

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

*El análisis del poder cardíaco “pulmonar” en hipertensión arterial pulmonar primaria y secundaria. Observaciones iniciales, su posible utilidad en la clínica**

Eulo Lupi Herrera, ** Julio Sandoval Zárate, *** Eduardo Chuquiure Valenzuela, **** Arturo Carrillo*****

Resumen

El corazón es una bomba muscular que tiene la habilidad de generar tanto flujo como presión en la circulación sistémica y en la pulmonar. El producto del gasto cardíaco [GC] por la presión arterial sistémica [PAS], es lo que proporciona el trabajo cardíaco logrado y que se ha designado como “poder cardíaco” [PC]. Recientemente, se ha descrito la utilidad clínica que tiene el PC como parámetro para estratificar y conocer su pronóstico en enfermos con disfunción ventricular y con estado de choque cardiogénico. El fruto del GC por la presión arterial pulmonar [PAP] es el que se puede designar como “poder cardíaco pulmonar” [PC-P]. La capacidad del poder de la reserva cardíaca-pulmonar máxima, será a la vez la diferencia que se alcance entre el nivel del PC-P de reposo con el que se obtenga bajo el efecto de la máxima estimulación funcional del ventrículo derecho. Con estos antecedentes y fundamentos, se decidió: 1. estudiar la utilidad clínica que pudiera tener el determinar el índice [I] del PC y del PC-P, en enfermos con hipertensión arterial pulmonar primaria [HAP-P, n = 50] y compararlo con el documentado en otras formas secundarias de elevación de la PAP [n = 87]. De toda la población analizada en los pacientes con HAP-P como en aquéllos con síndrome de Eisenmenger [n = 10] se encontró que: los IPC-P en

Summary

THE POSSIBLE CLINICAL ROLE OF THE CARDIAC PULMONARY POWER IN PATIENTS WITH PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION. INITIAL OBSERVATIONS

The heart is a muscular mechanical pump with an ability to generate both flow [cardiac output] and pressure in the systemic circulation as well in the pulmonary vascular bed. The product of flow output and systemic arterial pressure is the rate of useful work done, or cardiac power output [CP], therefore for the right ventricle and the pulmonary arterial vascular bed it will be: the product of flow output and mean pulmonary arterial pressure will be the rate of useful work done, or cardiac pulmonary power output [CPP]. Cardiac pulmonary pumping reserve capability can be defined as the maximal cardiac pulmonary power output [CPP] achieved by the right heart during maximal stimulation. Therefore, CPP reserve is the increase in power output as the cardiac performance is increased from the resting to the maximally stimulated state. Recently, several studies have shown that CP is a direct indicator of overall cardiac function, as well is an indicator of exercise capacity and a powerful predictor of prognosis for patients with severe heart failure and ischemic cardiogenic shock. On this basis: 1. we decided to investigate the possible previously

* Del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

** Sub-director de la Sub-Dirección de Investigación Clínica.

*** Jefe del Departamento de Cardiopulmonar.

**** Médico Adjunto del Departamento de Urgencias y Unidad Coronaria.

***** Médico Investigador del Departamento de Cardiopulmonar.

Correspondencia:

Eulo Lupi Herrera. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH, Juan Badiano Núm. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México, D.F.)

Recibido: 23 de noviembre de 2005

Aceptado: 15 de febrero de 2006

el reposo eran los más anormales [0.431 ± 0.171 , 0.607 ± 0.124 watts/m², respectivamente]. Durante el ejercicio en los enfermos con HAP-P [n = 14], el IPC como el IPC-P incrementaron su cuantía de reserva, sin embargo, ésta se observó significativamente reducida [el IPC: fue de valores de 0.546 ± 0.170 a $1,116 \pm 0.275$ watts/m², p < 0.05], [IPC-P: fue de 0.373 ± 0.156 a 0.837 ± 0.226 watts/m², p < 0.05]. 2. Bajo la acción de la terapia vasodilatadora pulmonar se analizaron los índices. Entre los IPC-P obtenidos en reposo en los pacientes con HAP-P que se consideraron respondedores o no a la hidralazina se documentaron diferencias significativas [0.273 ± 0.04 , 0.507 ± 0.142 watts/m², respectivamente, p < 0.01]. En la condición de ejercicio y bajo la influencia de la hidralazina, se encontró que la reserva del IPC-P estuvo reducida de una manera demostrativa para aquellos que se habían considerado no respondedores [de 0.507 ± 0.142 a 0.723 ± 0.232 watts/m², p = ns], cuando éstos se compararon con los que sí habían sido respondedores, [de 0.273 ± 0.04 a 0.903 ± 0.057 watts/m², p < 0.01]. Con fundamento a estas observaciones iniciales del IPC-P en HAP-P, pensamos que los valores de este parámetro hemodinámico deben de ser investigados en una población de mayor escala como: un índice que tal vez permita estratificar a los enfermos con HAP-P, al igual estudiarse en su papel para considerarlos respondedores o no a la medicación vasodilatadora y eventualmente como marcador del pronóstico de la sobrevivencia en esta patología vascular arterial pulmonar y del ventrículo derecho .

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar primaria. Poder cardíaco pulmonar.

Key words: Primary pulmonary hypertension. Cardiac pulmonary power.

Introducción

Dentro de algunos de los aspectos de la disfunción ventricular, está la incapacidad de estas cámaras para ejercer su función como bomba impulsora y así poder proporcionar suficiente energía con fines de mantener la circulación requerida por el metabolismo en el ejercicio y también cuando la disfunción ventricular progresó al reposo.¹⁻⁵ Valores hemodinámicos como: la fracción de eyección, el índice cardíaco y el trabajo ventricular, entre otros, se han utilizado con el fin de juzgar la magnitud de esta anomalía funcional ventricular. Desafortunadamente, estas variables hemodinámicas han correlacionado en una categoría que se puede considerar pobre, con la capacidad de desarrollar el ejercicio y sobre todo cuando se trata de establecer de una manera tácita el pronóstico en

mentioned roles of the CP and CPP in patients with different degrees of pulmonary arterial hypertension [n = 137], but mainly in those with primary pulmonary arterial hypertension [PPH]. PPH patients [n = 50], as well as those with Eisenmenger's syndrome [n = 10] were found to have most abnormal resting CPP Indexes [I], [0.431 ± 0.171 , 0.607 ± 0.124 watts/m², respectively]. During exercise in PPH patients [n = 14], both CPI and CPPI reserves although they increase, were also found to be significantly diminished [CPI: from 0.546 ± 0.170 to $1,116 \pm 0.275$ watts/m², p < 0.05], [CPPI: from 0.373 ± 0.156 to 0.837 ± 0.226 watts/m², p < 0.05]. 2. We also found, significant differences in resting CPPI between PPH responders and no responders patients to hydralazine [0.273 ± 0.04 , 0.507 ± 0.142 watts/m², respectively, p < 0.01]. During exercise and under the influence of hydralazine, CPPI "reserve" was significantly diminished in those patients considered as not responders [0.507 ± 0.142 to 0.723 ± 0.232 watts/m², p = ns] when compared with responders to the vasodilator therapy [0.273 ± 0.04 to 0.903 ± 0.057 watts/m², p < 0.01]. On the basis of these initial findings on CPPI in PPH patients, we think that the values of this parameter should be investigated as an index for classifying the severity of this arterial vascular disease, for selecting patients as responders or not to vasodilator therapy, and in the future, to explore the possibility of its usefulness as a prognostic predictor index of mortality in a large population of patients with PPH.

