

## ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

JUAN A. MAZZEI<sup>1</sup>, JORGE O. CÁNEVA<sup>2</sup>, SERGIO V. PERRONE<sup>3,5</sup>, MARCELO J. MELERO<sup>1</sup>,  
JUAN J. SCALI<sup>4</sup>, GUILLERMO BORTMAN<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Internación del Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, <sup>2</sup>Sección Neumonología, Hospital Universitario, Fundación Favalaro, <sup>3</sup>Unidad de Trasplante Cardíaco, Instituto FLENI, <sup>4</sup>Unidad de Reumatología, Hospital Carlos G. Durand, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, <sup>5</sup>Sección Trasplante Pulmonar, Sanatorio de la Trinidad Mitre

**Resumen** El término hipertensión pulmonar agrupa a un conjunto heterogéneo de enfermedades que tienen en común una remodelación obstructiva del lecho vascular pulmonar. Esta alteración provoca un estado hemodinámico caracterizado por una elevación sostenida de la presión del circuito arterial pulmonar. La morbilidad y mortalidad de esta enfermedad son la consecuencia del fracaso de la compensación del ventrículo derecho a este aumento de la poscarga. La presunción clínica y el diagnóstico precoz, una estratificación adecuada basada en las causas subyacentes y los diferentes territorios vasculares comprometidos, la respuesta a los fármacos y el grado de gravedad, la selección de las diferentes alternativas terapéuticas y su indicación oportuna son los objetivos para el tratamiento contemporáneo óptimo de los enfermos con hipertensión pulmonar y será una importante tarea en el futuro. Estas recomendaciones están destinadas al médico general y tienen por objeto facilitar la detección precoz, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con hipertensión pulmonar, y pueden representar una diferencia significativa en el pronóstico. Además, como la evaluación diagnóstica requiere exámenes complementarios que habitualmente no están disponibles en todas las instituciones asistenciales, también pueden ser utilizadas como fundamento para solicitar la derivación oportuna a centros asistenciales de referencia.

**Palabras clave:** hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, antagonistas de receptores de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa, prostanoides

**Abstract** *Update in the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.* The term pulmonary hypertension includes a heterogeneous group of disorders which produce an obstructive remodeling of the lung vessels characterized by a steady rise in pulmonary arterial pressure. The ensuing morbidity and mortality of this disease result from the failure of the right ventricle to compensate this increase in the after-load. The conditions to achieve an optimum treatment of pulmonary hypertension patients are: a clinical presumption and early diagnosis, an adequate stratification based on the underlying causes and the different vascular territories involved, the response to therapy and the degree of severity, the selection of the different therapeutic alternatives and their timely indication. These recommendations are aimed at the general practitioner and their objective is to facilitate the early detection, diagnosis and treatment of pulmonary hypertension patients, representing a major change in the prognosis. Moreover, as the diagnostic evaluation requires complementary tests that are not usually available in all medical centers, they can also be used as the basis to request a timely referral to institutions with the adequate complexity.

**Key words:** pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase inhibitors, prostanoids

El término hipertensión pulmonar (HP) agrupa a un conjunto heterogéneo de enfermedades que tienen en común una remodelación obstructiva en el lecho vascular pulmonar. Esta alteración provoca un estado hemodinámico caracterizado por una elevación sostenida de la

presión en el circuito arterial pulmonar. La morbilidad y mortalidad de esta enfermedad son la consecuencia del fracaso de la compensación del ventrículo derecho (VD) a este aumento de la poscarga.

En la última década se han producido cambios significativos en su definición y clasificación, como así también un gran número de investigaciones clínicas que han modificado los conceptos sobre etiología, patogenia y tratamiento. Sin embargo, a pesar de estos progresos, la HP sigue siendo una afección progresiva con graves consecuencias en la calidad y expectativa de vida de los enfermos.

**Dirección postal:** Marcelo J. Melero, Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1120, Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 5950-9094 e-mail: sala2primeracatedra@hotmail.com

La presunción clínica y el diagnóstico precoz, una estratificación adecuada basada en las causas subyacentes y los diferentes territorios vasculares comprometidos, la respuesta a los fármacos y el grado de gravedad, la selección de las diferentes alternativas terapéuticas y su indicación oportuna son los objetivos para el manejo contemporáneo óptimo de los enfermos con HP y será una importante tarea en el futuro.

Esta actualización está destinada al médico general y tiene por objeto facilitar la detección, el diagnóstico y el tratamiento precoz y completo de los pacientes con HP, que pueden resultar en una diferencia significativa en el pronóstico.

Además, como la evaluación diagnóstica requiere, en la mayoría de los casos, de exámenes complementarios que habitualmente no están disponibles en todos los centros asistenciales, también pueden ser utilizados como fundamento para solicitar la derivación oportuna a instituciones de referencia.

El presente trabajo representa la opinión de un grupo de médicos interesados en las áreas de neumonología, cardiología, reumatología y medicina interna y son el resultado de múltiples reuniones de trabajo realizadas con la finalidad de consensuar recomendaciones basadas en la revisión de la bibliografía y en las experiencias personales.

### Valoración de la evidencia y categoría de la recomendación

Para evaluar la calidad de la evidencia científica revisada en el momento de redactar este artículo y para emitir una recomendación respecto de los procedimientos y/o tratamientos analizados se han utilizado los criterios presentados en la Tabla 1<sup>1</sup>.

La categoría de la recomendación se define relacionando la calidad de la evidencia y el beneficio neto (Tablas 2 y 3)<sup>1</sup>.

### Definición

No existe una definición universalmente aceptada de HP, pero la mayoría de los expertos tienen en cuenta los criterios hemodinámicos (Tabla 4) que incluyen: 1) una presión arterial pulmonar media (PAPm)  $\geq 25$  mm Hg en reposo, o  $\geq 30$  mm Hg durante el ejercicio<sup>2</sup>, que para el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (HAP) deben acompañarse con una presión capilar pulmonar enclavada (PCP) o en la aurícula izquierda (Aul)  $\leq 15$  mm Hg<sup>3</sup>.

En el 4<sup>o</sup> Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar realizado en Dana Point – California - EE.UU. (febrero 2008) se han propuesto las siguientes modificaciones<sup>4</sup>:

1. Eliminar los criterios de ejercicio y de resistencia vascular pulmonar (RVP).

TABLA 1.– *Categorización de la calidad de la evidencia científica*

Calidad de la evidencia	Descripción
Buena	Evidencia basada en buenos ECA o meta-análisis
Aceptable	Evidencia basada en otro tipo de estudios controlados o ECA con defectos menores
Baja	Evidencia basada en estudios no aleatorizados, estudios de control de casos u otros estudios observacionales
Opinión de expertos	Evidencia basada en el consenso de un panel de expertos en el tema cuidadosamente seleccionados

*ECA: Estudios controlados y aleatorizados*

TABLA 2.– *Significado de la recomendación*

Recomendación	Significado
A	Recomendación firme
B	Recomendación moderada
C	Recomendación débil
D	Recomendación negativa
I	No es posible hacer una recomendación (no concluyente)
E/A	Recomendación firme basada en consenso de expertos
E/B	Recomendación moderada basada en consenso de expertos
E/C	Recomendación débil basada en consenso de expertos
E/D	Recomendación negativa basada en consenso de expertos

2. Considerar como presión arterial pulmonar (PAP) normal una PAPm en reposo de 8 a 20 mm Hg.

3. Proponer como HP una PAPm en reposo  $\geq 25$  mm Hg.

4. Evaluar la evolución de aquellos pacientes con PAPm en reposo entre 21 y 24 mm Hg con nuevos estudios.

Para evitar un sobre diagnóstico de esta entidad los autores del presente trabajo consideran, además, que es adecuado tener en cuenta una RVP elevada ( $> 3$  unidades Wood equivalentes a 240 dinas.seg.cm<sup>-5</sup>), como expresión del proceso histopatológico subyacente<sup>5, 6</sup>.

### Clasificación

En la Tabla 5 se presenta la clasificación internacional del año 2003 de la HP en la que se recomienda abandonar el

TABLA 3.— Categorías de la recomendación

Calidad de la evidencia	Beneficio neto					
	Sustancial	Intermedio	Pequeño/débil	Ninguno	Conflictivo	Negativo
Buena	A	A	B	D	I	D
Aceptable	A	B	C	D	I	D
Baja	B	C	C	I	I	D
O de E	E/A	E/B	E/C	I	I	E/D

O de E: Opinión de experto

TABLA 4.— Criterios diagnósticos de hipertensión pulmonar

Variables	Valores
PAPm (reposo)	≥ 25 mm Hg
PAPm (ejercicio)	≥ 30 mm Hg
PCP	≤ 15 mm Hg
Aul	< 15 mm Hg
PAPs	> 40 mm Hg
TJV	3.0 a 3.5 m/seg
RVP	> 3UW; 240 dinas.seg.cm-5

PAPm: Presión arterial pulmonar media; PCP: Presión capilar pulmonar enclavada; Aul: Aurícula izquierda; PAPs: Presión sistólica estimada en la arterial pulmonar; TJV: Velocidad del chorro de regurgitación tricúspideo; RVP: Resistencia vascular pulmonar

uso de las denominaciones de HP primaria y secundaria y reemplazarlos por los de hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), hipertensión arterial pulmonar asociada e hipertensión arterial pulmonar con enfermedad cardíaca o pulmonar<sup>7</sup>.

