

## Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen **17**  
Volume

Suplemento **1**  
Supplement




Enero-Marzo **2004**  
January-March

*Artículo:*




### Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in  
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



**Medigraphic.com**

## Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar

JAIME EDUARDO MORALES BLANHIR\*

\* Coordinador de la Clínica de Hipertensión Pulmonar. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

### RESUMEN

La hipertensión pulmonar es una enfermedad prevalente de múltiples etiologías. El conocimiento de la hipertensión pulmonar hasta hace unas décadas era escaso, por lo que esta enfermedad se consideraba de mal pronóstico, con alternativas terapéuticas limitadas.

Inicialmente, las aportaciones para su conocimiento fueron aisladas. La preocupación de los clínicos surge a partir de la epidemia de hipertensión pulmonar que acaeció en Europa, lo que originó que en 1973 se llevara a cabo la primera reunión para el consenso de la hipertensión pulmonar. En esta ocasión,

**Palabras clave:** Hipertensión pulmonar, diagnóstico, patología.

**Key words:** Pulmonary hypertension, diagnosis, pathology.

surge la opción de una clasificación, pero desde un punto de vista morfológico. Se inicia la preocupación por definir el perfil de la hipertensión arterial pulmonar primaria, que años después se definiría debido a las investigaciones de los Institutos

Nacionales de los Estados Unidos.

Es hasta la reunión de Evian, Francia, en 1998, cuando se establece una clasificación clínica, que se utiliza hasta la fecha, en donde las diferentes categorías comparten no sólo las características histopatológicas y fisiopatológicas similares, sino también cursan en forma clínica similar. Todo esto es de gran ayuda para el clínico en el diagnóstico y tratamiento de las diferentes formas de hipertensión pulmonar.

Uno de los aspectos importantes que surge de la reunión de Evian son los nuevos tratamientos con lo que se cuenta actualmente y así como los que están en fase de experimentación. Los objetivos de estos proyectos de investigación son buscar fármacos sin excesivos efectos adversos, de fácil administración y sobre todo, con un menor costo. Los primeros estudios de tratamientos se referían a la hipertensión arterial primaria, actualmente se están aplicando a algunas otras formas de hipertensión pulmonar.

### ABSTRACT

Pulmonary hypertension is a prevalent disease with multiple etiologies. Some decades ago, the knowledge about pulmonary hypertension (PTH) was scant whereas this disease has had a poor prognosis and few therapeutic alternatives.

At the beginning, the contributions to its understanding were isolated, but the PTH epidemic aroused the concern of the clinics in Europe and there was the first meeting held in 1973 for the PHT. Then, it was suggested a classification, from a morphologic point of view. At the same time, take care of looking for a this profile of primary pulmonary arterial hypertension (PPH), which definition, some years later, would be defined by USA National Institutes.

It is until 1998, in Evian, France, when a clinical classification is established, and used up to now. That classification share both histopathological features and similar physiopathogenesis, as well as clinical. All of them are a great support for clinical diagnosis and treatment about the different forms of PHT.

One of the principal aspects of this classification are the new treatments and another in experimental phase. The main objective of this research is to find drugs with less contralateral effects, easy to handle and of lesser cost. The first studies were carried out in PPH, but actually they apply to some other forms of PTH.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar tiene diferentes causas o etiologías, por lo que lograr una clasificación clínica es de gran ayuda.

Los pasos históricos más importantes en el estudio de la hipertensión pulmonar se inician desde 1981 con Romberg<sup>1</sup> en donde se describe un caso de esclerosis vascular pulmonar sin distinguir una etiología; posteriormente, surgen las aportaciones de Cournaud<sup>2</sup> con el cateterismo cardíaco derecho y Dresdale, en 1951<sup>3</sup>, con los primeros estudios de reactividad vascular pulmonar. Con la aportación de Heath y Edwards<sup>4</sup> se hace la primera descripción histopatológica de la hipertensión pulmonar, estableciendo una división con distintos grados de severidad. La mayor preocupación de los clínicos surgió después de una epidemia de hipertensión pulmonar en Europa, asociada a la ingesta de aminorex, un supresor del apetito<sup>5</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1973, organizó el primer simposio con un pequeño grupo de cardiólogos clínicos, investigadores clínicos y patólogos. De esta reunión surgieron tres recomendaciones relacionadas con la nomenclatura y clasificación de la hipertensión pulmonar: la nomenclatura clínica y patológica podrían ser separadas y distintas; se reconocieron tres diferentes patrones morfológicos que se pueden encontrar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria (HAPP): arteriopatía plexogénica, tromboembolismo recurrente y enfermedad venooclusiva; debido a que la HAPP era una enfermedad poco frecuente, se instituyó un registro internacional para su mejor comprensión<sup>6</sup>. La HAPP definió su perfil con el estudio de los Institutos Nacionales de los Estados Unidos en 1981<sup>7</sup> y, a partir de este momento surgen los primeros tratamientos convencionales, como el empleo de anticoagulantes, el uso de vasodilatadores pulmonares, como los antagonistas de calcio y el trasplante corazón-pulmón. Todo esto dio pauta para que en 1998, en Evian, Francia<sup>8</sup>, se desarrollará una nueva clasificación de la hipertensión pulmonar que se basó en la expresión biológica de la enfermedad y los factores etiológicos, en un intento por agrupar a esta enfermedad con las bases similares de la clínica y reflejando los avances que se han producido en los últimos años en estos aspectos.