(Arch Cardiol Mex 2006; 76: 140-150)

sujetos con insuficiencia ventricular.⁶⁻⁸ Aunque el concepto del poder cardíaco [PC] en el escenario clínico tiene más de 50 años de conocerse, las investigaciones en el terreno de la insuficiencia cardíaca han hecho resurgir su utilidad en la clínica, particularmente en la población con disfunción ventricular y con estado de choque cardiogénico.⁹⁻¹⁵ Por lo que el PC, ha resultado una alternativa para valorar la disfunción ventricular y se le considera desde el punto de vista hidráulico la forma clínica que más se acerca para entender el complejo funcionamiento del corazón en esta circunstancia. Aunque la palabra "potencia" que se utiliza en física, puede expresarlo de manera puntual, es de hacerse notar que de modo mucho más difundido lo conocemos como PC en la práctica cardiológica.⁹⁻¹⁵ La determinación del PC se remonta al año de 1969

cuando Bergel DH et al,⁸ hacen su comunicación de la valoración de la energía mecánica empleada durante la función de bomba de los ventrículos. Tan LB,⁴ en el año de 1987, señala la importancia de considerarlo como un indicador de la capacidad funcional del corazón y como un marcador de reserva, lo que le da el cariz de aplicarlo como una medida bastante puntual en los terrenos de la clínica.⁹⁻¹⁵ En relación a las entidades pulmonares que producen hipertensión arterial pulmonar [HAP] y en consecuencia modifican de manera negativa la función del ventrículo derecho, se ha visto que los principales parámetros que analizan la mecánica de éste, las expresiones clínicas han resultado las más importantes en este escenario para valorar el pronóstico.¹⁶⁻¹⁸ De manera que los síntomas, los signos físicos que caracterizan la disfunción ventricular derecha y algunos de los datos hemodinámicos que la definen en el cateterismo cardíaco, u otros de los recolectados por el método ecocardiográfico se han visto asociados a una mayor probabilidad del riesgo de que acontezca la muerte.¹⁹⁻²³ En algunos estudios donde se analizan las variables hemodinámicas y la posibilidad de sobrevida, han demostrado que la presencia de un índice cardíaco anormal y la elevación significativa de la presión auricular derecha, casi de una manera consistente se ve asociada con mayor mortalidad.^{16,17} Aunque existen parámetros derivados de la aplicación de la ecocardiografía que han correlacionado con un curso clínico desfavorable, hasta hoy es el cateterismo cardíaco derecho, el método que es necesario para orientar de manera definitiva: hacia la magnitud de la HAP, apoyar el diagnóstico presuntivo y de confirmarse, guiar la orientación del tratamiento y vislumbrar el pronóstico.¹⁷ En consecuencia, se puede decir que no existe un parámetro hemodinámico "aislado" idóneo para valorar de manera precisa el pronóstico a los enfermos con HAP, aunque es de hacerse notar que sí hay ecuaciones que lo permiten delinear con cierta certeza.^{16,17} Los estudios en vivo han demostrado que el poder o la potencia cardíaca se fundamenta físicamente en que los componentes de esta variable, lo integran el producto de la velocidad instantánea del flujo y la presión que existe en las grandes arterias. En la clínica por ser poco factible medir la primera, tanto en la aorta como en la arteria pulmonar, se sustituye por el gasto cardíaco [GC], cuantificación hemodinámica que se ha adoptado para

calcular el PC.^{4,7,8,11-13,15,24-26} En el contexto de la hemodinámica cardiopulmonar en consecuencia, el poder cardíaco pulmonar [PC-P] será igual: al producto del GC por la presión media de la arteria pulmonar. Razón por la que en sus componentes, en este parámetro asocian los dos aspectos que son los que más se han pretendido analizar con miras a vislumbrar el pronóstico en HAP primaria [HAP-P]. Con este fundamento circulatorio y siendo el objetivo primordial de este ensayo se procedió: **1.** Conocer el significado clínico del designado "poder cardíaco-pulmonar" en enfermos con HAP-P y comparar sus cifras con el derivado en otras patologías con diferentes grados anormales de presión del circuito arterial del pulmón. Parámetro hemodinámico que hasta donde tenemos conocimiento, no se ha explorado con el fin de conocer sus valores y tampoco su significado en la clínica. **2.** Como objetivo a seguir, conocer el posible impacto que pueda tener su aplicación en la orientación terapéutica [uso o no de vasodilatadores] en HAP-P. **3.** Finalmente, tratar de conocer si con el PC-P, de así sugerirlo los hallazgos iniciales, es menester estudiarlo en un futuro como elemento para tratar de establecer el pronóstico para la población con HAP-P.

Material y métodos

Se estudió la totalidad de 137 enfermos [55% del sexo femenino], integrados por poblaciones con: HAP-P: 50 pacientes, con comunicación interventricular hipertensa [CIV-H: 15 enfermos], con enfermedad pulmonar obstructiva crónica [Enfisema pulmonar-bronquitis crónica [EPOC: 40 sujetos]], con obesidad exógena [OE: 22 individuos] y con alveolitis alérgica extrínseca secundaria a fomites de palomas [AAE: 10 afectados]. El criterio para el diagnóstico de cada una de estas entidades patológicas ha quedado asentado en publicaciones previas, mismas que se pueden identificar adecuadamente en cada una de ellas.²⁷⁻³⁵ La metodología para cuantificar el gasto cardíaco [CG], para calcular el índice cardíaco [IC], para determinar la presión arterial sistémica media [PASM] y la presión arterial pulmonar media [PAPM], ya ha sido objeto de varias comunicaciones en el pasado, así como los valores individuales de tales parámetros.²⁷⁻³⁵ Las dosis de los medicamentos empleados en ellos y la técnica para proporcionar la terapia con oxígeno y para realizar el ejercicio físico en la posición de decúbito supino, de igual manera

