujer de 56 años con antecedente de tabaquismo intenso, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión pulmonar. Existe desviación del eje eléctrico a la derecha, y la presencia de P pulmonar en V₂, y lenta progresión del vector de despolarización ventricular (RS desde V₂-V₆).

cientes con TEPC el gammagrama perfusorio subestima la gravedad de la obstrucción.⁴³⁻⁴⁶

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Gasometría arterial

La inervación autonómica del lecho vascular pulmonar tiene un papel importante en la modulación del tono

vasomotor, especialmente durante los cambios de volumen sanguíneo, o durante la hipoxia. La hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$) produce vasoconstricción pulmonar, este efecto se determina por los cambios iónicos en la membrana celular del músculo liso vascular pulmonar. La acidosis incrementa el efecto vasopresor de la hipoxia; la hipercapnia también cuenta con un efecto vasopresor pulmonar, aparentemente promovido por acidosis local, pero dicho efecto es menor al produci-

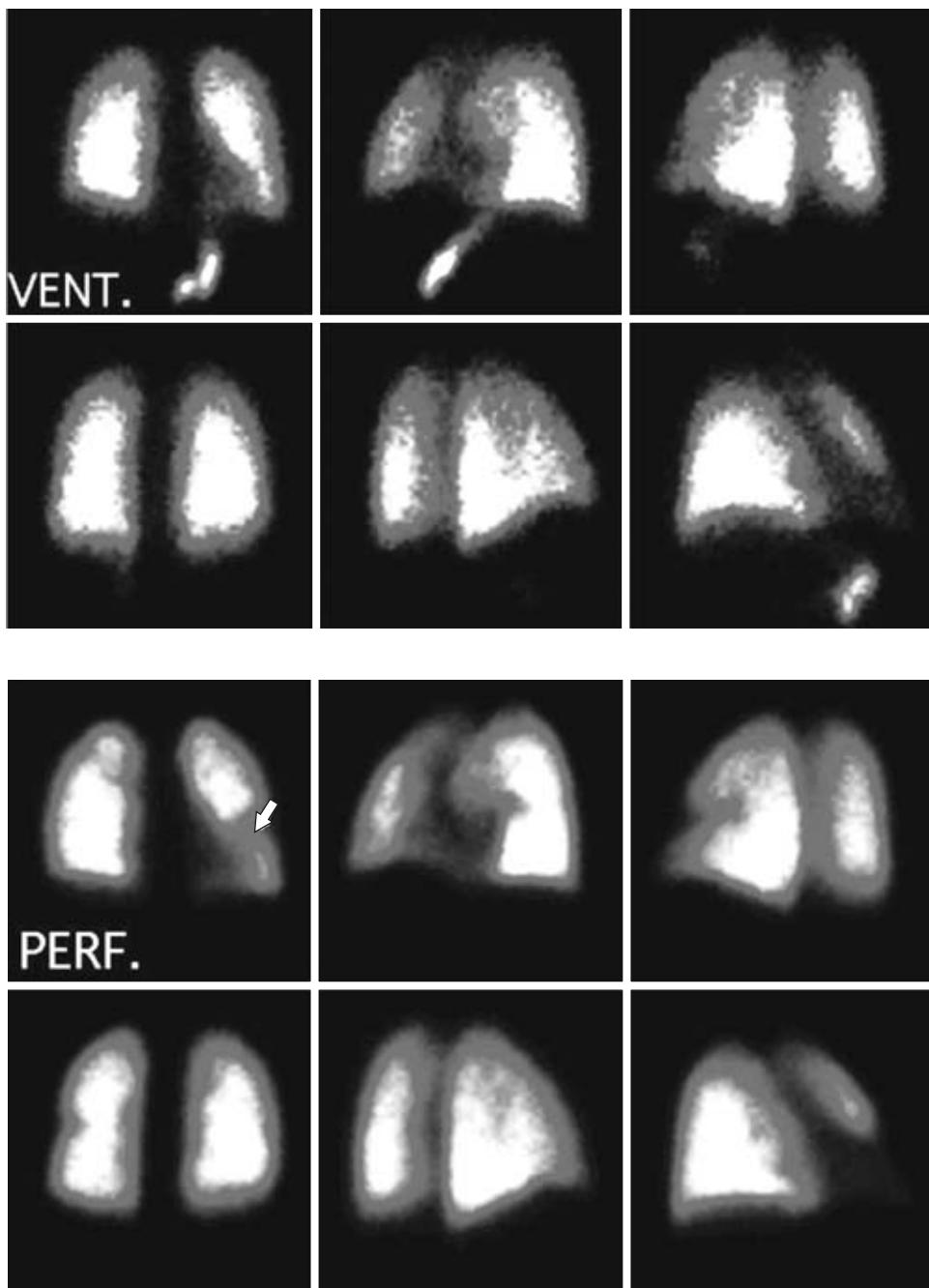


Figura 7. Gammagrama pulmonar.

