



La hemodinamia cardiopulmonar en el paciente neumópata crónico. Un comentario clínico

G Cueto-Robledo,* A Pérez-Rosales,* G De La Escosura-Romero,*

F Navarro-Reynoso,* Y Mares-Gutiérrez,* E Torres-Pérez,**

A Pérez-Romo,* R Cicero-Sabido*

RESUMEN

Las enfermedades pulmonares crónicas son una causa frecuente de hipertensión pulmonar y cor pulmonale crónico, su existencia implica una menor supervivencia y por lo tanto mal pronóstico. Esta revisión analiza los probables factores fisiopatológicos que participan en la génesis de la hipertensión pulmonar de nuestros tres primeros grupos de trabajo (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumopatía intersticial y apnea obstructiva del sueño). En general, la hipertensión pulmonar de este grupo de pacientes es el resultado de uno o varios factores: factores vasoactivos (hipoxia, acidosis, etcétera), factores pasivos (hiperflujo, hipertensión venocapilar y daño vascular); este último factor a su vez puede ser mediado por la patología de base (fibrosis, inflamación, obstrucción, etcétera) o bien ser secundario a remodelación de la circulación pulmonar por hipoxia crónica e hiperflujo. Otros factores de origen funcional descritos han sido la disminución del volumen pulmonar propio de las patologías intersticiales; así como el aumento en la resistencia de la vía aérea y la eritrocitosis secundaria, hallazgos que caracterizan a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El adecuado conocimiento en la fisiopatología de estas enfermedades, así como la magnitud de la hipertensión pulmonar requiere del estudio de la circulación pulmonar a través del cateterismo cardíaco derecho por lo que se justifica la existencia de un servicio de hemodinamia en todo hospital dedicado a la enseñanza de la neumología.

Palabras clave: Cateterismo cardíaco derecho, hemodinamia pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ABSTRACT

Pulmonary chronic diseases are frequently associated with chronic cor pulmonale and pulmonary hypertension, both diseases have a poor survival prognosis. This article review the physiopathological causes of pulmonary hypertension in chronic pulmonary diseases, interstitial lung diseases and sleep obstructive apnea. The pulmonary hypertension have some etiological factors like than vasoactive factors (chronic hypoxia, acidosis, etc), passive factors (venocapillary hypertension, increased lung blood flow, obstruction and vascular damage). Other factors are decrease lung blood flow, increased of airway resistance and secondary erythrocytosis. The knowledgment of the physiopathological factors of these diseases and the degree of the pulmonary hypertension must be documented from the study of the pulmonary circulation with right cardiac catheterism. This actions must be done in departments of hemodynamics in hospitals with teaching programs for lung physician.

Key words: Right cardiac catheterism, pulmonary hemodynamic, pulmonary arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease.

* Unidad de Neumología "Alejandro Celis Salazar". Hospital General de México. OD.

** Hospital General de Zona 58, Instituto Mexicano del Seguro Social.

INTRODUCCIÓN

Dado que la vasculatura pulmonar y la función ventricular derecha suelen estar comprometidas en la mayoría de las patologías pulmonares crónicas, el neumólogo debe tener conocimientos amplios sobre el comportamiento de la función ventricular derecha y la circulación pulmonar; así como de la interacción de ambos sistemas. Su identificación y manejo racional permitirá una mayor supervivencia y mejor calidad de la misma, dado que la existencia de hipertensión pulmonar y falla ventricular derecha se ha relacionado con mayor mortalidad en el neumópata crónico.^{1,2} El conocimiento de la circulación pulmonar y función ventricular a través del cateterismo cardíaco derecho, ha permitido un espectro más amplio en el conocimiento y comportamiento de las mismas.

Las líneas actuales de trabajo en nuestro servicio, están enfocadas al mejor conocimiento de los efectos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sobre la función ventricular derecha y circulación pulmonar, el conocimiento de los efectos del oxígeno y vasodilatadores sobre la hemodinamia pulmonar e índices de rendimiento cardíaco derecho en pacientes con neumopatía intersticial crónica; así como en el síndrome de apnea obstructiva del sueño y sus efectos sobre la circulación pulmonar y función ventricular, todo ello es de interés para el neumólogo. El clínico actual requiere de un estudio cada vez mayor para poder descubrir nuevos caminos para conocimiento y manejo de las enfermedades arriba mencionadas.