está asentada en las publicaciones pertinentes.^{28,29,32,33} Del grupo de enfermos con HAP-P [50 enfermos], en 14 de ellos se realizó ejercicio en la posición mencionada. En otros 12 aquejados con esta patología, se les analizó en la condición de reposo, además se les suministró hidralazina y se les efectuó ejercicio físico en la posición aludida, mismos que se agruparon de acuerdo a los conceptos hemodinámicos aceptados hoy día para considerarse: en respondedores o no al medicamento vasodilatador.^{17,24,30,31} A la totalidad de los 137 sujetos se les determinó el índice del poder cardíaco [IPC] y el índice del poder cardíaco pulmonar [IPC-P]. Para tal fin se emplearon las ecuaciones siguientes: IPC: PASM x IC/451 y para el cálculo del IPC-P: PAPM x IC/451.¹⁴ Los valores obtenidos con cualesquiera de las ecuaciones siempre se expresan a lo largo de todo el texto en: watts/metro cuadrado. En vista de que es esperable para la generalidad de la población analizada obtener cifras diferentes de poder cardíaco o del cardíaco pulmonar, por existir disimilitudes entre los pesos corporales y en las estaturas, se decidió aplicar las fórmulas del "índice del poder cardíaco o la del pulmonar". Estadística: Los datos descriptivos se presentan como medias y desviaciones estándar de la media. Para la comparación de variables continuas se utilizó la prueba t de Student. Las variables discontinuas las estudiamos con la prueba χ^2 . Un valor de p igual o < 0.05 se consideró como significativo. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS versión 11.0.

Resultados

Para la población con HAP-P en la situación de reposo el IPC fue de: $0.515 + 0.152$ y el IPC-P de: $0.431 + 0.171$. Para aquéllos con CIV-H el IPC-P fue de: $0.607 + 0.124$, para los sujetos con EPOC de: $0.233 + 0.04$, con OE de: $0.226 + 0.05$ y para los portadores de AAE de: $0.176 + 0.075$, (Fig. 1). En el caso de algunos de los enfermos con: HAP-P [n = 14], con EPOC [n = 40] y con AAE [n = 10], además de poderse documentar IPC-P en el reposo y en el ejercicio, se obtuvieron igualmente valores con la administración de oxígeno con fracción inspirada del 99%. Los resultados obtenidos en la condición de reposo y los calculados en el ejercicio para ambos poderes en los 14 enfermos con HAP-P fueron los siguientes. En la situación basal para el IPC: $0.546 + 0.170$ y en el esfuerzo de: $1.116 + 0.275$ [p < 0.05]. Para el

IPC-P en la condición basal se documentó en: $0.373 + 0.156$ y en el ejercicio de: $0.837 + 0.226$ [p < 0.05], (Fig. 2).

Con la realización del ejercicio en los sujetos con EPOC, éste ascendió de: $0.233 + 0.04$ a: $0.522 + 0.120$ [p < 0.01]. Para el núcleo de pacientes con AAE, al igual que para aquéllos con EPOC se notó la misma orientación, es decir hubo incremento del IPC-P con el ejercicio [de $0.176 + 0.075$ en reposo a $0.617 + 0.05$ con el ejercicio, p < 0.01], (Fig. 2).

Para las tres poblaciones con la administración suplementaria de oxígeno se notó: que para aquéllos con HAP-P no hubo modificación del IPC-P, en cambio para la cohorte con EPOC el IPC-P descendió de $0.233 + 0.04$ a valores de: $0.124 + 0.057$ [p < 0.05], y para aquéllos con AAE entre las situaciones de reposo con la de oxígeno hubo por igual disminución del IPC-P a $0.083 + 0.015$, p < 0.05, (Fig. 3).

En doce afectados de HAP-P que se sometieron al reto farmacológico con hidralazina y que de acuerdo a los criterios aceptados para considerarse "respondedores [R] o no [NR] a la aplicación de vasodilatadores" [n = 6 respectivamente], se les estudió el comportamiento del IPC-P en la situación basal, post la utilización de la hidralazina y bajo su efecto en la condición de ejercicio.^{17,24,30,31} Para la circunstancia basal el grupo NR al fármaco tuvo un IPC-P de: $0.507 + 0.142$ y para la otra cohorte fue de: $0.273 + 0.04$, p < 0.01, (Fig. 4). Para el grupo NR post hidralazina hubo sólo una tendencia al incremento del IPC-P [de $0.507 + 0.142$ a $0.723 + 0.232$, p = ns] y postejerercicio bajo la influencia de la hidralazina el IPC-P se elevó a cifras de: $0.916 + 0.109$, lo que fue estadísticamente diferente a los valores documentados en la situación de reposo [p < 0.01]. El grupo R, tuvo en la situación de reposo un IPC-P = $0.273 + 0.04$, el cual mostró valores similares con la aplicación de la hidralazina con los documentados en el reposo [$0.312 + 0.083$, p = ns]. Mas se notó un ascenso significativo del parámetro analizado con el ejercicio y estando bajo la influencia del medicamento vasodilatador [$0.903 + 0.057$, p < 0.01], tanto al ser comparado este valor con los documentados en el reposo y con la acción medicamentosa de la hidralazina en esta situación en particular (Fig. 4).

Discusión

De acuerdo a los conocimientos vigentes acerca del poder o de la potencia cardíaca, mismos que

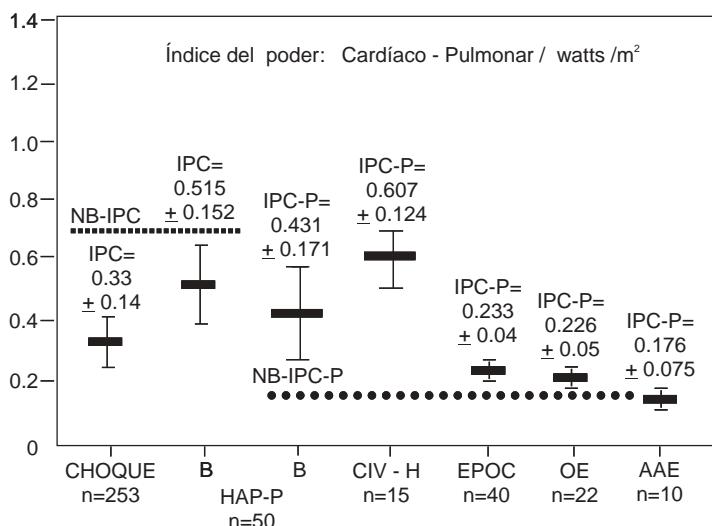


Fig. 1. Se muestran los valores del índice del poder cardíaco [IPC] y del pulmonar [IPC-P] en 137 pacientes con hipertensión arterial pulmonar analizados en la condición basal [B] o de reposo. Los enfermos con HAP-P mostraron IPC ubicados por abajo del nivel basal [NB] de este parámetro, y con cifras similares a las que se han documentado en sujetos en estado de choque cardiogénico por isquemia aguda.¹⁴ En relación al IPC-P, los valores documentados para los sujetos con HAP-P y con comunicación interventricular hipertensa [CIV-H], para ambas patologías este parámetro se sitúa por arriba del NB del mismo y con cuantías estadísticamente diferentes de los documentados para los EPOC, para aquéllos con obesidad exógena [OE] y con alveolitis alérgica extrínseca [AAE], los que se ubican mucho más cercanos o en el NB del IPC-P.