a) gammagrama ventilatorio sin alteraciones en el patrón de captación

b) fase perfusoria con defecto segmentario izquierdo

do por la hipoxemia. La presencia de hipoxemia grave incrementa la sospecha de HP; en reposo en conjunto con hipercarnia moderada-grave ($\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$), incrementa el riesgo de HP.^{47,48}

Biometría hemática

Los pacientes con HP asociado a hipoxemia, con frecuencia desarrollan eritrocitosis secundaria, la diferencia entre ésta y la policitemia vera es la estimulación en la producción de eritropoyetina durante la hipoxemia. La poliglobulia se observa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía congénita cianógena, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, hipoventilación asociado a obesidad o durante el sueño.

Péptido cerebral natriurético

Los niveles plasmáticos del péptido cerebral natriurético se utilizan como marcador diagnóstico en la HP asociada a enfermedades respiratorias crónicas. Leutche et al, en pacientes con neumopatía intersticial difusa encontraron niveles plasmáticos de 242 pg/mL en comparación con 24 pg/mL en pacientes sin HP. Utilizando un valor de corte de 33 pg/mL, la sensibilidad y especificidad para demostrar HP grave fue de 100% y 89%. Además, los niveles del péptido cerebral natriurético elevados coexisten con el incremento de la resistencia vascular pulmonar (RVP).⁴⁹

Otros

Es posible observar hiperuricemia en los pacientes con HAPI y se correlaciona con las alteraciones hemodinámicas y la supervivencia. Su origen no está bien determinado. Los niveles séricos elevados de endotelina 1, troponinas, y norepinefrina también se han correlacionado con disminución en la supervivencia.⁵⁰⁻⁵²

La HP con frecuencia se asocia con enfermedades del tejido conectivo, por lo tanto, es importante realizar una búsqueda dirigida para determinar su presencia. Cerca del 30% de los pacientes con esclerodermia desarrollarán HP, 38% en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo y hasta el 25% de pacientes con lupus eritematoso generalizado. En pacientes con infección por VIH cerca del 1% - 3% desarrollarán HP, así mismo, hasta el 10% de los pacientes con hipertensión portal desarrollarán la enfermedad. Por tanto, es imperante la búsqueda de causas asociadas a la HP basados en los datos de la historia clínica y exploración física.⁵³⁻⁵⁹

ESTUDIOS ESPECIALES

Resonancia magnética cardiovascular y vascular pulmonar

En la HP, la resonancia magnética nuclear permite establecer diferentes parámetros: 1) visualizar la vasculatura pulmonar en búsqueda de trombosis crónica, 2) estimar el gasto cardíaco y la resistencia vascular pulmonar, 3) evaluar la función ventricular derecha e izquierda, grosor de la pared, masa ventricular y diámetro de las cavidades. Se comparó su sensibilidad con el gammagrama pulmonar V/Q en pacientes con TEPC, y se demostró buena correlación, con sensibilidad y especificidad del 73% y 97% respectivamente, pero es operador dependiente. La angiografía por resonancia con gadolinio tiene un valor predictivo positivo del 87% y negativo de 100%. El cálculo de la presión pulmonar se correlaciona con el grosor de la pared ventricular derecha, diámetro de la arteria pulmonar principal y la masa ventricular derecha. Aún queda por establecer el papel de los estudios de resonancia en el algoritmo diagnóstico de hipertensión pulmonar de origen no tromboembólico.^{60,61}

Durante el estudio por resonancia es posible realizar el cálculo de parámetros hemodinámicos, así como visualizar el comportamiento global durante el ciclo cardíaco (*Figura 8*). Actualmente se obtiene la fracción de expulsión ventricular derecha e izquierda, la RVP, el gasto e índice cardíaco; así como la movilidad global y segmentaria (*Figura 9*). Además, es posible realizar estudios de perfusión