En el 4º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar realizado en Dana Point - California - EE.UU. (febrero 2008) se ha propuesto las modificaciones que aparecen en la Tabla 6<sup>8</sup>. En la misma, las enfermedades con HP se agrupan en cinco categorías diferentes, en función de la causa y la estrategia terapéutica recomendada. Cada una de estas categorías tiene subdivisiones que reflejan diversas etiologías subyacentes y diferentes territorios lesionados.

## Epidemiología de la hipertensión arterial pulmonar

### Prevalencia e incidencia

La HAP es una enfermedad rara. Los datos epidemiológicos provenientes de otros países demuestran una

prevalencia de 5-25 casos/millón de habitantes y una incidencia de 1-2.4 casos/año/millón de habitantes<sup>9-11</sup>.

El último aporte a la epidemiología de la HAP está representado por un estudio escocés que tiene la particularidad de considerar diferentes aspectos de esta enfermedad desde una visión clínica a la que se contraponen la de una institución dedicada al diagnóstico y tratamiento de la HAP (*Scottish Pulmonary Vascular Unit*), donde son derivados todos los pacientes escoceses que padecen esta enfermedad<sup>12</sup>. Durante un período de 16 años (1986-2001) egresaron 4 794 pacientes de todos los hospitales de Escocia (población aproximada 5 000 000 de habitantes). En ese lapso se identificaron 374 pacientes que tenían por primera vez el diagnóstico de HAP en su forma idiopática y asociada a colagenopatías o cardiopatías congénitas. Es de destacar que ninguno de estos pacientes tenía un cateterismo cardíaco derecho. La prevalencia de HAP en esta población fue de 52 casos/1 000 000 habitantes de 16 a 65 años, mucho más alta que la señalada en Francia<sup>9</sup>. La incidencia fue de 7.1 casos/1 000 000 habitantes/año. La prevalencia de la HAP encontrada en la unidad especializada en enfermedades vasculares pulmonares, donde todos los pacientes fueron estudiados con un cateterismo cardíaco derecho, fue aproximadamente la mitad de la estimada clínicamente (26 casos/1 000 000 habitantes adultos), pero sorpresivamente la incidencia fue muy parecida (7.6 casos/1 000 000 habitantes adultos/año). En la actualidad, se considera internacionalmente que los resultados del registro francés<sup>9</sup> y del grupo clínico del estudio escocés<sup>12</sup> representan, respectivamente, el mínimo o “piso” y el casi máximo o “techo” en cuanto a la prevalencia e incidencia de la HAP.

La hipertensión arterial pulmonar familiar (HAPF) o hereditaria (HAPH) representa aproximadamente un 4 - 6 % de los casos de HAP<sup>9-11</sup>. Sin embargo, se estima que esta prevalencia puede estar subestimada y podría ser más elevada<sup>13</sup>. La transmisión es autosómica dominante con penetrancia incompleta, sin relación con el cromosoma X. El gen responsable denominado PPH1 está localizado

TABLA 5.– Clasificación de la Hipertensión Pulmonar, Venecia 2003

---

### 1. Hipertensión arterial pulmonar

*Esta categoría incluye enfermedades de causa desconocida o conocida que comparten: a) hallazgos patológicos en las arterias pulmonares que sugieren un mecanismo patogénico común, b) manifestaciones clínicas y c) respuesta al tratamiento con la infusión continua de epoprostenol, si bien esta droga está contraindicada en la enfermedad pulmonar venooclusiva (\*1.4.1)*

*Los mecanismos responsables de la remodelación de las arteriolas pulmonares son aun desconocidos.*

- 1.1. Idiopática
- 1.2. Familiar
- 1.3. Asociada con:
  - 1.3.1. Enfermedades del colágeno (ej.: esclerodermia, síndrome CREST)
  - 1.3.2. Cortocircuitos sistémicos-pulmonares congénitos
  - 1.3.3. Hipertensión portal
  - 1.3.4. Infección por HIV
  - 1.3.5. Drogas (ej.: anorexígenos, cocaína, anfetaminas) y toxinas
  - 1.3.6. Otras (enfermedades tiroideas, enfermedades por almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos crónicos, esplenectomía).
- 1.4. Asociada con compromiso venoso o capilar significativo.
  - 1.4.1. Enfermedad pulmonar venooclusiva
  - 1.4.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar
- 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

### 2. Hipertensión pulmonar con enfermedad cardíaca izquierda

*Esta categoría incluye enfermedades del corazón que requieren un tratamiento dirigido a mejorar el rendimiento miocárdico o corregir defectos mecánicos valvulares más que vasodilatadores pulmonares.*

- 2.1. Enfermedad cardíaca auricular o ventricular izquierda
- 2.2. Enfermedad cardíaca valvular izquierda

### 3. Hipertensión pulmonar asociada con hipoxemia

*Esta categoría incluye enfermedades en las que la causa predominante de HP es una inadecuada oxigenación de la sangre arterial como resultado de una enfermedad pulmonar, una alteración de los mecanismos de control de la respiración o la residencia en la altura.*

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2. Enfermedad del intersticio pulmonar
- 3.3. Desórdenes de la respiración asociados con el sueño
- 3.4. Desórdenes de la ventilación alveolar
- 3.5. Exposición crónica a la altura
- 3.6. Anormalidades del desarrollo

### 4. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad trombótica y/o embólica crónica

*Esta categoría incluye enfermedades con HP debida a 1) organización de trombos proximales en las arterias pulmonares principales que pueden beneficiarse con la tromboendarterectomía, 2) trombos o émbolos periféricos y 3) obstrucción no trombótica de la vasculatura pulmonar.*

- 4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
- 4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales
- 4.3. Embolia pulmonar no trombótica (tumor, parásitos, material extraño)

### 5. Misceláneas

*Esta categoría incluye enfermedades poco frecuentes asociadas con HP de múltiples etiologías.*

- 5.1. Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenomegalias, tumor, mediastinitis fibrosante)
- 

*Adaptada del 3er Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, Venecia, Italia, 2003.*

*HP: Hipertensión pulmonar; síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, disfunción esofágica, telangiectasias); HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana*

TABLA 6.– Clasificación de la Hipertensión Pulmonar, Dana Point 2008

- 
1. Hipertensión arterial pulmonar
    - 1.1. Idiopática
    - 1.2. Hereditaria: (historia familiar de HAP con mutaciones)
      - 1.2.1. Mutación del BMPR 2
      - 1.2.2. Mutación del ALK 1 o endogлина (con o sin HHT)
      - 1.2.3. Indefinida
    - 1.3. Asociada con drogas o toxinas
    - 1.4. Asociada con:
      - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
      - 1.4.2. Infección por HIV
      - 1.4.3. Hipertensión portal
      - 1.4.4. Cortocircuitos sistémico-pulmonares
      - 1.4.5. Esquistosomiasis
      - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
      - 1.4.7. Otros
    - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
  - 1'. Asociada con compromiso venoso o capilar significativo
    - 1'.1. Enfermedad pulmonar venooclusiva
    - 1'.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar
  2. Hipertensión pulmonar debida a una enfermedad cardíaca izquierda
    - 2.1. Disfunción sistólica
    - 2.2. Disfunción diastólica
    - 2.3. Enfermedad valvular
  3. Hipertensión pulmonar debida a una enfermedad pulmonar y/o hipoxia
    - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
    - 3.2. Enfermedad del intersticio pulmonar
    - 3.3. Otras enfermedades pulmonares
    - 3.4. Desórdenes de la respiración asociados con el sueño
    - 3.5. Exposición crónica a la altura
    - 3.6. Anomalías del desarrollo
  4. Hipertensión pulmonar debida a una tromboembolia pulmonar crónica
  5. Hipertensión pulmonar de mecanismos inciertos y/o multifactoriales
    - 5.1. Desórdenes hemolíticos (enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía, etc.)
    - 5.2. Desórdenes sistémicos (vasculitis, sarcoidosis, etc.)
    - 5.3. Desórdenes metabólicos (enfermedades por depósito de glucógeno, etc.)
    - 5.4. Anomalías cardíacas congénitas (diferentes al cortocircuito sistémico-pulmonar)
    - 5.5. Otros (tumores, falla renal crónica, etc.)
- 

HAP: Hipertensión arterial pulmonar; BMPR 2: Gen receptor 2 de la proteína ósea morfogenética; ALK 1: Gen de la cinasa 1 análoga al receptor de la activina; HHT: Telangiectasia hereditaria hemorrágica; HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana

en el locus 2q31/32/33/34 del cromosoma 2<sup>14-17</sup>. En estas familias nacen más mujeres que hombres<sup>18</sup>; este hallazgo puede expresar un mayor número de abortos en los embriones masculinos portadores del gen.