Con esta clasificación, el clínico puede organizar la evaluación de un paciente con hipertensión pulmonar y desarrollar un plan de tratamiento. En adición, se desarrolló en esta misma ocasión una adaptación de la clase funcional de la New York Heart Association (ver capítulo de diagnóstico), para poder comparar a los pacientes con respecto a la severidad clínica. Con esta nueva clasificación, con el conocimiento del imbalance entre la excreción de metabolitos, como el tromboxano, la prostacilina y la endotelina, surgieron nuevos tratamientos. La septostomía surge como opción terapéutica en la hipertensión pulmonar y se crean estudios clínicos multicéntricos de tratamiento. La última reunión, en Venecia, 2003, realizó algunos cambios a la clasificación actual, que en breve serán publicados.

## Clasificación actual de la hipertensión pulmonar

La clasificación de la hipertensión pulmonar aceptada es la del simposio de Evian, Francia (1988), auspiciada por la OMS<sup>8</sup>. En esta clasificación se distinguen cinco categorías de hipertensión pulmonar: arterial, venosa, asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia, secundaria a enfermedad tromboembólica y debido a trastornos que afectan directamente la vasculatura pulmonar (Tabla I). A continuación, se describen los aspectos más importantes de cada una de las categorías.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

### Hipertensión arterial pulmonar primaria

La HAPP es una enfermedad con una frecuencia baja de presentación. Su incidencia anual en la población general se estima entre uno y dos casos nuevos por millón de habitantes al año<sup>7</sup>. La mayor incidencia ocurre entre la tercera y la cuarta década de la vida, aunque en un 9% de los casos comienza pasada la sexta década de la vida. La distribución por raza es homogénea. Es más frecuente en el sexo femenino, tanto en su presentación en la edad adulta como en la infantil.

El diagnóstico de la HAPP es de exclusión. Por tanto, antes de establecerlo deberán tenerse en

**Tabla I.** Clasificación de la hipertensión pulmonar.\*

- 
1. *Hipertensión pulmonar arterial*
    - Hipertensión pulmonar primaria
      - Esporádica
      - Familiar
    - Asociada a:
      - Enfermedades del tejido conectivo
      - Cardiopatías congénitas con cortocircuito izquierda-derecha
      - Hipertensión portal
      - Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
      - Fármacos/toxinas
        - Anorexígenos
        - Aceite tóxico
      - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
  2. *Hipertensión pulmonar venosa*
    - Cardiopatía auricular o ventricular del lado izquierdo del corazón
    - Valvulopatías del lado izquierdo del corazón
    - Compresión extrínseca de las venas pulmonares centrales
      - Mediastinitis fibrosante
      - Adenopatías/tumores
    - Enfermedad venooclusiva pulmonar
  3. *Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia*
    - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
    - Neumopatías intersticiales
    - Síndrome de apnea durante el sueño
    - Hipoventilación alveolar
    - Exposición crónica a grandes alturas
    - Enfermedad pulmonar del neonato
    - Displasias pulmonares
  4. *Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica*
    - Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
    - Obstrucción de las arterias pulmonares distales
      - Embolismo pulmonar (trombos, tumor, huevos y/o parásitos, material extraño)
      - Trombosis *in situ*
      - Enfermedad de células falciformes
  5. *Hipertensión pulmonar debida a enfermedades que afectan directamente a la vasculatura pulmonar*
    - Enfermedades inflamatorias:
      - Esquistosomiasis
      - Sarcoidosis
    - Hemangiomatosis capilar pulmonar
- 

\* Adaptada del *Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension-1998* auspiciado por la Organización Mundial de la Salud (Rich, 1998).

cuenta los distintos factores de riesgo o condiciones clínicas que la pueden producir o asociar.