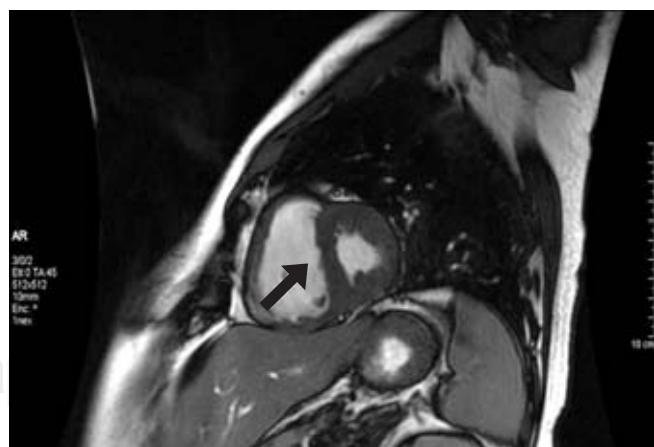


Figura 8. RMN de corazón, que demuestra durante el ciclo cardíaco el comportamiento ventricular. Esta imagen muestra la morfología en D desarrollada por el ventrículo izquierdo secundario a la interdependencia ventricular en la hipertensión pulmonar grave.



Figura 9. RMN de corazón. Se observan las características morfológicas de aurículas y ventrículos derecho e izquierdo.

miocárdica, y permiten determinar el impacto de la HP sobre la perfusión ventricular derecha. Es una alternativa en pacientes de alto riesgo de muerte durante el cateterismo cardiaco derecho para corroborar el diagnóstico.⁶⁰⁻⁶²

Estudios de radionúclidos

La respuesta ventricular durante el ejercicio se puede evaluar mediante la realización de angiografía por radioisótopos. El gammagrama con Talió 201 se emplea para determinar hipertrofia ventricular derecha secundaria a hipertensión pulmonar. Los estudios de medicina nuclear cerebral o renal pueden proporcionar evidencia de cortocircuitos de derecha-izquierda intracardiacos o intrapulmonares.

Angiografía pulmonar

La angiografía pulmonar tiene un papel importante en el diagnóstico de la hipertensión pulmonar cuando existe enfermedad tromboembólica crónica, ya que el tratamiento quirúrgico ofrece mejoría en la evolución de la enfermedad. La morfología de los trombos de evolución crónica es diferente a los observados durante el embolismo pulmonar agudo, cuentan con localización variable, pueden encontrarse integrados a la pared vascular o en vasos retráctiles. La obstrucción puede formar bandas, y en ocasiones, dilatación posestenótica. Otras características incluyen superficie irregular de la íntima, ramas segmentarias con

terminación abrupta o curva, estrechez de la luz del vaso, entre otros.⁶³

Biopsia pulmonar

La toma de muestras de tejido pulmonar por medio de toracotomía abierta o toracoscopía es útil para identificar la etiología de la hipertensión pulmonar, especialmente en el caso de sospecha de vasculitis pulmonar, enfermedad granulomatosa pulmonar, enfermedad pulmonar venooclusiva, hemangiomatosis capilar pulmonar, bronquiolitis o neumopatía intersticial difusa. El procedimiento cuenta con riesgos que deben ser tomados en cuenta al momento de su realización. Palevsky y cols. trataron de determinar la respuesta al estudio de reactividad vascular pulmonar con base a los resultados obtenidos en la biopsia pulmonar sin resultados satisfactorios.⁶⁴

Polisomnografía

En pacientes con sospecha de enfermedades relacionadas al sueño, debe realizarse estudio de polisomnografía, en pacientes con estas alteraciones cerca del 25% de ellos desarrollarán HP. No se ha demostrado influencia sobre la desaturación aislada durante la noche e HP. Es importante el tratamiento con ventilación no invasiva en pacientes con obstrucción de la vía aérea, especialmente aquellos con hipoxemia concomitante.⁶⁵

Cateterismo cardiaco derecho

El estándar de oro para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar es el cateterismo cardiaco derecho. Esto lo veremos con detalle en el capítulo del test de reactividad vascular pulmonar.⁶⁶⁻⁷⁴

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

La consideración inicial de la HP como diagnóstico potencial se presenta en tres diferentes escenarios: a) parte del diagnóstico diferencial de una serie de manifestaciones clínicas, b) búsqueda intencionada en pacientes de alto riesgo, y c) hallazgo incidental.