Repercusión hemodinámica pulmonar en la EPOC

El incremento de la presión pulmonar en pacientes con EPOC resulta de factores que afectan de manera pasiva o activa la circulación pulmonar;³ sin embargo, existen diferencias en el grado de repercusión hemodinámica dependiendo del tipo de EPOC predominante; así pues en los pacientes con bronquitis crónica la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y el cor pulmonale tienden a ser más severos que en los pacientes con enfisema pulmonar.⁴ Lo avanzado de la enfermedad y de la condición en la que se estudien (reposo-ejercicio); así como de las condiciones en las que se encuentre el paciente (compensado, descompensado), son también factores que participan en la severidad de la HAP.

La destrucción del lecho capilar pulmonar fue considerada en un inicio como la principal responsable

del incremento en las resistencias pulmonares y por lo tanto de la HAP en la EPOC. Hoy en día se conoce que no es el principal determinante de la HAP sostenida en reposo en pacientes con EPOC; sin embargo, contribuye al incremento de la HAP en los enfermos durante el ejercicio.

Los cambios estructurales del lecho vascular pulmonar inducidos por hipoxia alveolar crónica (remodelación) y la vasoconstricción de la hipoxia alveolar aguda son los principales determinantes del incremento de las resistencias vasculares pulmonares, y consecuentemente de la HAP precapilar en la EPOC.^{5,6} En ambas formas de respuesta, el papel del endotelio vascular pulmonar parece ahora indiscutible. Los cambios anatomo-patológicos inducidos por la hipoxemia en la vasculatura pulmonar se caracterizan por el desarrollo de fibras musculares longitudinales en la íntima, por muscularización de las arterias pulmonares y por la presencia de lesiones obstructivas, estos cambios en conjunto se les ha denominado arteriopatía pulmonar hipódica.⁷ Otros factores que contribuyen al incremento de las resistencias vasculares pulmonares, son la hipercapnia, el aumento de la viscosidad sanguínea; así como el aumento en la resistencia de la vía aérea y el volumen intravascular.⁸

Aunque especulativo, existe evidencia que el llamado factor relajante derivado del endotelio vascular (FRDE) cuyo principal constituyente es el óxido nítrico, juega un papel importante para mantener bajo el tono vascular pulmonar, su participación en la génesis de HAP en la EPOC cada vez tiene mayor sustento clínico.⁷

El grado de HAP en los pacientes con EPOC afortunadamente es leve; sin embargo, durante la descompensación, ejercicio y sueño suele incrementarse llegando a ser severa.⁹

Weitzenblum y colaboradores¹⁰ demostraron que la presión arterial pulmonar media incrementó en promedio 3 mm de Hg por año en pacientes con EPOC e HAP. A pesar de la progresión lenta de la HAP en la EPOC, su presencia está asociada con un pobre pronóstico.¹¹ De hecho, la supervivencia observada a cinco años en pacientes con EPOC y presión media pulmonar mayor a 50 mm de Hg es menor al 2%,¹² este porcentaje de supervivencia es incluso menor al reportado en pacientes con cáncer broncogénico no quirúrgico.¹²

El conocimiento de la función ventricular derecha ha evolucionado en forma lenta. Algunos estudios experimentales mostraron que la destrucción total de la pared libre del ventrículo derecho no tenía repercusio-

nes de interés en el gasto cardíaco; estos resultados concluían erróneamente que la función ventricular derecha no tenía importancia en el mantenimiento de una función circulatoria adecuada. En el adulto normal el ventrículo derecho tiene forma semilunar y sus paredes son adaptables. A causa de una relación entre superficie y volumen, esta cavidad sirve para mover grandes cantidades de sangre hacia la arteria pulmonar con acortamiento mínimo de las fibras miocárdicas. En condiciones normales el ventrículo derecho funciona como conducto de volumen de baja presión que impulsa la sangre venosa hacia el lecho vascular pulmonar muy adaptable y de baja resistencia.

Ha sido difícil evaluar la función del ventrículo derecho por su forma semilunar y localización posterolateral. En las últimas dos décadas ha existido un renovado interés en el conocimiento del mismo, dicho interés es una extensión de la percepción evolutiva de que la función de esta cavidad desempeña un papel crítico en varias patologías cardiopulmonares. Hasta hace poco, el único método para medir los volúmenes cardíacos era la ventriculografía de contraste, técnica invasiva y poco práctica para el estudio en la EPOC. Otras técnicas han sido empleadas con este fin; éstas incluyen la radiografía del tórax, la ecocardiografía modo-M y bidimensional; la ventriculografía con radioisótopos y, más recientemente, los estudios de imagen con resonancia magnética se han agregado para el estudio de la función ventricular derecha.