Los pacientes con HAPP se subdividen en: HAPP esporádica y familiar. El diagnóstico de la forma familiar de HAPP se realiza a través de la historia familiar del paciente. No existen hallazgos clínicos o patológicos que separen estas dos entidades. En la forma familiar, debido a la poca penetrancia del gene puede ha-

ber varias generaciones en las que no se exprese y puede presentarse anticipación genética, sugiriendo que la base molecular de la HAPP familiar puede ser una expansión repetida de trinucleótidos<sup>9</sup>.

Es la entidad que se toma como modelo en el estudio de la hipertensión pulmonar y, en la que se han realizado la mayoría de los estudios multicéntricos para los nuevos tratamientos.

## Hipertensión pulmonar arterial asociada a:

- *Enfermedades del tejido conectivo*

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a enfermedades del tejido conectivo pueden tener hallazgos clínicos representativos de ambas entidades. Es común que primero se manifieste la enfermedad del tejido conectivo y posteriormente la hipertensión pulmonar, pero puede ocurrir lo contrario. La hipertensión pulmonar puede presentarse de forma aislada con un patrón similar a la HAP, o bien, asociada a fibrosis intersticial pulmonar. La asociación más frecuente es con la esclerodermia en donde su presentación en forma aislada se asocia a la forma de calcinosis, fenómeno de Raynaud, hipomotilidad del esófago, esclerodactilia y telangiectasias (CREST, por sus siglas en inglés) mientras que la forma de hipertensión pulmonar secundaria a fibrosis pulmonar se deberá vincular a formas sistémicas; también puede encontrarse asociada al lupus eritematoso sistémico (LES), a la enfermedad mixta del tejido conectivo o a la artritis reumatoide. Los procedimientos diagnósticos y el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a estas enfermedades son superponibles a los señalados para la HAP. Estudios controlados han demostrado que los pacientes con esclerodermia se benefician del tratamiento con prostaciclina intravenosa en infusión continua<sup>10</sup>. En pacientes con LES se ha observado una efectividad similar, aunque los estudios son no controlados<sup>11</sup>.

En el seguimiento de los pacientes con enfermedad del tejido conectivo, principalmente en la esclerodermia, se recomienda realizar un ecocardiograma Doppler para descartar la presencia de hipertensión pulmonar, en el resto de las otras enfermedades de este grupo este estudio está indicado solo si se tienen síntomas clínicos.

- *Hipertensión portal*

La relación entre la enfermedad hepática y la hipertensión pulmonar parece estar relacionado a la hipertensión portal y no con la enfermedad hepática en sí<sup>12</sup>. El por qué la hipertensión

portal se asocia a la hipertensión pulmonar no ha sido bien entendido. Hacer el diagnóstico de hipertensión portal en un paciente con hipertensión pulmonar puede ser problemático. La incidencia de hipertensión portopulmonar en los pacientes con hepatopatía avanzada a candidatos de trasplante hepático se ha estimado en un 3.5%<sup>13</sup>. La presencia de hipertensión pulmonar es un factor de mal pronóstico en el trasplante hepático, se considera una contraindicación para su realización. Es importante realizar a los pacientes candidatos a trasplante hepático un ecocardiograma Doppler para su detección. No existe consenso acerca de la terapéutica a seguir en estos casos, pero pacientes con una respuesta significativa en la prueba de reactividad vascular pulmonar aguda, responden a la administración de mononitrato de isosorbide<sup>14</sup>. Los bloqueadores de los canales de calcio pueden empeorar la hipertensión portal y, en los pacientes que no respondieron en la prueba de reactividad vascular pulmonar es benéfica la prostaciclina en forma crónica<sup>15</sup>. En algunos casos, con respuesta favorable a este último tratamiento, puede considerarse la realización posterior del trasplante hepático.

- *Cardiopatías congénitas con cortocircuito izquierda-derecha*

Los cortocircuitos izquierda-derecha en las cardiopatías congénitas pueden causar hipertensión pulmonar debido al incremento del flujo sanguíneo y la presión transmitida a la circulación pulmonar. Esta entidad puede ser reversible si se detecta en forma temprana con la corrección del cortocircuito. En algunos casos la hipertensión pulmonar puede desarrollarse en forma muy rápida, y evita cualquier corrección quirúrgica.