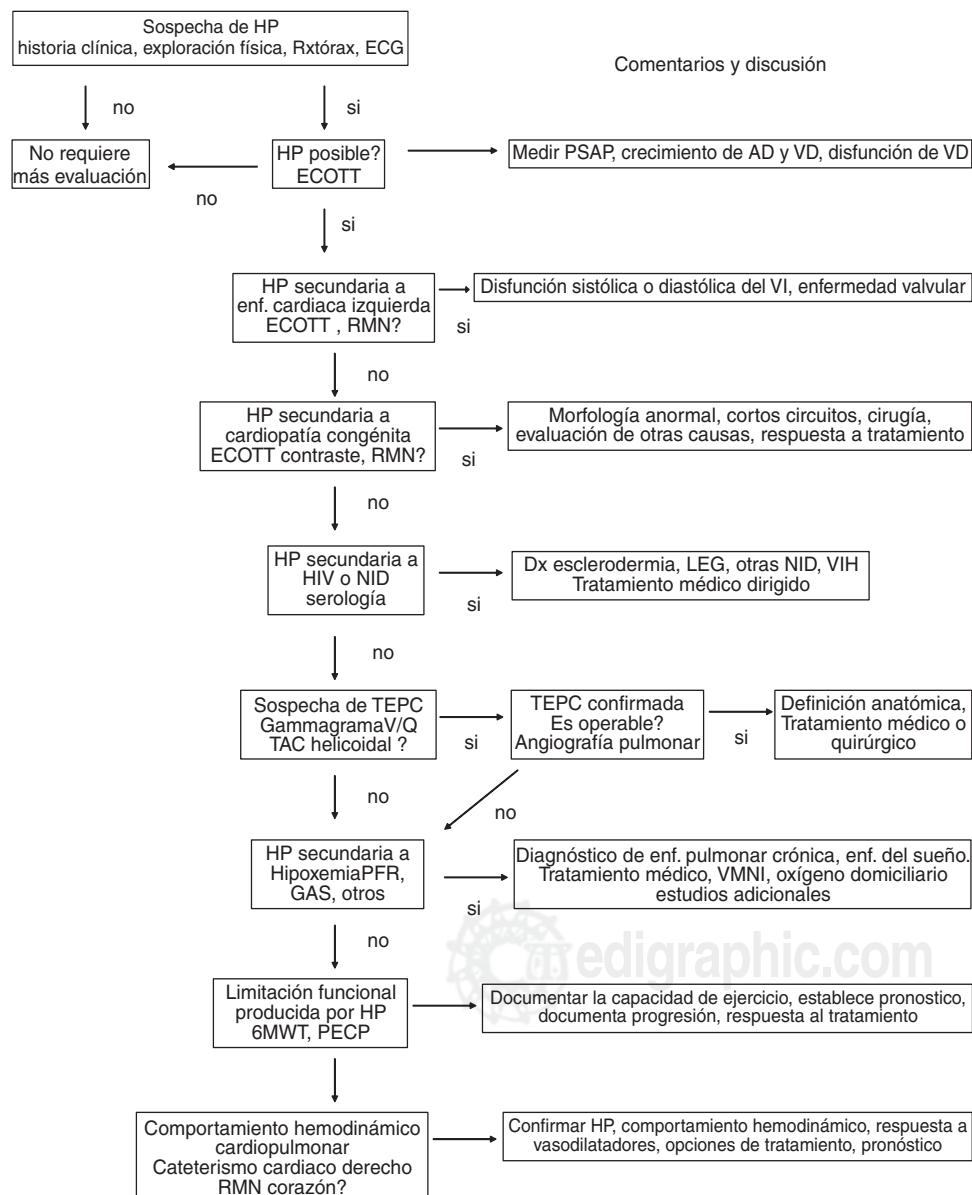
La historia clínica dirigida proporciona información sobre las enfermedades asociadas a la HP; son necesarios, estudios básicos que incluyen ECG y radiografía de tórax en la búsqueda de crecimiento auricular derecho o hipertrofia ventricular derecha como proceso de adaptación al incremento de la presión pulmonar. Una vez llevado a cabo, el ecocardiograma transtorácico cumple un papel importante en la determinación de la

presión sistólica pulmonar y por ende, confirma la sospecha de HP.