En una consulta realizada en la Dirección de Estadística e Información de Salud del Ministerio de Salud de la República Argentina, se identificaron todos los egresos hospitalarios que tenían como diagnóstico básico HAPI (número de registro 127.0)<sup>19</sup>. Los egresos hospitalarios se calculan cada 5 años, así que la información corresponde

al año 2005. Durante ese año egresaron 160 pacientes con el diagnóstico de HAPI, el 43% tenía < 30 años y el 40% de ellos habían estado internados en hospitales de Ciudad Autónoma de Buenos Aires y de la provincia de Buenos Aires. En los años 2005 y 2006 se registró el fallecimiento de 115 pacientes que tenían HAPI como causa básica de muerte; más del 50% de estos decesos aconteció en mayores de 50 años y el 62.6% se registró en las provincias de Buenos Aires, Santa Fe y en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires<sup>19</sup>. La HAP es una enfermedad

que tiene una distribución homogénea, pero es frecuente que su prevalencia e incidencia sea más elevada en aquellas localidades que tienen instituciones especializadas en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad; esta realidad probablemente representa la consecuencia de la derivación hacia estos centros de un mayor número de pacientes complejos y a las posibilidades que brindan los métodos diagnósticos de avanzada<sup>9</sup>.

Para una población proyectada por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) de la República Argentina de 40 091 359<sup>20</sup>, aplicando las tasas de prevalencia e incidencia aceptadas internacionalmente, debería haber entre 601 y 2 085 pacientes con HAP con una incidencia de 96 a 285 casos por año en nuestro país.

### **Sexo**

Las mujeres se ven afectadas dos veces más frecuentemente que los hombres y el riesgo de desarrollar la enfermedad es 1.7 veces mayor en los 3 primeros meses después de un parto<sup>21</sup>.

### **Edad**

La HAP puede presentarse en cualquier edad. Sin embargo, aparece preferentemente en la tercera década de la vida de las mujeres y, en la cuarta década de los varones. El 9% es diagnosticado después de los 60 años<sup>2, 18, 21</sup>.

Recientemente, los resultados franceses modificaron el concepto de que la HAP era una enfermedad de mujeres jóvenes en la etapa fértil de la vida. La edad promedio en este grupo fue  $50 \pm 15$  años y un 10% de ellos tenía  $\geq 75$  años de edad<sup>9</sup>. Este envejecimiento de la población afectada por la HAP también fue observado en un estudio realizado en la *Mayo Clinic* que demostró que uno de cada cuatro pacientes con esta dolencia tenía una edad  $\geq 65$  años<sup>22</sup>.

En la infancia la distribución de la enfermedad por sexo es casi la misma<sup>11</sup>.

### **Enfermedades del tejido conectivo**

La HAP asociada con las enfermedades del tejido conectivo constituye el 15.3% de los casos de HAP<sup>9</sup>. En algunas colagenopatías, como el síndrome CREST (calcinosis, Raynaud, esclerodactilia, disfunción esofágica, telangiectasias), esclerodermia generalizada y enfermedad mixta del tejido conectivo, la prevalencia es muy elevada (5 al 75% de los casos diagnosticados)<sup>23, 24</sup>.

En otras colagenopatías como el lupus eritematoso sistémico<sup>25</sup>, la HAP fue identificada por ecocardiograma en aproximadamente el 10% de los pacientes y, en aquellos

que han sido seguidos en forma prospectiva, las cifras ascienden a un 45% de los casos<sup>26</sup>.

La HAP es la causa más común de muerte en la esclerodermia generalizada<sup>27</sup>.

### **Hepatopatías crónicas**

El 2 al 10% de los pacientes con hepatopatías crónicas graves con hipertensión portal y hasta el 20% de los que van a ser trasplantados por cirrosis hepática tienen HAP<sup>28, 29</sup>.

La distinción entre hipertensión porto pulmonar e HP en el marco de un estado hiperdinámico es de gran importancia. La HP hiperdinámica no representaría un factor de riesgo para la aparición de efectos adversos significativos durante y en el seguimiento de un trasplante hepático<sup>30</sup>.

### **Virus de la inmunodeficiencia humana**

La HAP tiene una incidencia aproximada de 5.4-7.5% y una prevalencia de 0.46-0.57% en los pacientes con una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)<sup>9, 10, 31-33</sup>. Si bien es más común en los estadios avanzados de la infección, puede presentarse en cualquier momento evolutivo. El riesgo para desarrollar HAP que tienen los pacientes con una infección por el HIV es 2 500 veces más elevado que en la población general y estaría relacionado con la presencia de los antígenos HLA-DR6 (subtipos DRB1\*1301/2) y HLA-DR52 (subtipos DRB3\*0301)<sup>31, 34</sup>.

Algunos estudios han demostrado que la terapia antirretroviral de alta efectividad (HAART) administrada en forma sostenida es capaz de modificar favorablemente las variables hemodinámicas de la HAP en estos enfermos<sup>35, 36</sup>; sin embargo este conocimiento es motivo de controversia.

### **Anorexígenos**

El consumo de anorexígenos representó un factor de riesgo significativo para el desarrollo de HAP y el 9.5% de las formas clínicas de HAP del registro francés estuvo relacionada con la exposición a estos fármacos<sup>9</sup>. El 24% de los pacientes que consumieron fenfluramina desarrollaron HAP dentro de los 2 años, el 32% entre los 2 y 5 años y el 44% después de 5 años del tratamiento<sup>9</sup>.

### **Cardiopatías congénitas**

La HAP es frecuente en los pacientes adultos con enfermedades cardíacas congénitas. El registro francés demostró que las cardiopatías congénitas representaron el 11.3% de todas las formas clínicas de HAP<sup>9</sup>. El registro

CONCOR (Holanda) reveló que el 4.2% de 5 970 pacientes adultos con cardiopatías congénitas tenían HAP<sup>37</sup>.

### Factores genéticos y hereditarios

El gen de la HAPI (PPH1)<sup>14-17</sup> determina una mutación heterocigota en el gen del receptor tipo 2 de la proteína ósea morfogenética (BMPR 2)<sup>14,38</sup>, miembro de la superfamilia del factor de crecimiento beta (TGF-β)<sup>39</sup>.

La proteína ósea morfogenética (BMP) es sumamente importante en distintas funciones de crecimiento y diferenciación celular como la formación de hueso, cartílago y mesodermo embrionario, definición del patrón dorsoventral, organogénesis especialmente de riñón y pulmones, neurogénesis, angiogénesis y diferenciación vascular<sup>40,41</sup>. La mutación del receptor determina una función anormal que se manifiesta por la muerte de algunas células y la proliferación de otras en el interior de las arterias pulmonares de pequeño calibre, responsables de los cambios histológicos de la HAP<sup>42,43</sup>.

En la HAPI esporádica las anomalías del BMPR 2 aparecen hasta en el 25% de los casos; en otros pacientes existirían anomalías específicas que interfieren con la función del gen como una sobre expresión de angiopoyetina 1 que produce cambios en el músculo liso y estimula la angiogénesis<sup>44</sup>.

Se acepta actualmente que la mutación del BMPR 2 es una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la HP. La enfermedad genética tiene una penetración menor del 50%; sólo el 10% - 20% de los que tienen la mutación desarrollan HAP y existen ejemplos de mellizos idénticos con mutaciones del BMPR 2, en los que sólo uno desarrolla HP<sup>45</sup>.

También se ha descubierto una mutación del gen de la cinasa 1 análoga al receptor de la activina (ALK 1) o del receptor accesorio de la endoglin (ENG) que induce el desarrollo de la HP en el síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria (HTT) o enfermedad de Rendu-Weber-Osler<sup>45-47</sup>.

En los pacientes con infección HIV e HAP no se ha encontrado el gen PPH1<sup>48</sup> y se presume que algunos mediadores inflamatorios pueden desencadenar los cambios histológicos.

En la HAP relacionada con anorexígenos se han demostrado mutaciones del gen BMPR 2<sup>49</sup>.