La forma más avanzada de esta situación la constituye el síndrome de Eisenmenger, término que describe la asociación de un defecto septal de gran tamaño con hipertensión pulmonar, cianosis e inversión del cortocircuito sistémico-pulmonar.

Los cortocircuitos de derecha a izquierda a través de un foramen oval necesitan distinguirse de las enfermedades cardíacas congénitas<sup>16</sup>.

Cuando existe incertidumbre, un ecocardiograma trasesofágico podría distinguir un foramen oval de un defecto septal auricular.

- *Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*

Está establecido que la presencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede inducir hipertensión pulmonar probablemente a través de la activación de citoquinas o vías del factor de crecimiento. No existe una asociación entre la carga viral o tipo de terapia retroviral y la severidad de la hipertensión pulmonar<sup>17</sup>.

La presencia de hipertensión pulmonar en pacientes con VIH se debe sospechar cuando existe disnea o síncope con el esfuerzo. La pauta diagnóstica y terapéutica es superponible a la de la HAPP. Estudios no controlados han demostrado una evolución favorable al tratamiento con prostaciclina en infusión continua en este subgrupo de pacientes<sup>18</sup>.

- *Fármacos/toxinas*

Aunque algunos fármacos y toxinas se han asociado al desarrollo de hipertensión pulmonar, causa relacionada a éstos, resulta incierta. La asociación más fuerte ha sido con la fenfluramina, un supresor del apetito<sup>19</sup>.

Es importante recordar que una de las preocupaciones que originó la primera reunión de expertos fue la epidemia de hipertensión pulmonar en varios países de Europa en relación con el empleo de fumarato de aminorex<sup>5</sup>. Aunque el síndrome es indistinguible de la forma HAPP, estos pacientes tienen una enfermedad más agresiva con un pobre pronóstico cuando se compara con pacientes con HAPP.

## HIPERTENSIÓN PULMONAR VENOSA

Representa una entidad clínica que tiene una fisiopatología y un curso clínico que es marcadamente diferente de la hipertensión arterial pulmonar. En esta categoría, las lesiones se localizan en los vasos poscapilares. Es la principal causa de hipertensión pulmonar en la práctica clínica, debido a que se produce por la insuficiencia cardíaca izquierda y las valvulopatías mitral y aórtica. Dentro

de este grupo también se consideran la compresión extrínseca de las venas pulmonares y la enfermedad venooclusiva pulmonar. La ortopnea y la disnea paroxística nocturna son hallazgos característicos. El tratamiento de la hipertensión pulmonar venosa debe ir dirigido a mejorar la función del ventrículo izquierdo o/a corregir el defecto valvular, más que al tratamiento vasodilatador.

## Enfermedad venooclusiva pulmonar

La presentación clínica de la enfermedad venooclusiva pulmonar es indistinguible de otras formas de hipertensión pulmonar, pero su diagnóstico puede ser difícil. Durante el cateterismo cardíaco derecho podemos encontrar que la presión capilar pulmonar puede ser normal o estar elevada dependiendo del segmento del pulmón que sea medido. Estos pacientes tienen con frecuencia un gammagrama de perfusión/ventilación anormal sin evidencia de enfermedad pulmonar tromboembólica. En el tratamiento, la administración de prostaciclina no tiene ningún beneficio, porque puede ocasionar edema agudo de pulmón<sup>20</sup>. Las únicas medidas recomendables actualmente para el tratamiento de la enfermedad venooclusiva son el trasplante pulmonar y la septostomía auricular.

## HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y/O HIPOXEMIA

La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente de las enfermedades respiratorias crónicas. Por ejemplo, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en las neumopatías intersticiales difusas (ambas se describen ampliamente en los dos últimos capítulos de esta monografía), algunos casos de síndromes de apneas durante el sueño, de hipoventilación alveolar y en personas con exposición crónica a grandes alturas. En estos pacientes, los datos clínicos que sobresalen son los de la enfermedad de base más que de la hipertensión pulmonar. En el tratamiento, el uso de vasodilatadores empeora la hipoxemia debido a la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica<sup>21</sup>; por lo que el uso de oxígeno continuo domiciliario sigue siendo la mejor terapia al momento. El uso

de éste disminuye la hipertensión pulmonar, pero no la revierte totalmente<sup>22</sup>.