El siguiente paso incluye la búsqueda intencionada de la etiología HP. La principal entidad asociada a HP son las enfermedades pulmonares, los estudios de escrutinio incluyen pruebas de función pulmonar y gasometría arterial. Las enfermedades cardíacas son otra causa de HP, por tanto, deben descartarse por medio de ecocardiografía transtorácica. El gammagrama pulmonar V/Q o la angiografía por tomografía helicoidal establecen la presencia o ausencia de TEPC. Los estudios de ejercicio, ya sea la caminata de 6 minutos y/o la prueba de ejercicio cardiopulmonar permiten conocer el

impacto de la HP sobre el paciente, y proporcionan objetivamente el estado basal previo al tratamiento dirigido. Es necesario obtener el comportamiento hemodinámico por medio de cateterismo cardíaco derecho, y en casos especiales, puede considerarse estudios no invasivos como al estudio por resonancia magnética nuclear. Es importante señalar el papel de las enfermedades de la colágena, la infección por VIH, hipertensión portal durante el escrutinio de la HP, su presencia determinará estrategias específicas de tratamiento y vigilancia (*Figura 10*).

Finalmente, la angiografía pulmonar, tomografía de alta resolución pulmonar, ecocardiografía transesofágica, po-



HP, hipertensión pulmonar; ECG, electrocardiograma; ECOTT, ecocardiograma transtorácico; AD, aurícula derecha; VD, ventrículo derecho; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; VI, ventrículo izquierdo; VIH, virus inmunodeficiencia humana; NID, neumopatía intersticial difusa; Dx, diagnóstico; LEG, lupus eritematoso generalizado; V/Q, ventilatorio/perfusion; TEP, enfermedad tromboembólica crónica; TAC, tomografía axial computada; PFR, pruebas de función respiratoria; GAS, gasometría arterial; VMNI, ventilación mecánica no invasiva; 6MWT, caminata de 6 minutos; PECP, prueba de ejercicio cardiopulmonar; RMN, resonancia magnética nuclear.

Figura 10. Algoritmo diagnóstico en la hipertensión pulmonar. Modificado de McGoon et al, Chest 2004.

lisomnografía, marcadores bioquímicos y la biopsia pulmonar proporcionan información determinante de la etiología y el pronóstico de la enfermedad.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de la HP se conforma por dos fases: la detección y la caracterización. La primera se refiere al proceso que establece la presencia de la HP. El objetivo de esta fase es determinar la causa del cuadro clínico, o detectar la existencia de HP en grupos de alto riesgo; a su vez, puede identificarse la enfermedad en forma incidental durante la evaluación general por otras patologías asociadas. La caracterización que determina el contexto clínico de la HP, incluye la detección de los factores causales, enfermedades o entidades asociadas, patrones hemodinámicos y su fisiopatología, finalmente priorizar las secuelas. El objetivo de esta fase es identificar las estrategias de tratamiento e influenciar sobre el pronóstico.

La detección requiere de la acuciosidad del médico para identificar las alteraciones clínicas durante la historia clínica y por medio de estudios básicos de escrutinio utilizados en la práctica diaria. La presencia de alteraciones electrocardiográficas del corazón derecho, signos radiográficos de crecimiento auricular o ventricular derecho, y la presencia de PSAP elevada durante el ecocardiograma transtorácico determina los pacientes de alto riesgo o aquellos que requieren confirmación diagnóstica. La caracterización demanda determinar la etiología, inicialmente descartando las patologías asociadas por medio de la evaluación de la función pulmonar, descartar la presencia de TEPC por gammagrafía, tomografía helicoidal, resonancia magnética nuclear o angiografía pulmonar; iniciar la búsqueda intencionada de enfermedades de la colágena, infecciosas o hipertensión portal. Las pruebas de ejercicio no sólo establecen el efecto de la HP sobre la función cardiopulmonar, también son herramienta indispensable durante el seguimiento de los pacientes, ya que proporcionan en forma objetiva el impacto del tratamiento y la evolución de la enfermedad. El cateterismo cardíaco derecho se incluye en esta última fase, ya que establece el diagnóstico definitivo, permite conocer el patrón hemodinámico que orientará hacia el tratamiento y seguimiento final del paciente.