### Mecanismos fisiopatológicos

#### Vasoconstricción, remodelación y trombosis

La remodelación y trombosis de las arteriolas, de las arterias de pequeño y mediano calibre, en una situación de vasoconstricción sostenida, son los mecanismos pri-

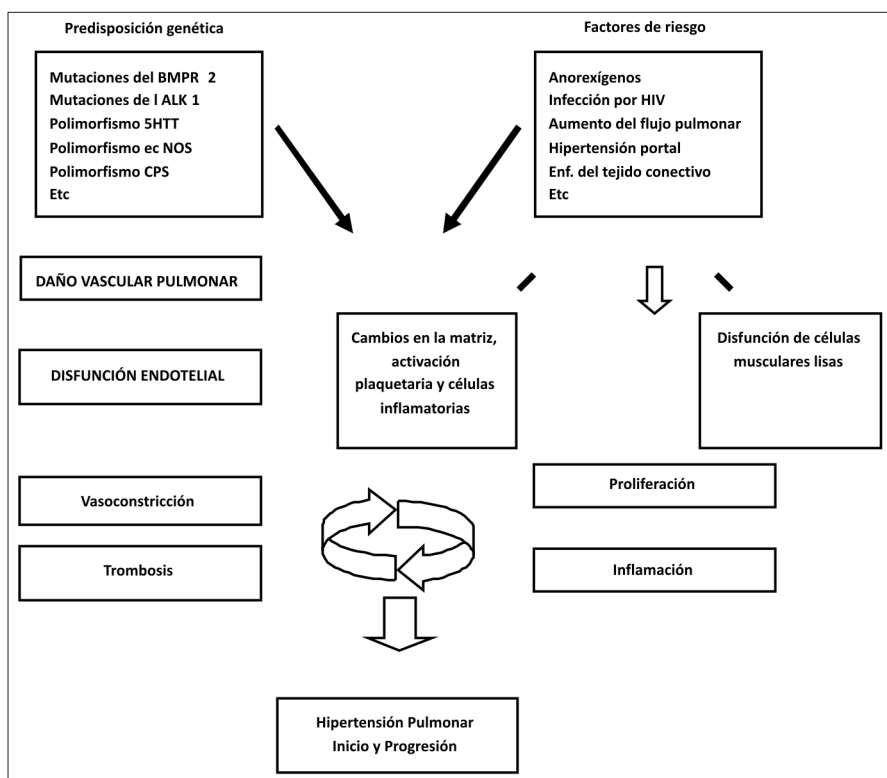


Fig. 1.- Hipertensión arterial pulmonar: mecanismos patológicos y biopatológicos potenciales. BMPR 2: Gen receptor 2 de la proteína morfogenética ósea; ALK 1: Gen de la cinasa 1 análoga al receptor de la activina; 5 HTT: Gen transportador de la serotonina; ecNOS: Gen de la óxido nítrico sintetasa; CPS: Gen de la carbamilfosfato sintetasa

marios del aumento de las RVP y de la elevación de la presión de la arteria pulmonar en pacientes con HAP<sup>50</sup>. En este proceso de remodelación vascular pulmonar participan todas las capas de la pared del vaso, en forma heterogénea, y de acuerdo con el compartimiento vascular afectado. Estos cambios histopatológicos (Fig. 1) se presentan de una manera cuantitativa diferente, en distribución y prevalencia, en los distintos componentes del lecho vascular (arteriolas, capilares y venas).

La HAPI es una enfermedad predominantemente precapilar que afecta las arterias y arteriolas pulmonares de tamaño grande e intermedio en las que se produce una hiperplasia intimal con hiperplasia e hipertrofia de la capa media y adventicia. Estas alteraciones son independientes de la causa desencadenante y determinan una presentación clínica similar, a veces con una respuesta terapéutica equivalente<sup>51</sup>.

Las lesiones histológicas pueden manifestarse de diferentes formas<sup>50, 52, 53</sup> y están caracterizadas por:

a. Hipertrofia de la túnica media, caracterizado por: hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas, de la matriz conectiva tisular y de las fibras elásticas.

b. Engrosamiento de la íntima, que puede ser concéntrico laminar, concéntrico no laminar y/o excéntrico.

c. Engrosamiento de la adventicia.

d. Lesiones complejas o plexiformes constituidas por proliferaciones focales de canales endoteliales alineados por fibroblastos, células musculares lisas y matriz de tejido conectivo. Estos cambios se ubican en los puntos de ramificación o en el origen de una arteria supernumeraria distal al engrosamiento obliterante intimal de la rama madre. La lesión plexiforme tiene un componente arterítico que se manifiesta por necrosis de la pared con insudación fibrinoide e infiltración de células inflamatorias.

## Mediadores biológicos moleculares y celulares

La HAP tiene una fisiopatología multifactorial de la que participan diferentes mediadores biológicos moleculares y celulares que determinan la vasoconstricción, inflamación, trombosis y remodelación obstructiva de las paredes de los vasos pulmonares<sup>54</sup>.

### Mediadores moleculares

La vasoconstricción exagerada está relacionada con la expresión o función anormal de los canales de potasio en las células musculares lisas, que se acompaña de una disfunción endotelial. Esta asociación determina una disminución en la producción de vasodilatadores como el

óxido nítrico (ON) y prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) acompañada de la expresión incrementada de vasoconstrictores como el tromboxano A<sub>2</sub> y la endotelina 1 (ET-1).

Estas anomalías, conjuntamente con una alteración en los niveles de angiopoyetina, serotonina, citocinas, quimiocinas y algunos factores miembros de la superfamilia de TGF-β, elevan el tono vascular y promueven la remodelación. También se ha demostrado una reducción de niveles plasmáticos del péptido intestinal vasoactivo (VIP) y una sobre regulación de angiopoyetina 1 que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

### Canales de potasio

La hipoxemia inhibe a uno o más canales de salida de potasio (Kv) en las células musculares lisas de las arteriolas de resistencia pulmonar<sup>55-57</sup>. La despolarización de la membrana incrementa la apertura de estos canales, eleva el calcio (Ca<sup>++</sup>) citosólico y provoca vasoconstricción. Los Kv están infrarregulados en la HAP pero se desconoce si esta anomalía está determinada genéticamente o es adquirida.

La mayoría de los efectos hemodinámicos del ON son mediados por el monofosfato cíclico de guanidina (GMPc) que produce vasodilatación a través de la activación de la proteincinasa C (PKC). Este mediador desfosforila y activa los canales de conductancia mayor del potasio (MaxiK o BK) activados por el Ca<sup>++</sup> y es un mecanismo de descenso del Ca<sup>++</sup> citosólico<sup>55, 58</sup>.

Los anorexígenos y la serotonina inhiben directamente los Kv1.5 y Kv2.1<sup>59-62</sup>; el sildenafil puede elevar la expresión y función de estos canales<sup>63</sup>.

### Endotelina 1

La ET-1 participa del componente vasoactivo y de la remodelación vascular anormal en la HAP a través de la estimulación de los receptores específicos de endotelinas A y B<sup>64, 65</sup>.

La acción de la ET-1 sobre el receptor tipo A de las células musculares lisas arteriales produce la activación sostenida de la PKC que desencadena la fosforilación de los canales de Ca<sup>++</sup> y determina un rápido incremento del Ca<sup>++</sup> intracelular. Además, posee una acción mitogénica sobre las células musculares lisas arteriales pulmonares a través de la estimulación de los subtipos de receptores A o B<sup>64</sup>. Por otro lado, la activación selectiva de los receptores B en el endotelio pulmonar promueve la liberación de prostaciclina y de ON que tienen un efecto vasodilatador<sup>64, 64</sup>.



### Serotonina

La diferente expresión de la 5-hidroxitriptamina (5-HTT) o serotonina, inductora de hipoxia entre los individuos, está determinada por el polimorfismo genético del transportador que también participaría en la susceptibilidad a la hipoxia en la HP<sup>66, 67</sup>. Se han identificado catorce receptores de 5-HTT<sup>68</sup>, pero muy pocos participan en la patogenia de la HP. El receptor 5-HT<sub>1B</sub>, cuya expresión se encuentra incrementada en la HAP, es un mediador de la vasoconstricción de las arterias pulmonares musculares pequeñas<sup>69, 70</sup>.

También se sugiere una activa participación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub><sup>71, 72</sup> y 5-HT<sub>2B</sub><sup>73-75</sup> en la HAP.

La pérdida de la función de los receptores de 5HT<sub>2B</sub> puede predisponer al desarrollo de HAP asociada con los anorexígenos (fenfloramina)<sup>74</sup>.

### Superfamilia del factor de crecimiento beta

El TGF- $\beta$  tiene significativos efectos en todos los tipos celulares que forman parte de la pared vascular, incluyendo las células endoteliales, células musculares lisas y en el tejido conectivo adventicial<sup>76</sup>; en consecuencia, su participación es decisiva en el desarrollo de la HAP.

El receptor BMPR 2 es un integrante de esta superfamilia y se han identificado mutaciones en el que lo codifica en las del 60% de las HAPH<sup>49</sup> y en un 10-30% de HAPI<sup>77, 78</sup>.

Las proteínas BMP (BMPs) son un grupo de citocinas integrantes de la superfamilia de TGF- $\beta$ <sup>79</sup> que, en condiciones fisiológicas, regulan el crecimiento, diferenciación y apoptosis de diversas líneas celulares. La unión de las BMPs con el BMPR 2 activa el BMPR 1 que a su vez fosforila las proteínas citoplasmáticas conocidas como SMAD, responsables de la transducción de la señal de la superfamilia TGF- $\beta$  al núcleo<sup>80</sup>. Al producirse la mutación del receptor se altera la función normal de la angiogénesis<sup>65</sup>.

Además, la superfamilia de TGF- $\beta$  podría regular la actividad de otros factores implicados en la remodelación vascular ya que el TGF- $\beta$ 1 induce la producción de ET-1 por medio de la vía proteincinasa A (PKA)<sup>81, 82</sup> y también estimula la producción del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) por fibroblastos pulmonares<sup>83, 84</sup>.