El mecanismo fisiopatológico de daño ventricular derecho en el paciente neumópata crónico es multifactorial. El incremento sostenido de la poscarga del ventrículo derecho, además de las alteraciones del intercambio gaseoso son dos factores que pueden explicar la disfunción ventricular derecha de pacientes con EPOC.

La hipertrofia y/o dilatación del ventrículo derecho por un incremento sostenido en la poscarga como consecuencia de patologías que alteran la estructura y/o función del pulmón, ha sido definido como cor pulmonale.¹³ Esta definición más que funcional es anatopatológica.

En un intento por mejorar la definición, Behnker y colaboradores¹⁴ reemplazaron el término hipertrofia con el de "alteración en la estructura y función del ventrículo derecho". No obstante, este término es también impreciso ya que incluye todo un espectro de "falla ventricular", desde la disfunción ligera hasta la franca insuficiencia ventricular derecha. Este problema de definición ha condicionado una gran dificultad para comparar diferentes series que intentan resolver la prevalencia, fisiopatología y el tratamiento del cor pulmonale.

Desde los estudios de Khaja y colaboradores,¹⁵ se puso de manifiesto que la contractilidad del ventrículo derecho en el cor pulmonale era normal y que su principal limitación funcional obedecía al incremento de la presión pulmonar y de las resistencias vasculares pulmonares. La respuesta típica del ventrículo derecho a la sobrecarga de presión es una prolongación de la fase preexpulsiva y un acortamiento del tiempo de eyección, de hecho existe una buena correlación entre la fracción de expulsión del ventrículo derecho y la presión sistólica, la presión media y las resistencias vasculares pulmonares; así mismo, existen correlaciones significativas entre la presión arterial de oxígeno, presión arterial de dióxido de carbono y la fracción de expulsión del ventrículo derecho. Cabe destacar que el índice cardíaco no necesariamente correlaciona con la fracción de expulsión del ventrículo derecho.¹⁶ Utilizando índices de función ventricular derecha más finos, Stein y colaboradores¹⁷ encontraron que aun en la HAP severa con aumento de la poscarga ventricular y con evidencia de congestión periférica; el trabajo del ventrículo derecho permanece normal, lo cual ha sido confirmado por otros autores,¹⁸ de tal forma que la hipótesis inicial para el desarrollo del cor pulmonale y edema en pacientes con EPOC descompensado que suponía a la "falla cardiaca derecha" como causa del edema, ahora es cuestionable.

De acuerdo a Strobeck,¹⁹ la insuficiencia cardiaca derecha debería subdividirse en "insuficiencia miocárdica" que da como resultado una disminución en la rapidez y fuerza de contracción miocárdica, condicionando falla de bomba y un gasto cardíaco bajo, e "insuficiencia congestiva"; la cual consiste en una respuesta sistémica inadecuada a la falla de bomba, lo cual activa al sistema nervioso simpático y al sistema de renina-angiotensina, produciendo vasoconstricción renal con la consecuente retención de sal y agua. Aun cuando la insuficiencia miocárdica condiciona insuficiencia congestiva, lo contrario no siempre sucede. Esta forma de enfocar la insuficiencia cardiaca ayuda a explicar las incongruencias entre los hallazgos hemodinámicos y el cuadro clínico en los pacientes con EPOC.

Repercusión sobre la vasculatura pulmonar de las enfermedades intersticiales

Las enfermedades pulmonares intersticiales son un grupo heterogéneo de patologías que afectan difusamente el parénquima pulmonar.²⁰ Su etiología es múltiple y en ocasiones idiopática; el deno-

minador común es la fibrosis del intersticio alveolar y la presencia de inflamación que puede ser de magnitud variable.

Según Crystal, el término de alveolitis fibrosante y enfermedad intersticial del pulmón pueden ser utilizados de manera indistinta. De este grupo la neumonía intersticial usual suele ser la más frecuente.²¹ El término de fibrosis es apropiado ya que estas patologías se asocian a engrosamiento de las paredes alveolares; sin embargo, los cambios anatomico-patológicos no están restringidos al intersticio alveolar; sino que también involucran el epitelio alveolar, a las células endoteliales, a la vía aérea y capilares pulmonares. Así pues las neumopatías intersticiales son un grupo de enfermedades de causa desconocida que, al igual que otras enfermedades pulmonares crónicas, pueden originar HAP y cor pulmonale.