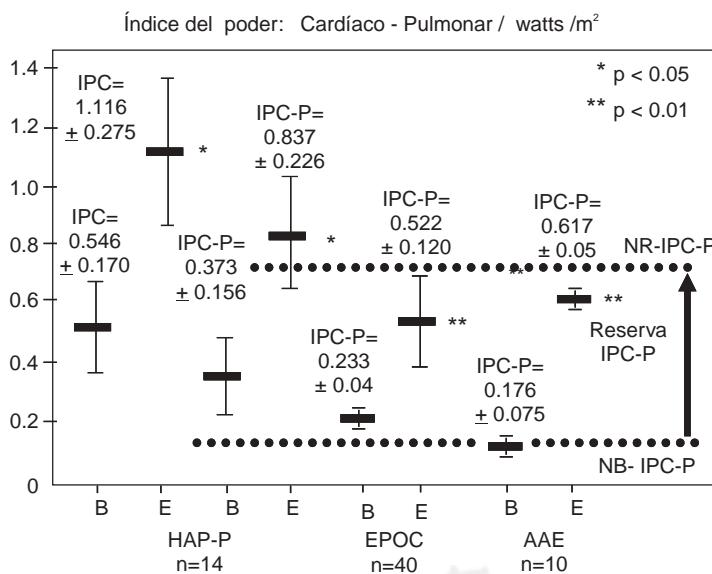


Fig. 2. Se ilustran los IPC y del IPC-P calculados en situación basal [B] y en el ejercicio [E] documentados para 14 enfermos con HAP-P [extremo izquierdo de la figura]. Los resultados obtenidos permiten señalar que existe una franca limitación para incrementar el IPC y el IPC-P en sujetos con esta patología. Es decir, hay una reducción de la reserva del poder cardíaco y del poder cardíaco pulmonar. En cambio, para los sujetos con EPOC y con AAE [extremo derecho de la figura] se ubican pre ejercicio en o mucho más cercanos al NB, al efectuar el reto físico aunque no alcanzan el NR la posibilidad del incremento es mucho mayor.

han sido publicados de manera reciente, se desprende el hecho que: conociendo el valor del poder cardíaco máximo se pueden separar los enfermos con disfunción ventricular: en aquellos que tienen “reserva miocárdica” y los que no la portan.⁴⁻¹⁵ Al ser el PC un índice calculado producto del gasto cardíaco y de la presión arterial, variables que se determinan de manera directa, pudiera no ofrecer ventaja sobre los parámetros que lo derivan inicialmente. Sin embargo, ese no ha sido el caso para la determinación del PC en sujetos con disfunción ventricular izquierda grave o en estado de choque cardiogénico.¹¹⁻¹⁵ Al no tener conocimiento de que existiese hasta donde se pudo investigar, alguna información en relación al estudio simultáneo del producto de la presión por el gasto pulmonar en patologías pulmonares que cursen con grados variables de HAP, se procedió a efectuar este análisis inicial del “poder cardíaco-pulmonar”. Particularmente, porque la determinación de la presión de la arteria pulmonar en HAP-P ha resultado sólo una determinante de la sobrevida cuando se comparan las poblaciones con elevaciones discretas con las que la tienen en gran cuantía. Además, porque en los enfermos con elevaciones moderadas de la PAP, se ha demostrado que ésta tiene un significado pronóstico que luce limitado, lo que parece obedecer a que ésta desciende en algunos enfermos cuando caen en insuficiencia ventricular derecha.¹⁸ Asimismo señalaremos que, por razones que aún permanecen desconocidas, hay enfermos con HAP muy encumbrada que son capaces de mantener gastos cardíacos normales por largos períodos, en cambio otros experimentan una rápida descompensación del mismo.^{16,17,24} Un ejemplo de discordancia entre las presiones generadas por el ventrículo derecho y su función es el que se ha percibido en el síndrome de Eisenmenger, grupo en el que se han conocido índices cardíacos elevados, presiones auriculares derechas relativamente bajas y tensiones de la arteria pulmonar muy encumbradas, panorama hemodinámico que se ha percibido que está asociado a un bajo riesgo de que acontezca la muerte en pocos años.²⁵ A continuación discutiremos las observaciones obtenidas en la cohorte estudiada con HAP-P y a manera comparativa las documentadas en las otras formas secundarias de HAP en relación al PC-P y el máximo nivel alcanzado del mismo, cuya diferencia nos da la “reserva funcional del ventrículo derecho”.

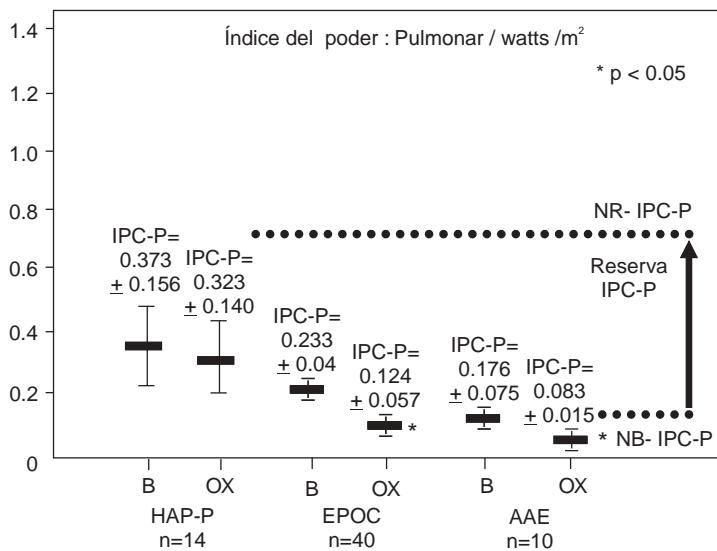


Fig. 3. Se consignan los valores del IPC-P basales [B] y después de la administración de oxígeno con fracciones del 99% en pacientes con HAP, con EPOC y con AAE. Nótese que no existe modificación del IPC-P para los primeros, en cambio hay una disminución estadística significativa tanto para los sujetos con EPOC y para aquellos con AAE [$p < 0.05$]. Aspecto que traduce a través del análisis de este índice propuesto, el conocido efecto deletéreo de la hipoxia alveolar en la génesis de las anomalías de la función bipartita del lecho vascular y del ventrículo derecho en estas dos patologías.