### Prostaciclina, péptido intestinal vasoactivo y óxido nítrico

En la HP existe un desbalance entre los mecanismos vasoconstrictores, relacionada con la anormal expresión de los canales de potasio y la disfunción endotelial *versus* los mecanismos vasodilatadores como el ON y la PGI<sub>2</sub>, con expresión aumentada de vasoconstrictores como la ET-1, que afectan el tono, promoviendo la remodelación vascular<sup>85</sup>.

La PGI<sub>2</sub> estimula la formación de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) que inhibe la proliferación del músculo liso y la agregación plaquetaria<sup>86, 87</sup>.

El VIP es un potente vasodilatador sistémico y pulmonar, inhibidor de la proliferación de células musculares lisas vasculares que posee también efecto antiagregante plaquetario<sup>88, 89</sup>. Ejerce su función a través de 2 receptores acoplados a la adenilato ciclasa que se expresan en el lecho vascular pulmonar (VPAC-1 y VPAC-2) cuya estimulación determina la activación de los sistemas de AMPc y del GMPc<sup>90, 91</sup>. En la HAP la concentración sérica de VIP y su inmunorreactividad arterial pulmonar están disminuidas<sup>92</sup>.

El ON tiene una potente acción vasodilatadora, inhibidora del crecimiento de células musculares lisas y previene la agregación plaquetaria<sup>93</sup>. La reducción de la producción de ON puede deberse a la disminución de la expresión de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), o a la inactivación del ON por los aniones superóxido o, a la inhibición de la actividad enzimática de la eNOS<sup>94, 95</sup>.

La señalización del ON es mediada por el camino de la guanilciclasa/GMPc. La degradación del segundo mensajero del ON, GMPc se produce por acción de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5)<sup>94</sup>. En la HAP existe una producción reducida de ON<sup>96</sup>.

### Mediadores celulares

En los pacientes con HAP se detecta un componente celular inflamatorio acompañado de elevación de citocinas plasmáticas y alteración de las vías metabólicas de la serotonina. Además se observan anomalías protrombóticas que provocan la formación de trombos tanto en la microcirculación como en las arterias elásticas pulmonares.

Cada tipo celular (células musculares lisas, endoteliales y fibroblastos) así como las células inflamatorias y plaquetas juegan un papel significativo en esta enfermedad o condición.

### Células musculares lisas y fibroblastos

Un hallazgo común, en todas las formas de remodelación de HAP, poco comprendido a la fecha, es la extensión distal de células musculares lisas desde las arterias pulmonares periféricas hacia los acinos respiratorios (normalmente no musculares). La formación de una capa de miofibroblastos y matriz extracelular entre el endotelio y la lámina elástica interna ("neoíntima") es un marcador distintivo de la HAP grave<sup>97-99</sup>.

Los fibroblastos adventiciales constituirían la primera etapa de la activación celular, con la secreción de matriz proteica en respuesta a la hipertensión<sup>100</sup>. Existen prue-

bas de una sobre regulación de las metaloproteinasas de matriz (MMP2 y MMP9) involucradas en la migración celular, con concomitante neovascularización de la *vasa vasorum* que comienza en la capa adventicia para extenderse luego a la media<sup>101</sup>.

La HAP se asocia además con alteraciones en las tasas de proliferación y apoptosis que indefectiblemente conducen al engrosamiento de la pared arterial<sup>102, 103</sup>.

### *Células endoteliales*

La disfunción endotelial tiene un papel central y crítico en la iniciación y progresión de la HP. Claramente, en la HP, la "ley de una única capa de células endoteliales se ha roto"<sup>104</sup>. Aun no son conocidos el o los factores que conducen a la proliferación endotelial desorganizada, que lleva a la formación de las lesiones plexiformes pero, se incluyen entre ellos la hipoxia, el *stress* por estiramiento, la inflamación y/o la respuesta a ciertas drogas o toxinas, en un contexto de susceptibilidad genética<sup>105-113</sup>.

A nivel endotelial se encuentra alterada la proliferación celular y la apoptosis, como así también ciertas funciones homeostáticas endoteliales como la coagulación y la producción de agentes vasoactivos y factores de crecimiento<sup>114</sup>.

La célula endotelial expresa, entre otros, marcadores de angiogénesis como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), sus receptores 1 (FLT1) y 2 (KDR) y los factores inducidos por la hipoxia (HIF de su nombre en inglés *hipoxia inducible factor*) HIF-1 alfa y HIF-1 beta<sup>105</sup>. Se ha propuesto que las mutaciones en genes regulatorios de crecimiento (gen del receptor 2 de TGF- $\beta$  que codifica para un codón de detención prematuro) provocarían la expansión clonal de éstas células en un 30% de los casos de HAP<sup>38, 115</sup>.

Los virus vasculotrópicos (Ej.: herpes virus humano 8) pueden estimular el crecimiento de las células endoteliales a través de la desregulación del crecimiento celular o señalización de factores de crecimiento<sup>116-119</sup>.

### *Células inflamatorias*

Pueden observarse infiltrados de la pared vascular, por linfocitos B, linfocitos T y macrófagos en las lesiones intimales de pacientes con HP<sup>107, 120</sup>. Los linfocitos T CD4 y CD8 expresan en muchos casos el marcador de memoria de las células T CD45RO que indica la activación celular<sup>114</sup>.

Este fenómeno inflamatorio perivascular es más significativo en los casos graves de HP, constituyendo una de las áreas más prometedoras de la HP ya que, las células inflamatorias podrían interactuar con los factores vinculados con la etiología y patogénesis de la HP<sup>114, 121</sup>.

### **Otros mediadores biológicos moleculares y celulares**

Muchos otros mediadores moleculares y celulares están involucrados en la remodelación vascular pulmonar. Los que mejor se conocen son:

#### *Fractalcina*

La fractalcina (CX3CL1 o FKN) es producida por las células endoteliales y origina el reclutamiento de leucocitos que expresan el receptor de transmembrana (CX3CR1), capturándolos rápidamente. Este hecho es independiente de la adhesión por integrinas y la posterior activación de esos leucocitos, aún bajo condiciones de elevado flujo sanguíneo. Se ha demostrado la sobre regulación de CX3CR1 en los linfocitos T CD4 (+) y CD8 (+) circulantes en pacientes con HAP comparados con controles<sup>122</sup>. Esta sobre regulación en la expresión de CX3CR1 favorece la elevada sensibilidad de estas células a la fractalcina (FKN) soluble (sFKN). La fractalcina puede además actuar como factor de crecimiento de las células musculares lisas vasculares jugando un papel fundamental en la remodelación vascular pulmonar<sup>123</sup>.

Asimismo se encuentra una expresión elevada de mRNA FKN y FKN en los pacientes portadores de HAP<sup>122</sup>.

#### *Proteínas reguladas en la activación T normal, expresadas y secretadas*

Las proteínas reguladas en la activación T normal, expresadas y secretadas, (RANTES de su nombre en inglés *Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted*, también conocido como CCL5), es una citocina miembro de la superfamilia de la interleucina 8 (IL8) que se une al receptor CCR5. Este quimioatrayente resulta muy importante para los monocitos y células T teniendo un importante papel en la glomerulonefritis, el síndrome de Kawasaki y la arteritis de Takayasu<sup>124-126</sup>. Además el RANTES tiene una participación indirecta a través de la inducción de la enzima convertidora de ET-1 y por ende de ET-1 (potente factor derivado del endotelio con fuerte acción vasoconstrictora y mitogénica)<sup>127</sup>. El mRNA RANTES se ha descrito elevado en los pulmones de pacientes con HAP<sup>121, 128</sup>.

#### *Plaquetas y trombosis*

Aunque continúa siendo motivo de discusión si la lesiones trombóticas y la disfunción plaquetaria son la causa o la consecuencia de la enfermedad, estos procesos son potencialmente importantes en la HAP ya que la trombosis

arterial puede ser iniciada o agravada por anomalías en la cascada de la coagulación<sup>129-131</sup>.

La coagulación intravascular es un proceso continuo en la HAP caracterizado por elevados niveles plasmáticos de fibrinopéptido-A y dímero-D<sup>132-135</sup>.

En la HAP, la actividad procoagulante y la función fibrinolítica del endotelio pulmonar están alteradas y se manifiestan por los elevados niveles plasmáticos del factor de Von Willebrand y del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno<sup>136-141</sup>. Las anomalías vasculares interaccionan con las plaquetas que liberan mediadores procoagulantes, vasoactivos y mitogénicos<sup>142-144</sup>. Además, las plaquetas acumulan y liberan importantes contribuyentes a la vasoconstricción pulmonar y remodelamiento como el tromboxano A<sub>2</sub>, factor activador de plaquetas (PAF), serotonina, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), TGF- $\beta$  y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF de su nombre en inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*)<sup>142, 144-147</sup>.

### Angiogénesis

La angiogénesis es el proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de vasos preexistentes. Es un fenómeno normal durante el desarrollo embrionario, el crecimiento del organismo y en la cicatrización de las heridas, pero se ve alterado en procesos patológicos como la HP.

El VEGF es una proteína señalizadora implicada en la angiogénesis.

Existen al menos 5 miembros de la familia de los VEGF (A, B, C, D y E) y sólo 3 receptores denominados VEGFR-1 VEGFR-2 y VEGFR-3.