La frecuencia de HAP en estos pacientes hasta la fecha se desconoce. Es probable que su prevalencia varíe según el tipo de enfermedad pulmonar intersticial; no obstante, se sabe que a mayor fibrosis la HAP y cor pulmonale son frecuentes y se correlacionan con mayor mortalidad.²²

Stack y colaboradores²³ reportaron que el 68% de sus pacientes con alveolitis fibrosante murieron de cor pulmonale. En el estudio publicado por Lupi y asociados,²⁴ de 23 pacientes con fibrosis intersticial severa, la HAP fue demostrada en el 90% de sus pacientes a través del cateterismo cardíaco derecho.

En la fisiopatología de la HAP de estos pacientes participan factores morfológicos, vasculares y factores vasoactivos;³ así pues, dado que el involucro ocurre tanto en el intersticio como en el lecho capilar, se ha considerado que la HAP obedece a la pérdida o reducción de la superficie anatómica vascular y de sus pequeñas arteriolas. En cuanto al factor vasoactivo, la gran mayoría de los pacientes con alveolitis fibrosante se caracterizan por un gradiente A-aO₂ anormal; así como por hipoxemia, lo cual obedece a las alteraciones en la relación ventilación-perfusión (V/Q) y no a un trastorno de la difusión como se había considerado anteriormente, dando lugar a la llamada teoría del "bloqueo alvéolo-capilar".²⁵

La hipoxemia alveolar se suma entonces a la distorsión de la circulación pulmonar generada por el proceso de inflamación-fibrosis de las enfermedades intersticiales, condicionando así HAP.

En episodios de descompensación, tal y como ocurre en el paciente con EPOC, el grado de HAP puede exacerbarse. Finalmente el papel de la acidosis hipercápnica en la génesis de la HAP de estos pacientes aún se encuentra en espera de ser dilucidada.

Efectos de la hipoxia crónica en el síndrome de apnea obstructiva del sueño

La HAP y cor pulmonale son dos complicaciones potenciales del síndrome de apnea obstructiva del sueño, pero la prevalencia actual se desconoce. En estudios iniciales publicados por el grupo de Stanford,²⁶ se describe una prevalencia de HAP cercana al 60%. Sin embargo, publicaciones actuales^{27,28} reportan una prevalencia entre el 17 y 20% de HAP en este grupo de pacientes. El cor pulmonale definido por hipertrofia del ventrículo derecho en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño fue documentado en cinco de 51 pacientes (12%) publicado recientemente en Japón,²⁹ lo cual concuerda con la prevalencia del cor pulmonale crónico reportado por Bradley y su grupo en 1985.³⁰ Sin embargo, los mecanismos de HAP y cor pulmonale en el síndrome de apnea obstructiva del sueño aún no han sido esclarecidos.

Los estudios experimentales en animales^{31,32} han demostrado que la hipoxia intermitente por espacio de cuatro a ocho horas al día puede ser suficiente para inducir HAP permanente e hipertrofia del ventrículo derecho; pero se desconoce si estas observaciones en animales pudieran ser extrapolables al humano.

En realidad, no hay pruebas de que el síndrome de apnea obstructiva del sueño por sí solo, en ausencia de hipoxemia vespertina, condicione HAP permanente en el humano. La mayoría de los estudios³³ no han demostrado una relación significativa entre la severidad del síndrome de apnea obstructiva del sueño (expresada por el índice de apneas y el índice de apneas más hipopneas) y la presencia de HAP. Cabe destacar que cuando existe hipertensión pulmonar en este grupo de enfermos, ésta suele ser de leve a moderada y tener un origen precapilar. En la serie publicada por Laks y colaboradores³⁴ reportaron una presión media de la arteria pulmonar que osciló entre 20 y 50 mm de Hg.

En un inicio se había considerado que la elevación recurrente de la presión arterial pulmonar durante el sueño condicionaba HAP sostenida.³⁵ Sin embargo, esta hipótesis no ha sido corroborada, ya que la HAP y cor pulmonale sólo se ha demostrado en una minoría de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño. Diversas publicaciones^{27,28,30} han puesto de manifiesto diferencias en el intercambio gaseoso de los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño que desarrollan HAP y cor pulmonale. Los mecanismos por los cuales la hipoxia alveolar causa

HAP en el síndrome de apnea obstructiva del sueño probablemente son similares a aquéllos descritos en la EPOC, e incluyen vasoconstricción pulmonar y remodelación del lecho vascular pulmonar.