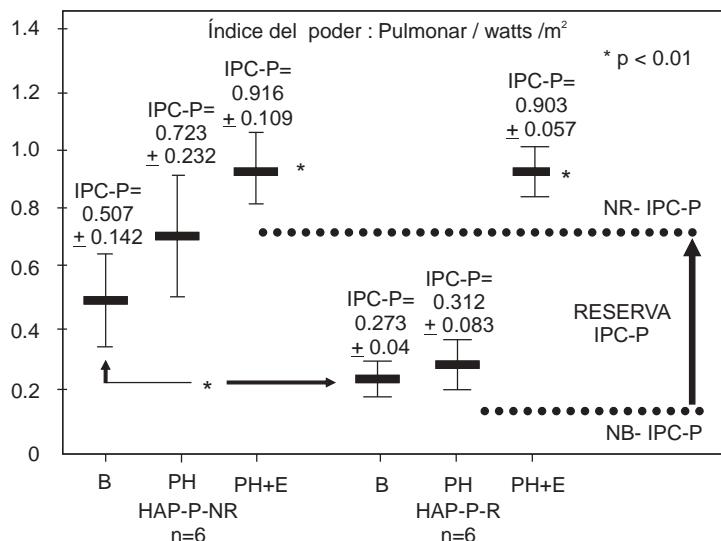


Fig. 4. Observaciones hechas en el IPC-P en pacientes con HAP-P considerados como no respondedores [NR] o si [R] post [P] la administración de la hidralazina [H] en la situación basal y en el ejercicio [E], mas bajo el efecto o la acción de esta medicación. Como primer punto, hay una diferencia estadística significativa en la situación basal [B] en cuanto a los valores calculados del IPC-P entre ambas cohortes, estando más alejados del NB los primeros, en cambio los segundos están más cercanos a esta referencia hemodinámica normal. Un segundo aspecto, post H al primer grupo se les observa una tendencia al incremento del IPC-P y en el accesorio no se aprecia modificación del mismo. La tercera consideración que se puede hacer con fundamento a esta información, es que a partir de una situación más cercana al NB para los respondedores, indica una mayor capacidad de reserva del IPC-P [$p < 0.01$], aspecto del todo contrario para los enfermos NR.

Si tomamos en consideración las situaciones hemodinámicas que comprenden los valores normales de la PAP y las del índice cardíaco documentadas en el pasado [que incluyen aquellas para las poblaciones estudiadas en nuestra altitud],³⁶ con el fin de calcular el índice de poder cardíaco pulmonar [IPC-P], se esperaría en el reposo, que éstas arrojaran cifras de este parámetro que van del orden de 0.093 a 0.179, en el contexto clínico de una circulación pulmonar y ventricular derecha de receptáculo circulatorio apropiado y de bomba funcionalmente impulsora sanos. En cambio, en ejercicio nos aportarían cantidades que están en un rango de 0.532 a 0.709, las que fácilmente quintuplican las antes consignadas en el reposo. Valores del IPC-P que traducen una enorme capacidad de reserva funcional del ventrículo derecho-lecho vascular arterial pulmonar. Aspecto conocido, donde las resistencias vasculares pulmonares totales o las arteriolares del mismo territorio, dependiendo de cuál de las dos medidas hemodinámicas se confronten con las sistémicas, son de cinco a siete veces menores que estas últimas.^{3,8} De igual manera, podemos percarnos que si las cifras del PC se aceptan como normales las que están cercanas a los valores de 1 watt, para un individuo con talla promedio, sano y en el reposo, el poder cardíaco máximo normal será cercano a cifras de: cinco watts en el ejercicio o de máxima estimulación cardiovascular.^{7,11-13} Al confrontar estos valores y al analizar la manera de comportarse el índice del poder cardíaco y el IPC-P, nos podemos percibir que guardan la misma orientación funcional y como era de esperarse, ambos reflejan: gran reserva cardíaca. Si ahora, comparamos las montas de IPC-P documentadas en el reposo con las de las patologías analizadas con HAP, podemos percibir que en los grupos con HAP-P [0.431 + 0.171] y con CIV-H [0.607 + 0.124], sus valores están ubicados en el extremo superior del IPC-P del reposo, con cuantías cuatro o cinco veces por arriba de lo normal. Lo que indica que los enfermos con HAP-P, en donde está afectado el ventrículo derecho se están valiendo en la condición de reposo de una enorme suma de la reserva del poder cardíaco pulmonar. Más aún, se puede señalar que: equivale a la que se ha observado a la esperada en la condición del ejercicio [dentro de un rango de 0.532 a 0.709], (Fig. 1). En cambio, para los otros enfermos analizados con HAP secundaria, las cifras calculadas los ubican en un plano de IPC-P mu-

cho más cercanos al normal [para el grupo con EPOC de: $0.233 + 0.04$, con OE de: $0.226 + 0.05$ y para los portadores de AAE de: $0.176 + 0.075$] en la situación de reposo (Fig. 1). Si analizamos los aspectos de la reserva de la función cardíaca examinada a través del poder cardíaco en la situación normal y la que se ha documentado en varios estados de insuficiencia cardíaca, hasta el del síndrome de choque cardiogénico, la reserva cardíaca es cada vez de menor cuantía en ellos, a vecinándose a la que se tiene en el reposo [1 watt] o menor a este valor, como así acontece en el estado de choque cardiogénico.¹³⁻¹⁵ Por el contrario, la reserva de poder cardíaco pulmonar es utilizada en una mayor proporción por los enfermos que tienen HAP. Un ejemplo de esta situación hemodinámica, fue la demostrada en la población con HAP-P en el reposo donde el IPC fue de: $0.515 + 0.152$ y el IPC-P de: $0.431 + 0.171$. Así el primer parámetro se acerca a las cifras observadas en entidades como la insuficiencia cardíaca grave o el estado de choque cardiogénico y la segunda cuantificación a la que corresponde al estar realizando un ejercicio extremo de manera permanente, pero en realidad en la circunstancia del estado de quietud (Fig. 1). De hecho el IPC documentado por Fincke R y colaboradores,¹⁴ con estado de choque cardiogénico fue de $0.33 + 0.14$, valores que se superponen a los también asentados para esta entidad sindrómática en nuestro medio¹⁵ y enterados ahora por nosotros en HAP-P. Del análisis de estos aspectos del IPC-P y del IPC podemos señalar que los enfermos con HAP-P, están ubicados en el reposo en una reducción significativa de la reserva del mismo, lo que aunado al hallazgo de estar situados en el índice el poder cardíaco o de naturaleza "sistémico" en cifras anormales bajas que caracterizan las del reposo. Lo que se revela a través del comportamiento funcional bi-compartmental de los poderes: la franca limitación que se les ha conocido en la capacidad de desarrollar ejercicio físico a la población con HAP-P.^{28,29} Pensamos que este concepto recibe fuerza cuando se escrutan los datos obtenidos del IPC y del IPC-P en estas cohortes frente al momento del ejercicio. Así los enfermos con HAP-P al realizar ejercicio, el IPC se acrecentó a cifras de $1.116 + 0.475$, lo que indica que nunca se consiguieron las cuantías que pudieran considerarse cercanas a las que alcanzaría un individuo normal [>> de 2.5] y tratándose de IPC-P en el ejercicio las cifras obtenidas reflejan [$0.837 + 0.226$]