La isoforma VEGF-A tendría un papel protector mientras que la VEGF-B parecería exacerbar la remodelación vascular, mientras que el VEGF-E podría minimizar la progresión de la enfermedad al prevenir la pérdida de vasos existentes o por inducir el desarrollo de nuevos vasos en el pulmón<sup>148-150</sup>.

El VEGF actúa uniéndose a dos receptores de tirosinasa (VEGFR-1 y VEGFR-2), ubicados en la superficie celular, que se activan por transfosforilación y ejerce una actividad mitogénica.

Uno de los mecanismos importantes que inducen la producción de VEGF es la hipoxia, que provoca que la célula deficiente de oxígeno produzca HIF que estimula la liberación de VEGF que, como comentamos, a su vez se une a los receptores de la célula endotelial activando el camino de la tirosinasa que lleva a la angiogénesis<sup>151</sup>.

En la HP tanto el VEGF como los VEGFR se encuentran aumentados<sup>114, 147</sup> y, se ha demostrado una elevada expresión de VEGF, VEGFR y HIF en las células endoteliales de las lesiones plexiformes de la HP grave<sup>105</sup>. En la HAP el VEGFR-1 estaría sobre expresado mientras que en las lesiones plexiformes lo hace el VEGFR-2<sup>148</sup>.

Una variedad de otros factores de crecimiento han sido implicados en la remodelación (Ej.: factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento fibroblástico básico, factor de crecimiento insulínico tipo 1, y factor de crecimiento epidérmico). Todos estarían elevados en HAP con mecanismos aún poco claros pero implicando a las especies reactivas de oxígeno en su inicio<sup>113</sup>.

Las angiopoyetinas son proteínas promotoras de la angiogénesis que poseen amplia afinidad por sus receptores (TIE). La angiopoyetina-1 crea estructuras arteriales maduras y con su receptor TIE2 induce proliferación vascular. En las formas de HAP ambos estarían sobre regulados y se correlacionarían con la gravedad del cuadro<sup>44</sup>. Existe información que sugiere que la vasculopatía hipertensiva pulmonar ocurre a través de la vía parácrina angiopoyetina-1/TIE2/5-HT; este hecho los transforma en potenciales objetivos terapéuticos<sup>152</sup>.

Según Zhao, contrariamente a lo expresado, la angiopoyetina-1 tendría un papel protector al menos en algunas formas de HAP por un mecanismo inhibidor de la apoptosis y de protección de la microvasculatura pulmonar<sup>153</sup>.

### Apoptosis

La apoptosis o muerte celular programada, es parte integral del desarrollo de los tejidos en organismos multicelulares y existen mecanismos pro y anti-apoptóticos, regulados genéticamente. Es un fenómeno biológico fundamental, permanente, dinámico e interactivo que implica consumo de energía. Permite remover células con daño genético, cambios de desarrollo inadecuado y aquellas que se producen en exceso<sup>154, 155</sup>.

Durante el proceso de apoptosis, la célula y su núcleo se encogen y fragmentan conformando pequeñas vesículas que contienen el material biológico. De esta forma, pueden ser incluidas por fagocitosis y, posteriormente, sus componentes son reutilizados por macrófagos o por células del tejido adyacente. Este mecanismo impide que el contenido enzimático celular se ponga en contacto con el espacio intercelular y evita la respuesta inflamatoria característica de la muerte accidental o necrosis. La inhibición de la apoptosis de las células musculares lisas de la arteria pulmonar esta involucrada en el desarrollo y progresión de la hipertrofia de la media de la arteria pulmonar<sup>156</sup>.

### Proteólisis

Algunos estudios han sugerido que la activación de enzimas que degradan la matriz proteica, asociadas a la apoptosis, juegan un papel en la remodelación vascular<sup>154</sup>. Además otras investigaciones muestran que la infusión de inhibidores de la elastasa puede inhibir el proceso de la enfermedad<sup>157, 158</sup>.

En los pacientes con defectos cardíacos congénitos y enfermedad vascular pulmonar se ha demostrado que la proteólisis de la matriz extracelular puede ser un mecanismo importante en la patobiología de la vasculopatía; estos hallazgos han sido corroborados experimentalmente<sup>159, 160</sup>.

En la HP hipóxica se observa un aumento de la actividad de las metaloproteinasas de matriz (MMP) en los primeros días de exposición a la hipoxia. Este aumento de la actividad colagenolítica determina la fragmentación del colágeno que a su vez puede desencadenar la proliferación mesenquimal<sup>161</sup>.

### Manifestaciones clínicas y sospecha de hipertensión pulmonar

El diagnóstico de la HP habitualmente es tardío y requiere un alto índice de sospecha del médico tratante, debido a que los síntomas son inespecíficos, y los signos son inicialmente sutiles y muy parecidos a los de otras enfermedades pulmonares y cardíacas más comunes, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la insuficiencia cardíaca.

Estas características hacen que el tiempo transcurrido desde el comienzo de las manifestaciones clínicas hasta el diagnóstico de HP es, en promedio, 2.5 años<sup>18</sup>.

Una buena historia clínica tiene su base en un correcto interrogatorio y en el caso de la HP el interrogatorio debe prestar particular atención a los antecedentes familiares, conductas de riesgo para determinadas infecciones, consumo de fármacos y drogas ilícitas y síntomas de cualquiera de las enfermedades asociadas con HP.

#### Síntomas

Son frecuentes pero no constantes y su ausencia no excluye la presencia de HP. Sin embargo, es altamente improbable no encontrar uno o más de los que a continuación se enumeran en las formas graves<sup>162</sup>.

#### Disnea

La disnea de esfuerzo progresiva es el síntoma más frecuente<sup>2</sup>, expresa la incapacidad para aumentar el flujo sanguíneo pulmonar durante el ejercicio<sup>163, 164</sup>.

#### Angina de pecho

La angina de pecho puede presentarse aún en ausencia de enfermedad coronaria. Es debida a la isquemia subendocárdica del VD, inducida por la hipoxemia y el aumento de la tensión parietal transmural por dilatación o hipertrofia<sup>165</sup> o por la compresión dinámica de la coronaria izquierda por una arteria pulmonar dilatada<sup>166, 167</sup>.

#### Síncope o presíncope

El síncope o presíncope de esfuerzo es característico de las formas graves de la enfermedad; sugiere que los valores de presión arterial en el circuito pulmonar son cercanos a los de la presión sistémica y es un signo de mal pronóstico. Su aparición se debe a la presencia de un gasto cardíaco fijo y reducido, arritmias auriculares o ventriculares o isquemia del VD<sup>168</sup>.

#### Otros síntomas

Otras manifestaciones de la enfermedad incluyen molestias o dolor torácico mal definido, palpitaciones, astenia y letargia.

Otros síntomas menos frecuentes son disfonía por compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo entre la aorta y la rama izquierda dilatada de la arteria pulmonar (síndrome de Ortner), tos y hemoptisis.

#### Signos

El examen físico prolijo permite identificar signos que tienen trascendencia para determinar, en algunos casos, la etiología y la gravedad de la HP (Tabla 7).

Un signo precoz es la auscultación del componente pulmonar reforzado del 2° ruido cardíaco (R2). Puede asociarse con un desdoblamiento permanente y fijo del R2, que el bloqueo completo de la rama derecha concomitante es capaz de hacer desaparecer, y un R4 derecho.

Además, puede encontrarse otros signos<sup>169</sup>:

- Palpación del componente pulmonar o de los dos componentes del R2.
- Onda "a" gigante: visible en el pulso venoso del cuello, puede ser palpable y acompañarse de latido hepático presistólico también palpable.
- Maniobra del talón de Dressler positiva: latido visible y palpable que aparece en el borde izquierdo del esternón que sugiere una HP de gran magnitud. A veces, también puede observarse y, especialmente palpase con el pulpejo de los dedos, un latido positivo en el segundo y tercer espacio intercostal, a la izquierda del borde esternal que es manifestación de la pulsatilidad aumentada del tronco de la arteria pulmonar.
- Soplo de insuficiencia valvular pulmonar: se ausculta en el foco pulmonar y es protomesodiastólico. Es la manifestación de una insuficiencia por dilatación del anillo valvular. No se acompaña de frémito. Cuando la insuficiencia pulmonar es significativa puede producir el cierre precoz de la tricúspide, una estenosis funcional de esta válvula y un soplo tricuspídeo presistólico (soplo de Austin Flint derecho).