### **HIPERTENSIÓN PULMONAR DEBIDA A ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA**

Este tipo de hipertensión pulmonar se desarrolla en un pequeño grupo de pacientes con tromboembolismo pulmonar debido a la persistencia crónica de lesiones trombóticas en el lecho vascular pulmonar. En contraposición con las otras categorías de hipertensión pulmonar, en las que la microcirculación pulmonar es la que se afecta en mayor medida, la enfermedad tromboembólica crónica puede abarcar tanto a los segmentos proximales como los segmentos distales del árbol arterial pulmonar. Estos pacientes con frecuencia tienen síntomas y signos indistinguibles de la hipertensión arterial pulmonar. Se debe buscar en forma exhaustiva este diagnóstico en pacientes que tengan hipertensión pulmonar con el antecedente de trombosis venosa profunda de ambos miembros inferiores o que hayan tenido un evento de tromboembolismo pulmonar.

La obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales es la entidad clínica que mejor pronóstico tiene, ya que la mayoría de las veces es reversible debido a que se puede corregir quirúrgicamente mediante la tromboendarterectomía pulmonar (ver capítulo de tratamiento quirúrgico). Por el contrario, los casos con afección trombótica distal tienen una evolución favorable con tratamiento de prostaciclina o derivados<sup>23</sup>.

### **HIPERTENSIÓN PULMONAR DEBIDA A PROCESOS QUE AFECTAN DIRECTAMENTE A LA VASCULATURA PULMONAR**

Estas entidades son muy raras, se requiere de un alto índice de sospecha para establecer el diagnóstico; en esta categoría, se consideran los casos de hipertensión pulmonar que aparecen por la presencia de procesos inflamatorios o neoplásicos de la circulación pulmonar. La esquistosomiasis es, por ejemplo, la causa más común de hipertensión alrededor del mundo, pero es rara en países altamente desarrollados.

La sarcoidosis puede causar hipertensión por el proceso en sí mismo o por la extensiva destrucción del parénquima pulmonar y del lecho vascular pulmonar. Algunos de estos pacientes responden al tratamiento con infusión crónica de prostaciclina<sup>24</sup>.

La hemangiomatosis capilar pulmonar es una entidad extremadamente rara que envuelve el lecho capilar pulmonar, y puede presentarse en diferentes estadios. Se asocia frecuentemente a hemoptisis, hipertensión pulmonar severa y un curso progresivo fatal en un período corto de tiempo. El diagnóstico puede ser hecho con angiografía pulmonar. A menudo, es difícil distinguir dicho proceso de la enfermedad venooclusiva pulmonar. La tomografía axial computarizada (TAC) puede ayudar al diagnóstico<sup>25</sup>. Al igual que en la enfermedad venooclusiva, el tratamiento con prostaciclina puede tener efectos adversos.

### **CONCLUSIÓN**

El interés y preocupación de los clínicos por la hipertensión pulmonar se empieza a consolidar a partir de la epidemia de ésta en Europa, creando consensos de expertos que derivó primero, en una clasificación morfológica y posteriormente en una clasificación clínica, esta última con algunos cambios de acuerdo al último consenso de Venecia, 2003.

En esta última clasificación, los aspectos clínicos constituyen un aspecto muy importante. Las diferentes categorías comparten no sólo características histopatológicas y fisiopatogénicas similares, sino también cursan en forma clínica parecida. Todo esto es de gran ayuda para el clínico en el diagnóstico y tratamiento de las diferentes formas de la hipertensión pulmonar.

Dentro de esta clasificación uno de los aspectos importantes que surgen son los nuevos tratamientos con los que se cuenta y se están explorando, buscando opciones cada vez mejores de fármacos sin tantos efectos adversos y con un menor costo.

### **REFERENCIAS**

1. Fishman AP. A Century of Primary Pulmonary Hypertension. In: Rubin LJ, Rich S, editors. *Primary Pulmonary Hypertension*. New York: Marcel Dekker, 1997:1-17.