que estuvieron al máximo de las esperadas dentro de la reserva del IPC-P (Fig. 2). Mas es de hacerse notar, que los enfermos partieron de una basal que a su vez era ya de por sí anormal [$0.373 + 0.156$]. Por lo que el delta de reserva pulmonar dada entre las diferencias de los IPC-P, también lo es. En cambio para la población con EPOC en el ejercicio éste ascendió de: $0.233 + 0.04$ a $0.522 + 0.120$ y para aquéllos con AAE se incrementó el IPC-P con el ejercicio [en reposo de $0.176 + 0.075$ a $0.617 + 0.05$, $p < 0.01$]. Lo que refleja un delta mayor de la reserva del IPC-P en estas dos poblaciones con HAP secundaria al ser comparadas con las de HAP-P. De esta manera, la reserva pulmonar es aproximadamente de un 200% para la cohorte con HAP-P y en cambio es de más del 360% para las otras dos poblaciones. Consignado de otra manera, la capacidad de la reserva del poder pulmonar en estas patologías "se ha restringido mucho más" en los enfermos con HAP-P y con CIV-H que en las otras dos entidades. Esta pérdida de la capacidad de la reserva puede ser atribuida a mayor deterioro anatómico del lecho vascular arteriolar pulmonar, a una marcada capacidad vasoconstrictora del mismo, a la presencia de sustancias vasoactivas no neutralizadas, a factores genéticos o de orden proliferativo vasculares, o bien al deterioro final de la función ventricular derecha para las cohortes con la mayor elevación de la PAP.³⁸⁻⁴¹ En cambio para los grupos con EPOC, con AAE o con obesidad exógena, sabemos que los factores antes citados juegan un papel menor en la génesis de la HAP, mas sí son mucho más relevantes los vinculados a los del daño estructural parenquimatoso o los sustentados clásicamente en las anomalías del intercambio gaseoso [la hipoxia alveolar y la acidosis hipercápnica].^{32,33,35} Aspecto este último relacionado estrechamente al intercambio gaseoso anormal, lo que se ve también avalado por las observaciones documentadas del IPC-P con la administración suplementaria del oxígeno en los sujetos con EPOC y con AAE [con la inhalación del oxígeno se observó que descendió el IPC-P a cifras de: $0.124 + 0.057$ para los primeros y de $0.093 + 0.035$ para los segundos], (Fig. 3). Lo que indica que el aporte de oxígeno en estas patologías acrecienta la capacidad de la reserva del IPC-P. Es interesante hacer notar, que con las investigaciones clínicas y hemodinámicas que han analizado hasta hoy no existe una dilucidación clara que explique una mayor sobrevida de los sujetos con

EPOC que reciben oxigenoterapia a largo plazo. Situación que no se ha podido vincular, ni a las modificaciones de las resistencias vasculares pulmonares, ni a la evolución de la PAP.^{32,35,42,43} En el hombre sano e inclusive en la mayoría de los estados patológicos graves, la mayor captación del oxígeno está restringida por la habilidad del sistema cardiovascular para proporcionar este elemento gaseoso, "más que por la capacidad del organismo a emplearlo".^{4,5,8} El haber documentado un acrecentamiento de la reserva del IPC-P con la administración del oxígeno en la población con EPOC, nos permite hacer una elucubración vinculada al pronóstico con la terapia crónica con este elemento gaseoso. Mismo que al proporcionarse [el oxígeno], su restricción se neutraliza y al acrecentarse el IPC-P su transporte se facilita y se mejora el estado mecánico de la bomba impulsora. Aspecto este último que de hecho, es una de las tres determinantes clásicas que establecen el pronóstico en el área cardiovascular.²⁻⁴ La potencia tiene también connotaciones directas de trabajo/unidad de tiempo y en el caso del consumo de oxígeno por el miocardio/unidad de tiempo, aspecto energético que se puede haber favorecido. El demostrar que la oxigenoterapia incrementa la reserva del índice del poder cardíaco pulmonar en los EPOC, sienta las bases para investigarla como un posible factor [no necesariamente el único], en la mejoría clínica que se ha notado con esta modalidad terapéutica en esta patología pulmonar.

Para los enfermos con HAP-P el análisis del IPC y del IPC-P nos ofrece un panorama académico interesante. En primer término, sin ser necesariamente una sorpresa fisiopatológica, ambos poderes se ubican en una situación anormal con respecto a los niveles de reposo y en la situación de reto, tanto con el ejercicio como con la administración de vasodilatadores del lecho arterial pulmonar (*Figs. 1, 2 y 3*). Es un hecho que la reserva del IPC y la del IPC-P se encuentran mermadas y han sufrido una franca restricción, producto de las alteraciones de la circulación pulmonar [en algunos aspectos muy diferentes de las otras formas secundarias de HAP], como de la respuesta vasodilatadora anormal del mismo y por otro lado y sin poderse desvincular de la función mermada del ventrículo derecho.^{1-18,20,24,28,31,37,41} Por los valores absolutos del IPC-P en este grupo como en los que tenían CIV-H, al ser comparados con las pato-

logías hipertensivas arteriales pulmonares [cuya fisiopatología de la HAP ha sido ampliamente analizada por diversos investigadores^{18,20,24,28,31,37,41}] como son: los EPOC, las AAE y la OE, luce con mayor probabilidad en los primeros de estar más alejados del nivel de reposo de este índice y por ende tener una menor capacidad de reserva cardíaca-pulmonar. A pesar de un avance significativo tanto en los aspectos de la patogenia, como en el tratamiento de la HAP-P, sabemos que el fallo del ventrículo derecho permanece como la vía final común de estos enfermos.^{17,24,28} Si bien este aspecto, además de los relacionados con los de la vasculopatía pulmonar y los vinculados a la trombosis se han transformado en el gran foco de las metas terapéuticas actuales por alcanzar en esta década. También podemos señalar que el existir fallo o no del ventrículo derecho se puede convertir en una clara meta por definir como marcador pronóstico en la HAP-P. Así el IPC-P, involucra tanto la presión media de la arteria pulmonar, pero también a la vez el gasto cardíaco, por lo que su análisis en este sentido parece muy atractivo en la clínica de la HAP-P. De acuerdo a los aspectos ensayados en este grupo de enfermos y que se sometieron a la administración de hidralazina y se consideraron respondedores o no a la medicación en cuestión, de manera basal existió diferencia estadística en las cifras del IPC-P entre las dos poblaciones. En el caso de los no respondedores su IPC-P fue de: $0.507 + 0.142$ y para la otra cohorte fue de: $0.273 + 0.04$, $p < 0.01$ (*Fig. 4*). También es de advertirse que se observó para este mismo parámetro, un comportamiento a la vez muy desemejante después de la administración del vasodilatador en cuanto al nivel basal [para la población no respondedora fue de: $0.723 + 0.232$ y para la respondedora de $0.312 + 0.083$, $p < 0.05$], (*Fig. 4*). Es decir su hemodinamia fue en sus resultados muy divergente. El contraste entre las dos pequeñas poblaciones analizadas con HAP-P, examinada mediante este parámetro, que explora el binomio que establece el incorporar en su hidráulica tanto los aspectos de flujo como los de la presión en la circunstancia de ejercicio y bajo el efecto del vasodilatador, también arroja un comportamiento hemodinámico desigual de ellas. Así, al comparar la magnitud de reserva alcanzado del IPC-P fue significativamente mayor para el grupo con HAP-P que se había con-