TABLA 7.– Examen físico en la hipertensión pulmonar

Signo	Implicación
Signos físicos que reflejan la gravedad de la HP	
Componente pulmonar del S <sub>2</sub> acentuado (audible en el ápice en más de 90%)	La alta presión pulmonar aumenta la fuerza de oclusión de la válvula pulmonar
Clic sistólico temprano	Interrupción súbita de la apertura de la válvula pulmonar en la arteria con alta presión
Murmullo de eyección medio sistólico	Flujo de salida transvalvular pulmonar turbulento
Impulso parasternal izquierdo	Alta presión ventricular derecha y presencia de hipertrofia
S <sub>4</sub> (38%)	Alta presión ventricular derecha y presencia de hipertrofia
Onda "a" yugular aumentada	Complacencia ventricular derecha pobre
Signos físicos que sugieren HP moderada o grave	
Murmullo holosistólico que aumenta con la inspiración	Regurgitación tricuspídea
Ondas v yugulares aumentadas	
Hígado pulsátil	
Murmullo diastólico	Regurgitación pulmonar
Reflujo hepatoyugular	Alta presión venosa central
HP avanzada con insuficiencia ventricular derecha	
S <sub>3</sub> derecho (23%)	Disfunción ventricular derecha
Distensión de las venas yugulares	Disfunción ventricular derecha o regurgitación tricuspídea o ambos
Hepatomegalia	Disfunción ventricular derecha o regurgitación tricuspídea o ambos
Edema periférico (en 32%)	
Ascitis	
Baja presión sanguínea, presión de pulso disminuida, extremidades frías	Volumen minuto cardíaco reducido, vasoconstricción periférica
Signos físicos que sugieren causas subyacentes posibles o asociaciones de HP	
Cianosis central	Cortocircuito V/Q intrapulmonar anormal, hipoxemia, shunt pulmonar a sistémico
Dedos en palillo de tambor	Enfermedad cardíaca congénita, venopatía pulmonar
Hallazgos en la auscultación cardíaca, incluyendo murmullo sistólico, murmullo diastólico, chasquido de apertura y galope	Enfermedad cardíaca o valvular congénita o adquirida
Rales, opacidad o disminución de los sonidos respiratorios	Congestión pulmonar o derrame o ambos
Rales finos, utilización de músculos accesorios, sibilancias, espiración prolongada, tos productiva	Enfermedad del parénquima pulmonar
Obesidad, cifoescoliosis, amígdalas agrandadas	Posible sustrato para problemas de ventilación
Esclerodactilia, artritis, telangiectasias, fenómeno de Raynaud, rash	Enfermedades del tejido conectivo
Insuficiencia u obstrucción venosa periférica	Posible trombosis venosa
Ulceras venosas	Posible anemia de células falciformes
Soplos vasculares pulmonares	HP tromboembólica crónica
Esplenomegalia, telangiectasias arácnas, eritema palmar, ictericia, cabeza de medusa, ascitis	Hipertensión portal

HP: Hipertensión pulmonar; S<sub>2</sub>: Segundo ruido cardíaco; S<sub>3</sub>: Tercer ruido cardíaco; S<sub>4</sub>: Cuarto ruido cardíaco; V/Q: ventilación/perfusión

- **Soplo de insuficiencia tricuspídea:** es un soplo funcional que aparece en la etapa avanzada de la enfermedad acompañando a la insuficiencia del VD.

También pueden estar presentes cualquiera de los signos de insuficiencia ventricular derecha e hipertensión venosa sistémica: presión venosa yugular elevada, edemas periféricos, derrame pleural, ascitis, regurgitación tricuspídea, latido epigástrico, galope presistólico derecho, hepatomegalia dolorosa y pulsátil. Los soplos valvulares y el galope derecho aumentan durante la inspiración.

Puede haber cianosis, central o periférica, por cortocircuito de derecha a izquierda, desaturación arterial por una enfermedad pulmonar o por el aumento de la extracción periférica de  $O_2$  por el bajo volumen minuto que determina una  $PvO_2$  baja y/o éstasis venoso debido a insuficiencia cardíaca derecha. También pueden encontrarse signos de cualquiera de las enfermedades asociadas con HP.

### **Electrocardiograma**

El electrocardiograma (ECG) tiene una sensibilidad (56%) y especificidad (70%) inadecuadas para ser utilizado como una prueba de rastreo para detectar HP significativa<sup>170</sup>. Los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes están relacionados con el agrandamiento de las cavidades derechas del corazón<sup>164</sup> y son:

**Onda "P" pulmonar:** por agrandamiento auricular derecho, con un eje de "P" desviado a + 60°. Además puede haber bifasismo en V1 con imagen de deflexión intrinsecoide.

Los criterios diagnósticos de hipertrofia ventricular derecha (HVD) electrocardiográfica, siempre que la duración del QRS sea menor a 0.12 segundos, son<sup>171</sup>:

- Desviación del eje eléctrico de QRS a la derecha en el plano frontal  $\geq + 110^\circ$ ; está presente en el 79% de los enfermos con HP<sup>2</sup>.

- Relación onda R/S > 1 en V1

- Onda R en V1  $\geq 7$  mm

La patente electrocardiográfica de HVD puede acompañarse de:

- 1) Onda q en la derivación V1 (signo de Estapé y Estrandía).

- 2) Sobrecarga sistólica del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas (HVD tipo A), con ondas T negativas y asimétricas en todas las derivaciones precordiales.

- 3) Ondas T positivas en precordiales derechas (HVD tipo C).

- 4) Cuando la HP coexiste con una valvulopatía que produce hipertrofia ventricular izquierda la patente de HVD es de tipo B.

La HVD electrocardiográfica sugiere una presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) > 60 mm Hg y está presente en el 87% de los pacientes con HAPI<sup>2</sup>.

También puede haber bloqueo incompleto o completo de la rama derecha y en las formas avanzadas trastornos en la conducción auriculoventricular.

La taquicardia sinusal en reposo y las arritmias supraventriculares (taquicardia auricular paroxística, fibrilación auricular, aleteo auricular) y ventriculares son frecuentes.

El aumento agudo y marcado de la PAP puede producir la dilatación del VD y la aparición de una onda "S" en V1 con onda q acompañada de onda "T" invertida en D III (patrón S1, Q3, T3); que puede identificarse en el 12% de los enfermos con tromboembolia pulmonar masiva<sup>171</sup> y generalmente dura pocos días.

Cuando persiste en el tiempo sugiere isquemia crónica del VD que en la HP se manifiesta en la cara diafragmática.

Algunos signos electrocardiográficos como la taquicardia en reposo, el patrón qR en V1 y la amplitud de la onda p en cara inferior (Ej.: onda P  $\geq 2.5$  mV en D II se asocia con un riesgo de muerte 2.8 veces más elevado) son indicadores de un pronóstico desfavorable<sup>172, 173</sup>. Algunos parámetros electrocardiográficos enunciados que revelan el compromiso de las cavidades derechas pueden relacionarse con un pronóstico ominoso del paciente con HP<sup>173</sup>.

### **Radiografía de tórax**

La radiografía característica de un enfermo con HP, en posición posteroanterior, muestra un agrandamiento de las ramas principales de la arteria pulmonar (rama derecha descendente > 17 mm de diámetro, en su porción más ancha)<sup>174</sup>. Ocasionalmente los hilios arteriales agrandados adquieren un aspecto pseudotumoral. El agrandamiento asimétrico marcado de las ramas centrales de la arteria pulmonar puede ser un signo sugestivo de una HP secundaria a enfermedad trombótica y/o embólica crónica<sup>175</sup>.

Las calcificaciones lineales de la rama derecha de la arteria pulmonar indican una HP grave y de larga evolución<sup>168</sup>. También pueden aparecer en la rama izquierda de la arteria pulmonar y en el arco medio prominente.

Los vasos pulmonares periféricos, con grados leves de HP, puede mantener su aspecto normal. A medida que la HP aumenta, los mismos se van atenuando y los campos pulmonares se transforman en hipovascularizados, aumentando su claridad.

Los signos radiográficos de agrandamiento del VD son hallazgos tardíos y aparecen cuando la HP ha desarrollado insuficiencia cardíaca derecha. Entre éstos se destaca el arco medio rectificado o convexo -tercer arco- por dilatación del tronco de la arteria pulmonar. Otros signos radiográficos de agrandamiento del VD son: la silueta cardíaca agrandada que levanta y separa el ápex de la cúpula diafragmática izquierda y la disminución del espacio preesternal en la radiografía de perfil<sup>176, 177</sup>.

El agrandamiento de la aurícula derecha (AuD) se expresa por un marcado aumento del arco inferior derecho de la silueta cardíaca en la posición frontal.

La radiografía de tórax también puede aportar signos de una enfermedad cardíaca, parenquimatosa pulmonar o de una deformidad torácica subyacente responsable de la HP.

**Diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar**

El diagnóstico y la evaluación de la HAP suponen el desarrollo de pasos sucesivos (ver Fig. 2):

**Sospecha de la hipertensión pulmonar**

El médico generalista debe considerar el diagnóstico de HP en todo paciente con disnea de esfuerzo de causa no clara e iniciar la evaluación apropiada con los recursos disponibles en el lugar de trabajo.

Además, debe facilitar la derivación del enfermo a una institución de referencia para completar el estudio cada vez que sea necesario.