REFERENCIAS

- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewsky H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardio* 2004; 43: 40s-47s.
- Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, Palomar A, Martinez-Guerra ML, Furuya ME. Primary pulmonary hypertension in children. Clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 466-74.
- Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225-30.
- Rich S, Dantzker DR, Ayers SM. Primary pulmonary hypertension: a National Prospective Study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
- McGoon MD. The Assessment of Pulmonary Hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 493-508.
- Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 968-74.
- Ducas J, Magder S, McGregor M. Validity of the hepatojugular reflux as a clinical test for congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1299-303.
- Bull T. Physical Examination in Pulmonary Arterial Hypertension. *Adv Pulm Hyperten* 2005; 4: 23-30.
- Newburger JW, Rosenthal A, Williams RG, Fellows K, Miettinen OS. Noninvasive tests in the initial evaluation of heart murmurs in children. *N Engl J Med* 1983; 308: 6-14.
- Van de WF, Geboers J, Kesteloot H, De Geest H, Barrios L. The mechanism of disappearance of the physiologic third heart sound with age. *Circulation* 1986; 73: 877-84.
- Escribano M, Gómez SMA, Diaz MJ, Palomera FJ, García MI. Lung function testing in patients with pulmonary artery hypertension. *Arch Bronchoneumol* 2005; 41: 380-4.
- Viner SM, Bagg BR, Auger WR, Ford GT. The management of pulmonary hypertension secondary to chronic thromboembolic disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37: 79-92.
- Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 365-70.
- Lupi E, Horwitz S, Tejada VM, Dumont C, Galland F. Índices y mediciones radiológicas en la valoración de la hipertensión pulmonar. *Arch Inst Cardiol Mex* 1975; 45: 34-42.
- Lupi E, Dumont C, Tejada VM, Horwitz S, Galland F. A radiologic index of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 1975; 68: 28-31.
- Arenas JL, Murillo A, Seoane M, Lupi HE. Índices y mediciones radiológicas en la valoración de la hipertensión arterial pulmonar en la neumopatía obstructiva crónica. *Arch Inst Cardiol Mex* 1983; 53: 187-90.
- Kanemoto N, Furuya H, Etoh T, Sasamoto H, Matsuyama S. Chest roentgenograms in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1979; 76: 45-9.
- Parent JG, Schrijen F, Viana RA. Radiological indices of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1976; 12: 637-50.
- Cueto RG, Mares GY, Escosura RG, Torres PE, Cicero SR. Diagnóstico de la hipertensión pulmonar. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2004; 17: s28-s39.
- Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, Cann CE, Herfkens RJ, Brundage BH. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol* 1984; 19: 16-22.
- Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting

- pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. *Chest* 1998; 113: 1250-6.
22. Haimovici JB, Trotman-Dickenson B, Halpern EF, Dec GW, Ginns LC, Shepard JA, McLoud TC. Relationship between pulmonary artery diameter at computed tomography and pulmonary artery pressures at right-side heart catheterization. *Acad Radiol* 1997; 4: 327-34.
 23. Alva L, Falcon V, Sotelo R. Hallazgos por imagen en la hipertensión pulmonar. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2004; 17: s40-s45.
 24. Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging* 1999; 14: 270-8.
 25. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, Agreto A, Iacono A, Gillespie BW, Rubenfire M. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 513-8.
 26. Ahern GS, Tapson VF, Rebeiz A. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002; 122: 524-7.
 27. Beard JT, Bryd BF. Saline contrast enhancement of trivial Doppler tricuspid regurgitation signals for estimating pulmonary arterial pressure. *Am J Cardiol* 1988; 62: 486-488.
 28. Rubin JL. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126: 7S-10S.
 29. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1157-61.
 30. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989; 80: 353-60.
 31. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-9.
 32. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion: a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001; 22: 340-8.
 33. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1380-6.
 34. McGoon M, Guterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 14S-34S.
 35. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-17.
 36. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-77.
 37. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, Torbicki A. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S48-S55.
 38. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwickey D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-7.
 39. Wenzel R, Opitz C, Anker SD. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319-24.
 40. Sun X-G, Oudiz RJ, Hansen JE, Wasserman K. Exercise pathophysiology in primary pulmonary vascular hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429-35.
 41. Hoeper MM, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekeroetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostaglandins. *Eur Respir J* 2003; 22: 330-4.
 42. Williamson TL, Kim NH, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 203-212.
 43. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
 44. Viner SM, Bagg BR, Auger WR. The management of pulmonary hypertension secondary to chronic thromboembolic disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37: 79-82.
 45. D'Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR. Differentiation of patients with primary and thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1984; 85: 457-61.
 46. Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB, et al. Perfusion scan findings underestimate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1988; 93: 1180-5.
 47. Fishman AP. The enigma of hypoxic pulmonary vasoconstriction. In: Fishman AP, Ed. *The Pulmonary Circulation: Normal and Abnormal*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1990:109-30.
 48. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892-905.
 49. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzapfel M, Giehr W, Vogeser M. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 360-5.
 50. Nootens M, Kaufmann E, Rector T, et al. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1581-5.
 51. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1562-9.
 52. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-8.