La hipoxemia e hipercapnia en este grupo de pacientes se ha intentado explicar a través de un grupo de factores, entre los cuales destaca una disminución en la quimiosensibilidad a estos estímulos,³⁶ la coexistencia de EPOC³⁷ y la magnitud de la obesidad.³⁸

Así pues, a través del cateterismo cardíaco derecho podemos evaluar la función cardiopulmonar del enfermo neumópata con fines diagnósticos, pronósticos y terapéuticos. Con el cateterismo cardíaco derecho no sólo establecemos el diagnóstico preciso de la HAP, sino que también podemos conocer la severidad de la misma y los factores fisiopatológicos involucrados en su génesis.

Además, el procedimiento permite conocer la posible existencia de disfunción ventricular izquierda o derecha, y con ello establecer la existencia de un mal pronóstico en patologías específicas como la HAP primaria³⁹ y la EPOC.⁴⁰

A través del cateterismo cardíaco derecho podemos también conocer la reversibilidad potencial del aumento en las resistencias vasculares pulmonares por la respuesta obtenida a las diferentes medidas terapéuticas empleadas (vasodilatadores, oxígeno); lo anterior tiene implicaciones importantes en relación al tratamiento a largo plazo en la HAP primaria³⁹ y la HAP secundaria.⁴¹ Otros ejemplos de decisión terapéutica influenciadas por el cateterismo cardíaco derecho serían el cierre de defectos en cardiopatías congénitas limítrofes,⁴¹ edema pulmonar atípico y la valoración preoperatoria de resección pulmonar en pacientes de alto riesgo.

Finalmente, como instrumento de investigación, el cateterismo cardíaco derecho ha permitido avanzar en el conocimiento de la fisiopatología, tratamiento y sus efectos sobre la HAP, así como en la historia natural de muchas neumopatías y cardiopatías. Por lo anterior, resulta claro que el estudio hemodinámico pulmonar forma parte integral en la valoración del paciente con patología cardiopulmonar; de ahí que en todo hospital dedicado a la enseñanza y formación de neumólogos debiera existir un laboratorio de hemodinamia para el estudio de la circulación pulmonar en estos enfermos. Se deberán desarrollar entonces líneas de trabajo para enfermedades como la EPOC, la neumopatía intersticial crónica y el síndrome de apnea obstructiva del sueño para poder estudiar la fisiopatología de la enfermedad y encontrar un mejor tratamiento para mejorar el pronóstico en estas neumopatías.

tías que en cierto momento de su historia natural resulta un poco frustrante para el clínico su manejo, ya que en ocasiones es poco lo que se les puede ofrecer. El tratamiento de la neumopatía crónica en sus diferentes formas debe ser más que la simple administración de oxígeno suplementario y vasodilatadores, y dado el gran aumento en su frecuencia debe de luchar por encontrar nuevas rutas hacia el siglo XXI.