siderado respondedor al ser cotejado con el que se catalogó con las características opuestas (Fig. 4). Observación que está brindando otra posible aplicación del IPC-P en los enfermos con HAP-P, la de tal vez separar sujetos con esta patología en respondedores o no a la medicación vasodilatadora. Más aún, estas observaciones en relación a que los enfermos respondedores o no a la medicación vasodilatadora, en donde existe una mayor reserva del IPC-P, podrá eventualmente cotejarse a la tolerancia al tiempo de la caminata, el cual se utiliza hoy día de manera rutinaria, en la valoración de los sujetos que aparentemente se han favorecido con la medicación vasodilatadora. El haber incluido enfermos con grados desiguales de presión de la arteria pulmonar y de GC,^{17,24,27-35} producto de patofisiologías disímiles permitió ratificar que en efecto el IPC-P es diferente en su cuantía, resultado que no es del todo inesperado. Mas por el momento sólo podemos pensar para la población con HAP-P en quienes se centra el análisis actual, que el cálculo del IPC-P deberá incluirse en el futuro en los sujetos con esta entidad en su valoración, lo que se ve apoyado en estas observaciones iniciales, particularmente porque todo parece indicar que es la integridad de la función ventricular derecha más que el grado del deterioro arterial vascular, la mayor determinante de la sobrevivencia en la HAP-P, aspecto fundamental que incluye el cálculo del IPC-P.

Conclusión

En vista de que los parámetros hemodinámicos aislados, como son: las resistencias vasculares pulmonares, la presión de la arteria pulmonar, la tensión auricular derecha, los índices de la función ventricular derecha derivados por medio de la ecocardiografía, han resultado elementos eficaces, para establecer el pronóstico en la "generalidad" de la población de pacientes con HAP-P; además, aunque aparentemente sí lo son para los extremos clínicos de la misma y valiéndonos de ecuaciones para ellos, y los criterios hemodinámicos para considerar a esta población como sujetos con HAP-P como: respondedores o no a la acción de los vasodilatadores pulmonares no están totalmente definidos ni acatados de manera universal. Frente a estos hechos, consideramos que las observaciones iniciales acaecidas en este ensayo del IPC-P nos sirven de premisas para analizarlo como una herramienta clínica para ser utilizado en la estratificación, en el escrutinio de sujetos respondedores o no a la medicación vasodilatadora contemporánea y posiblemente en relación a vislumbrar la sobrevida. Mas estamos conscientes que en el porvenir se requiere hacerlo en una población numerosa que abarque todo el espectro clínico de la HAP-P. Aspecto de la investigación clínica que se justifica ampliamente en esta entidad patológica que involucra el binomio vascular arterial pulmonar y del ventrículo derecho disfuncionante y que tiene una mortalidad elevada.^{16,17,44}

Referencias

1. CHATTERJEE K: *Vasodilator therapy for heart failure*. Ann Intern Med 1975; 83: 421-423.
2. ZELIS R, FLAIM SF: *Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure*. Prog Cardiovasc Dis 1982; 24: 437-459.
3. MASON DT, ZELIS R, LONGHURST J, LEE G: *Cardio-circulatory responses to muscular exercise in congestive heart failure*. Prog Cardiovasc Dis 1977; 19: 475-489.
4. TAN LB: *Clinical and research implications of new concepts in the assessment of cardiac pumping performance in heart failure*. Cardiovasc Research 1987; 21: 615-622.
5. BENGE W, LITCHFIELD RL, MARCUS ML: *Exercise Capacity in patients with severe left ventricular dysfunction*. Circulation 1980; 60: 955-959.
6. FRANCIOSA JA, PARK M, LEVINE TB: *Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure*. Am J Cardiol 1981; 47: 33-39.
7. TAN LB: *Cardiac pumping capability and prognosis in heart failure*. Lancet 1987; ii: 1360-1363.
8. BERGEL DH, CLARK C, SCHULTZ DL, TUNSTALL-PEDOE DS: *The determination of the mechanical energy expenditure during ventricular pumping*. J Physiol 1969; 204: 70-71P.
9. PICARD MH, DAVIDOFF R, SLEEPER L, MENDES LA, THOMPSON CR, DZAVIK V, ET AL for the Shock Trial: *Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock*. Circulation 2003; 107: 279-284.
10. HASDAI D, HOLMES DR, CALIFF RM, THOMPSON TD, HOCHMAN JS, PFISTERER M, TOPOL EJ, GUSTO-I INVESTIGATORS: *Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: predictors of death*. Am Heart J 1999; 138: 21-31.
11. TAN LB, LITTLER WA: *Measurement of cardiac reserve in cardiogenic shock: implications for prognosis and management*. Br Heart J 1990; 64: 121-128.