2. Cournand A, Ranges HA. *Catheterization of Right Auricle in Man*. Proc Soc Exp Biol Med 1941;46:462.
3. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. *Primary Pulmonary Hypertension*. Am J Med 1951;11:686-705.
4. Heath D, Edwards JE. *The pathology of Hypertensive Pulmonary Vascular Disease. A Description of Six Grades of Structural Changes in the Pulmonary Arteries with Special Reference to Congenital Cardiac Septal Defects*. Circulation 1958;18:533-547.
5. Kay JM, Smith P, Heath D. *Aminorex and the Pulmonary Circulation*. Thorax 1971;26:262-270.
6. Hantano S, Strasser T. *Primary Pulmonary Hypertension*. Report of the WHO Meeting. Geneva: World Health Organization, 1975.
7. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. *Primary Pulmonary Hypertension. A National Prospective Study*. Ann Intern Med 1987;107:216-223.
8. Rich S, editor. *Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998 co-sponsored by the World Health Organization*. Disponible en: HTTP://www.who.int/ncd/cvd/pph.html
9. Loyd JE, Slovis B, Phillips JA III, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, et al. *The Presence of Genetic Anticipation Suggests that the Molecular Basis of Familial Primary Pulmonary Hypertension may be a Trinucleotide Repeat Expansion*. Chest 1997;111:82S-83S.
10. Baldesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. *Continuous Intravenous Epoprostenol for Pulmonary Hypertension due to the Scleroderma Spectrum of Disease. A Randomized, Controlled Trial*. Ann Intern Med 2000;132:425-434.
11. Humbert M, Sanchez O, Fartoukh M, Jagot JL, Le Gall C, Sitbon O, et al. *Short-term and Long-term Epoprostenol (Prostacyclin) Therapy in Pulmonary Hypertension Secondary to Connective Tissue Diseases: Results of a Pilot Study*. Eur Respir J 1999;13:1351-1356.
12. Herve P, Lebreil D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, et al. *Pulmonary Vascular Disorders in Portal Hypertension*. Eur Respir J 1998; 11:1153-66-64.
13. Taurá P, García-Valdecasas JC, Beltran J, Izquierdo E, Navasa M, Sala-Blanch J, et al. *Moderate Primary Pulmonary Hypertension in Patients Undergoing Liver Transplantation*. Anesth Analg 1996;83:675-680.
14. Ribas J, Angrill J, Barberà JA, García-Pagán JC, Roca J, Bosch J, Rodríguez-Roisin R. *Isosorbide-5-mononitrate in the Treatment of Pulmonary Hypertension Associated with Portal Hypertension*. Eur Respir J 1999;13:210-212.
15. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. *Continuous Intravenous Infusion of Epoprostenol for the Treatment of Portopulmonary Hypertension*. Transplantation 1997;63:604-606.
16. Brickner M, Hillis L, Lange R. *Congenital Heart Disease in Adults*. First of two parts. New England J Med 2000;342:256-263.
17. Pellicelli A, Palmieri F, Cicalini S, Petrosillo N. *Pathogenesis of HIV-related Pulmonary Hypertension*. Ann NY Acad Sci 2001;946:82-94.
18. Stricker H, Domenighetti G. *Prostacyclin for HIV Associated Pulmonary Hypertension*. Ann Intern Med 1997;127:1043.
19. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. *Appetite-Suppressant Drugs and the Risk of Primary Pulmonary Hypertension*. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med 1996;335:609-616.
20. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. *Pulmonary Veno-occlusive Disease*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1964-1973.
21. Barberá JA. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. In: Roca J, Rodríguez-Roisin R, Wagner PD, editors. *Pulmonary and Peripheral Gas Exchange in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker, 2000:229-261.
22. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. *Long-Term Oxygen Therapy can Reverse the Progression of Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Am Rev Respir Dis 1985;131:493-498.
23. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. N Engl J Med 2001;345:1465-1472.
24. Mc Laughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Hess DM, Rich S. *Compassionate Use of Continuous Prostacyclin in the Management of Secondary Pulmonary Hypertension: a Case Series*. Ann Intern Med 1999;130:740-743.
25. Dufour B, Maitre S, Humbert M, Capron F, Simonneau G, Musset D. *High-Resolution CT of the Chest in four Patients with Pulmonary Capillary Hemangiomatosis or Pulmonary Venoocclusive Disease*. Am J Roentgenol 1998;171:1321-1324.

#### Correspondencia:

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir  
 Coordinador de la Clínica de  
 Hipertensión Pulmonar.  
 Instituto Nacional de Enfermedades  
 Respiratorias.  
 Calzada de Tlalpan 4502  
 Colonia Sección XVI  
 México, DF, 14080  
 E-mail: moralesjaime@usa.net