BIBLIOGRAFÍA

1. MacNee. Right ventricular function in cor pulmonale. *Cardiology* 1988; suppl 1: 130-40.
2. Weitzelblum E, Hirth C, Ducolon A, Mirhom R. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752-758.3. Sandoval J, Lupi H, Gaspar J, Stoane M, Casanova JM, Factores activos y pasivos en la génesis de la hipertensión arterial pulmonar en algunas cardiopatías y neumopatías. *Arch Inst Cardiol Mex* 1981; 51: 67-72.
4. Sandoval J, Gomez A, Martinez ML, Cueto G, La hipertensión arterial pulmonar en las cardiopatías y las neumopatías. *Neumol Cir Torax* 1992; 51: 7-20.
5. Harris P, Heath D. *The human pulmonary circulation*. New York: Churchill Livingstone Publisher, 1986.
6. Meyrick B, and Reid L. Pulmonary hypertension, Anatomic And Physiologic Correlates. *Clin Chest Med* 1983; 4: 199-217.
7. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease (part I). *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 833-852.
8. Mc Grath RL, Weil JV. Adverse Effects of normovolemic polycythemia and hypoxia on haemodynamics in the dog. *Circ Res* 1978; 43: 793-798.
9. Flenley DC. Chronic obstructive pulmonary disease. *DM* 1988; 37: 566-599.
10. E.Weitzenblum. The Pulmonary circulation and the heart in chronic lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49: 3, 235-238.
11. Weitzenblum E, Loiseau A. Course of pulmonary haemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979, 75: 656-662.
12. A. Pezza, F de Blasio. Chronic bronchitis: reflex on the pulmonary circulation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49:3, suppl. I, 27-32.
13. Fishman AP. Hypertension and cor pulmonale. In: Fishman AP (ed). *Pulmonary disease and disorders*. 2nd ed. USA: MacGraw-Hill Book Company, 1988: 999-1011.
14. Behnke RH, Blount SG, Bristo W. Primary prevention of pulmonary heart disease. *Circulation* 1970; A17-A23.
15. Khaja F, Parker J. Right and left ventricular performance in COLD. *Am Heart J* 1971; 82: 319-327.
16. Matthay RA, Breyer HJ. Cardiovascular performance in COPD. *Clin Med North Am* 1981; 65: 489-524.
17. Stein PD, Sabbah AH, Ambe DT. Performance of the failing and nonfailing right ventricle of patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1979; 44: 1050-1055.
18. Sagawa K. The end-systolic pressure volumen relation of the ventricle: Definition, modifications and clinical use. *Circulation* 1981; 63: 1223-1227.
19. Stroberk JE, Sonnenblick EH. Pathophysiology of the heart failure. In: Gaasch WH (ed). *The ventricle*. Boston: Martinus Nijhoff Publ, 1985; 209-224.

20. Lupi HE, Sandoval J. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension in interstitial lung disease. In: Selman M, Barrios R (eds). *Selected topics*. Chapter 12. Boca Raton, Ann Arbor, Boston: CRC Press, 1991; 283-300.
21. Crystal RG, Gadek JE. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 1976; 85: 769-775.
22. Rubin LJ. Pulmonary hypertension secondary to lung disease. In: Weir EK, Reeves JT (eds). *Pulmonary hypertension*. New York: Futura, 1984, 291.
23. Stack HJ, Choo-Kank YF and Heard BC . The prognosis of criptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972; 27: 535-539.
24. Lupi HE, Vargas J, Salinas L. La hipertensión pulmonar en los trastornos de la difusión de oxígeno. *Arch Inst Cardiol Mex* 1978; 48: 779-785.
25. Steven Kesten. End-stage lung disease and prediction of mortality. *Semin Resp Crit Care Med* 1996; 17: 423-435.
26. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB. Hemodynamics in sleep-induced apnea. *Ann Intern Med* 1976; 85: 714-719.
27. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 308-386.
28. Weitzenblum E, Krieger J, April M. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 345-49.
29. Noda A, Okada T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1538-1544.
30. Bradley TD, Rutherford R, Grosmann RF. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 835-839.
31. Widimsky J, Ostadal G, Urbanova D, Ressli J, Prochazka L et. al. Intermittent high altitude hypoxia. *Chest* 1983; 77: 383-389.
32. Kay JM, Effect of intermittent normoxia on chronic hypoxic pulmonary, righ ventricular hypertrophy and polycythemia in rats. *Am Rev Resp Dis* 1980; 121: 993-1001.
33. Fletcher EC, Schaaf JM, Millers J, Fletcher JG. Longterm cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 525-533.
34. Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 1995; 8: 537-541
35. Schroeder JS, Motta J, Guilleminault C. Hemodynamic studies in sleep apnea. In: Guilleminault C, Dement WC (eds). *Sleep apnea syndromes*. New York: Alan Liss, 1978; 177-196.
36. Block JA. Respiratory disorders during sleep (Part I). *Heart Lung* 1980; 1011-1024.
37. Rochester DF, Enson Y, Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 1974; 57: 402-420.
38. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1996; 109: 380-386.
39. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gomez A, Guerra M. Survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89: 1733-1744.
40. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 1972; 286: 912-917.
41. Naeije R. Should pulmonary hypertension be treated in COPD? In: Weir EK, Archer SL, Reeves JT (eds). *Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. New York: Futura Publishing, 1992: 209-218.
41. Lupi-Herrera E, Sandoval J, Seoane M. Role of isoproterenol in the preoperative evaluation of high pressure, high resistance ventricular septal defect. *Chest* 1982; 81: 42-46.

Dirección para correspondencia:

Cueto-Robledo G
Rosaura Zapata No.9
Col. Magisterial Vista Bella, Satélite
Tlalnepantla, Estado de México