12. COTTER G, WILLIAMS SG, VERED Z, TAN LB: *Role of cardiac power in heart failure*. Curr Opin Cardiol 2003; 18: 215-222.
13. COTTER G, MOSHKOVITZ Y, MILOVANOV O, SALAH A, BLATT A, KRAKOVER R, ET AL: *Acute congestive heart failure: A novel approach to its pathogenesis and treatment*. Eur J Heart Fail 2002; 4: 227-234.
14. FINCKE R, HOCHMAN JS, LOWE AM, MENON V, SLATER JN, WEBB JG, ET AL, for the SHOCK Investigators: *Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: A report from the SHOCK Trial Registry*. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 340-348.
15. LUPI HE, CHUQUIURE EV, CUÉLLAR B, ARIAS A, PACHECO HG, MARTÍNEZ SC: *El poder cardíaco un instrumento del pasado, una herramienta moderna en la valoración clínica-terapéutica y pronóstica del Choque Cardiogénico por Síndrome Isquémico Coronario Agudo*. Arch Cardiol Mex 2006; 76: en prensa.
16. D'ALONZO GE, BARST RJ, AYRES SM, BERGOFSKY EH, BRUNDAGE BH, DETRE KM, ET AL: *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry*. Ann Intern Med 1991; 115: 343-349.
17. SANDOVAL J, BAURLE O, PALOMAR A, GÓMEZ A, MARTÍNEZ-GUERRA ML, BELTRÁN M, ET AL: *Survival in primary pulmonary hypertension: validation of a prognostic equation*. Circulation 1994; 89: 1733-1744.
18. SIBON O, HUMBERT M, NUNES H, PARENT F, GARCÍA G, HERVÉ P, ET AL: *Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. Prognostic factors and survival*. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 780-788.
19. RAYMOND RJ, HINDERLITER AL, WILLIS PW, RALPH D, CALDWELL EJ, WILLIAMS W, ET AL: *Echocardiographic predictors of adverse outcome in primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1214-1219.
20. BUSTAMANTE-LABARTA M, PERRONE S, DE LA FUENTE RL, STUTZBACH P, DE LA HOZ RP, TORINO A, ET AL: *Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension*. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15: 1160-1164.
21. 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: 1157-1161.
22. CURRIE PJ, SEWARD JB, CHAN KL, FYFE DA, HAGLER DJ, MAIR DD, ET AL: *Continuous wave Doppler determinations of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study of 127 patients*. J Am Coll Cardiol 1985; 6: 750-756.
23. BERGER B, HAIMOWITZ A, VAN TOSH A, BERDOFF RL, GOLDBERG E: *Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound*. J Am Coll Cardiol 1985; 6: 359-365.
24. CHIN KM, KIM NHS, RUBIN LJ: *The right ventricle in pulmonary hypertension*. Coron Artery Dis 2005; 16: 13-18.
25. HOPKINS WE, OCHOA LL, RICHARDSON GW, TRUROCK EP: *Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome*. J Heart Lung Transplant 1996; 15: 100-105.
26. TAN LB, BAIN RJI, LITTLER WA: *Assessing cardiac pumping capability by exercise testing and inotropic stimulation*. Br Heart J 1989; 62: 20-25.
27. LUPI HE, BIALOSTOZKY D, SOBRINO A: *The role of isoproterenol in pulmonary artery hypertension of unknown etiology [Primary]. Short-and long-term evaluation*. Chest 1981; 79: 292-296.
28. LUPI HE, CAMACHO B, BIALOSTOZKY D, CONTRERAS M, MARTÍNEZ-GUERRA ML, BONETTI PF: *Hipertensión arterial pulmonar de etiología desconocida. Estudio de la función cardiopulmonar*. Arch Inst Cardiol Mex 1978; 48: 995-1110.
29. LUPI HE, BIALOSTOZKY D: *Respuesta cardiopulmonar al ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de etiología desconocida*. Arch Inst Cardiol Mex 1979; 49: 969-983.
30. LUPI HE, SANDOVAL J, SEOANE M, BIALOSTOZKY D, ATTIE F: *The role of isoproterenol in the preoperative evaluation of high-pressure, high-resistance ventricular septal defect*. Chest 1982; 81: 42-46.
31. LUPI HE, SANDOVAL J, SEOANE M, BIALOSTOZKY D: *The role of hydralazine therapy for pulmonary arterial hypertension of unknown cause*. Circulation 1982; 65: 645-650.
32. LUPI HE, SANDOVAL J, SEOANE M, BIALOSTOZKY D: *Behavior of the pulmonary circulation in chronic obstructive pulmonary disease. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension at an altitude of 2,240 meters*. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 509-514.
33. LUPI HE, SANDOVAL J, SEOANE M, BIALOSTOZKY D, VERDEJO J: *La función ventricular derecha en la neumopatía obstructiva crónica con cardiopatía pulmonar, su estudio a la altura de la ciudad de México [2,240 metros]*. Arch Inst Cardiol Mex 1981; 51: 535-540.
34. LUPI HE, SEOANE M, SANDOVAL J, CASANOVA JM, BIALOSTOZKY D: *Behavior of the pulmonary circulation in the grossly obese patient. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension at an altitude of 2,240 meters*. Chest 1980; 78: 553-558.
35. LUPI HE, SANDOVAL J, BIALOSTOZKY D, SEOANE M, MARTÍNEZ-GUERRA ML, FERNÁNDEZ BP, REYES P, BARRIOS R: *Extrinsic allergic alveolitis caused by pigeon breeding at a high altitude [2,240 meters]. Hemodynamic behavior of pulmonary circulation*. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 602-607.
36. DE MICHELLI A, VILLACIS E, GUZZY DMP, RUBIO VA: *Observaciones sobre los valores hemodinámicos*.

- micos y respiratorios obtenidos en sujetos normales.* Arch Inst Cardiol Mex 1960; 30: 507-520.
37. ROZKOVEC A, MONTANES P, OAKLEY CM: *Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension.* Br Heart J 1986; 55: 449-458.
38. GLANVILLE AR, BURKE CM, THEODORE J, ROBIN ED: *Primary pulmonary hypertension. Length of survival in patients referred for heart-lung transplantation.* Chest 1987; 91: 675-681.
39. ABRAHAM WT, RAYNOLDS MV, BADESCH DB, WYNNE KM, GROVES BM, RODEN RL, ROBERTSON AD, LOWES BD, ZISMAN LS, VOELKEL NF, BRISTOW MR, PERRYMAN MB: *Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with primary pulmonary hypertension: increased frequency and association with preserved hemodynamics.* J Renin Angiotensin Syst 2003; 4: 27-30.
40. ABRAHAM WT, RAYNOLDS MV, GOTTSCHALL B, BADESCH DB, WYNNE KM, GROVES BM, ET AL: *Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension.* Cardiology 1995; 86 [Suppl 1]: 9-15.
41. MONTADESCOT G, DROBINSKI G, MEURIN P, MACLOUF J, SOTIROV I, PHILIPPE, ET AL: *Effects of prostacyclin on the pulmonary vascular tone and cardiac contractility of patients with pulmonary hypertension secondary to end-stage heart failure.* Am J Cardiol 1998; 82: 749-755.
42. VAN SUYLEN RJ, WOUTERS EF, PENNINGS HJ, CHEREIX EC, VAN POL PE, AMBERGEN AW, ET AL: *The DD genotype of the angiotensin converting enzyme gene is negatively associated with right ventricular hypertrophy in male patients with chronic obstructive lung disease.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1791-1795.
43. KANAZAWA H, OKAMOTO T, HIRATA K, YOSHIKAWA J: *Deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene are associated with pulmonary hypertension evoked by exercise challenge in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1235-1238.
44. SANDOVAL J, ROTHMAN A, PULIDO T: *Atrial septostomy for pulmonary hypertension.* Clin Chest Med 2001; 22: 547-560.