53. Stupi AM, Steen VD, Owens GR. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 515-24.
54. Dawson JK, Goodson NC, Graham DR. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2000; 39: 1320-5.
55. Raeside DA, Chalmers G, Clelland J. Pulmonary artery pressure variation in patients with connective tissue disease: 24 hour ambulatory pulmonary artery monitoring. *Thorax* 1998; 53: 857-62.
56. Falcao CA, Alves IC, Chahade WH. Echocardiographic abnormalities and antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79: 285-91.
57. Asherson RA, Higgenbottam TW, Dinh Xuan AT. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990; 17: 1292-8.
58. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection: comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89: 2722-7.
59. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520-8.
60. Laffon E, Vallet C, Bernard V. A computed method for noninvasive MRI assessment of pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* 2004; 96: 463-8.
61. Saba TS, Foster J, Cockburn M. Ventricular mass index using magnetic resonance imaging accurately estimates pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 2002; 20: 1519-24.
62. Hooper MM, Tongers J, Leppert A. Evaluation of right ventricular performance with a right ventricular ejection fraction thermodilution catheter and MRI in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 502-7.
63. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 2001; 345: 1465-1472.
64. Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, et al. Primary pulmonary hypertension: Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation* 1989; 80: 1207-21.
65. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Fletcher JG. Exercise hemodynamics and gas exchange in patients with chronic obstructive pulmonary disease, sleep desaturation, and a daytime PaO_2 above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1237-45.
66. Fishman AP, ed. *The Pulmonary Circulation: Normal and Abnormal*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1990: 1-551.
67. Adamson PB, Reynolds D, Luby A, Magalski A, Steinhaus D, Linde C, Braunschweig F, Rydén L, Böhm M, Stäblein A, Takle T, Bennett T. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 565-71.
68. Ohlsson A, Steinhaus D, Kjellstrom B, Ryden L, Bennett T. Serial exercise testing in heart failure patients with central hemodynamic recording using implantable hemodynamic monitors. *Eur J Heart Failure* 2003; 5: 253-9.
69. Fruhwald F, Kjellström B, Perthold W, Watzinger N, Maier R, Grandjean P, Klein W. Continuous haemodynamic monitoring in pulmonary hypertensive patients treated with inhaled iloprost. *Chest* 2003; 124: 351-9.
70. McGoon M, Frantz R, Benza R, Bourge R, Severson C, Roettger A, Kjellstrom B, Bennett T. Continuous monitoring of pulmonary hemodynamics with an implantable device: initial experience in patients with pulmonary arterial hypertension. Abstract, PHA 6th International Conference, 2004.
71. Benza R, McGoon M, Frantz R, Bourge R, Severson C, Kjellstrom B, Roettger A, Bennett T. Monitoring pulmonary hemodynamic responses to epoprostenol infusions with an implantable hemodynamic monitoring device. Abstract, PHA 6th International Conference, 2004.
72. Frantz R, McGoon M, Benza R, Bourge R, Severson C, Kjellstrom B, Roettger A, Bennett T. Monitoring pulmonary artery and right ventricular hemodynamic responses to six-minute walk tests with an implantable monitoring device in PAH patients. Abstract, PHA 6th International Conference, 2004.
73. McGoon M, Frantz R, Benza R, Bourge R, Severson C, Kjellstrom B, Roettger A, Bennett T. Range of pulmonary artery-right heart pressures in ambulatory patients with pulmonary arterial hypertension: preliminary results from an implanted monitoring system. Abstract, PHA 6th International Conference, 2004.
74. Naeije R. Pulmonary vascular function. In Peacock A, Rubin L. *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*. 2th edition. London Edward Arnold 2004: 3-13.