Otras razones iniciales para sospechar una HP son:

- a) un interrogatorio con síntomas, factores de riesgo, enfermedades asociadas y/o una historia familiar compatibles con HP

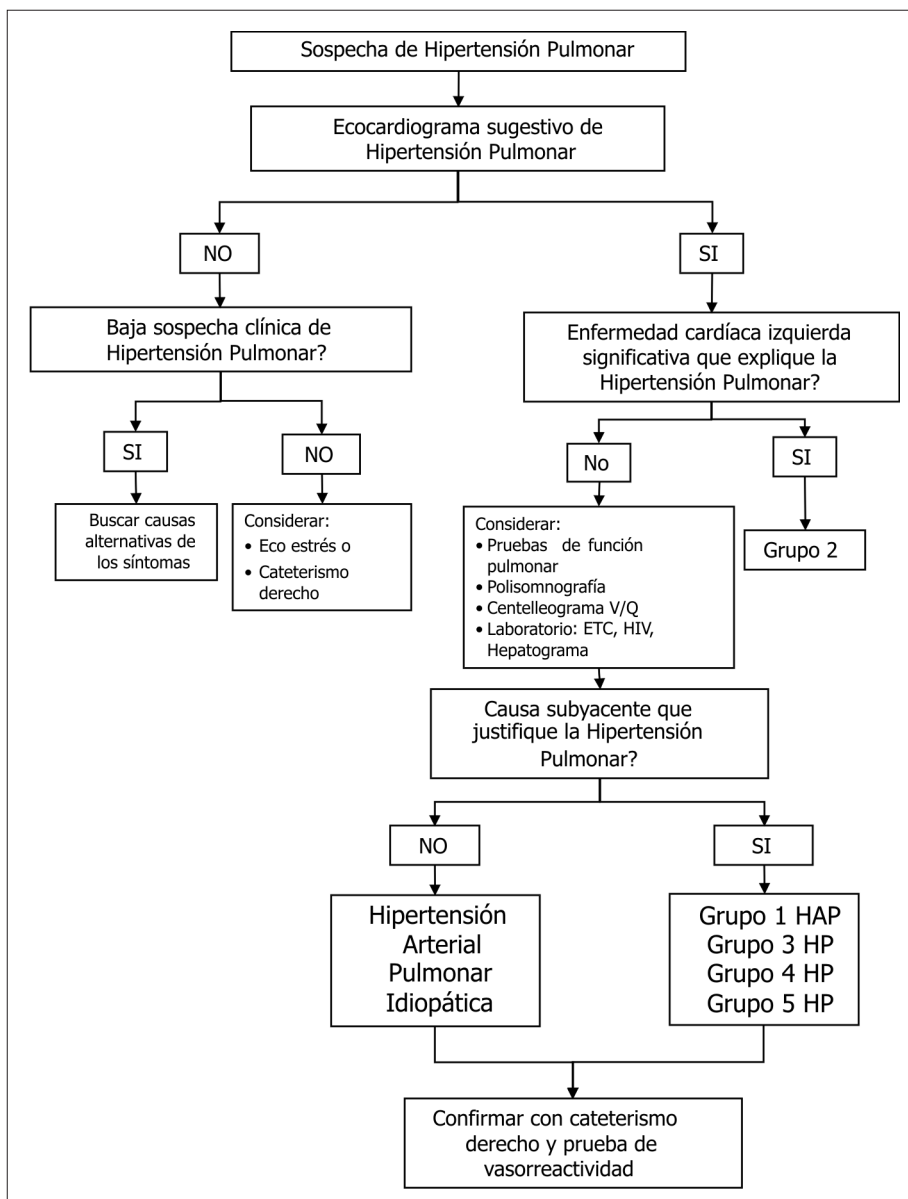


Fig. 2.– Algoritmo diagnóstico en la hipertensión pulmonar. V/Q: Ventilación /Perfusión; ETC: Enfermedades del tejido conectivo; HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; HP: Hipertensión pulmonar

b) signos de HP, hipertrofia y/o insuficiencia del VD en el examen físico, electrocardiograma y/o radiografía de tórax<sup>177</sup>.

### Detección de la hipertensión pulmonar

Si bien es cierto que el electrocardiograma, y la radiografía de tórax pueden sugerir la presencia de HP, es a través de la ecocardiografía transtorácica que se ha logrado avanzar en la detección no invasiva de la HP<sup>4, 177</sup>.

#### Ecocardiograma transtorácico

El ecocardiograma transtorácico es la prueba más importante para la detección de HP. En presencia de regurgitación tricuspídea, se puede medir el gradiente pico de regurgitación tricuspídea (TIPG) en mm Hg y la velocidad del chorro de regurgitación tricuspídeo (TJV) en m/segundo. Se acepta que una TIPG > de 32 mm Hg o una TJV > a 2.8 m/s son una forma no invasiva de diagnosticar HP<sup>4, 178-182</sup>.

Además con estas mediciones del ecocardiograma se puede estimar la presión sistólica del VD a través de una fórmula que tienen en cuenta el TJV y la presión auricular derecha que se estima por la forma y variación del flujo en la vena cava inferior

En presencia de insuficiencia valvular pulmonar, se puede estimar además la presión diastólica de la arteria pulmonar (PAPd). Badesch y colaboradores definen los valores normales de TIPG según el sexo y la edad<sup>4</sup> tal como puede verse en la Tabla 8.

El ecocardiograma permite evaluar el tamaño del VD, su función, el grosor de su pared, el tamaño de la AuD, estimar la función diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo, la función valvular, detectar la presencia de derrame pericárdico y revelar la existencia de cortocircuitos intracardíacos.

TABLA 8.- Gradiente pico de regurgitación sistólica entre VD y AuD medido con Doppler

Edad (años)	n	IC 95% para TIPG (mm Hg)	
		Mujeres (n = 2065)	Hombres (n = 1147)
<20	856	8.6-24.2	8.2-26.2
20-29	669	9.2-24.4	9.9-26.3
30-39	650	9.3-25.7	8.7-27.5
40-49	494	9.9-27.5	9.1-28.3
50-59	344	10.2-29.4	11.0-30.6
≥60	199	10.5-32.1	11.2-33.6

VD: Ventrículo derecho; AuD: Aurícula derecha; IC 95%: Intervalo de confianza 95%; TIPG: gradiente pico de insuficiencia tricuspídea

En la HAPI, varios hallazgos del ecocardiograma transtorácico bidimensional y Doppler se correlacionan con aumentos moderados a significativos de la presión en la arteria pulmonar: dilatación de cavidades derechas, hipertrofia y disminución de la contractilidad de la pared del VD, movimiento paradójico del tabique interventricular, y como se ha dicho la presencia y grado de insuficiencia de la válvula tricúspide y pulmonar<sup>183, 184</sup>.

El ecocardiograma tiene además valor en excluir otras afecciones cardíacas causantes de HP: cardiopatías congénitas, miocárdicas y valvulares.

El ecocardiograma transesofágico puede ser realizado en forma segura en pacientes con HP grave como se presentó anteriormente. Puede aportar información adicional clínicamente relevante, [Ej.: comunicación interauricular (CIA) de ubicación atípica tipo seno venoso, drenaje venoso anómalo] o identificar trombos centrales en la arteria pulmonar en la evaluación de una HAP de origen tromboembólico<sup>185, 186</sup>.

#### Identificación del grupo

Este proceso tiene por fin confirmar o descartar las enfermedades de los Grupos II a V y aquellas asociadas del Grupo I. Se lleva a cabo a través de la realización de los exámenes estudios complementarios.

#### Análisis bioquímicos

Los análisis de sangre deben incluir, además de los análisis de rutina, pruebas de función hepática y tiroidea, serología para HIV y anticuerpos relacionados con enfermedades del tejido conectivo y vasculitis en especial de aquellas que pueden presentar mas frecuentemente HP: esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus y artritis reumatoidea [anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide (RF), y anticuerpos anti citoplasma de los neutrófilos (ANCA), etc.]<sup>31, 187-191</sup>.

La presencia de títulos bajos de anticuerpos antinucleares en la HAPI no implica la existencia de una colagenopatía asociada<sup>192</sup>.

La concentración plasmática de ácido úrico, péptido natriurético cerebral (BNP) y troponina están relacionados con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad<sup>193-196</sup>. El BNP plasmático es un predictor independiente de supervivencia. En los pacientes con HAP, la magnitud del aumento del NT-pro BNP, se correlaciona positivamente con las cifras de PAPm y la RVP e inversamente con la prueba de marcha de los 6 minutos (PM6M) y la supervivencia<sup>197, 198</sup>.

#### Ecografía abdominal

La ecografía abdominal se requiere para evaluar el parénquima hepático cuando se sospecha la presencia



de hipertensión portal, en esta circunstancia puede complementarse con ecografía doppler<sup>199-201</sup>, angiografía por tomografía computada<sup>202-205</sup> o angiografía por resonancia magnética<sup>206, 207</sup>.

### *Pruebas de función pulmonar*

La espirometría en la HAPI es, en la mayoría de los casos, normal. En raras ocasiones, puede mostrar obstrucción leve de la vía aérea que, en ausencia de enfermedad pulmonar previa se explicaría por el desarrollo de procesos proliferativos de obstrucción que no sólo comprometen a los vasos sanguíneos sino también a la vía aérea distal<sup>208, 209</sup>.

La medición de volúmenes pulmonares (capacidad pulmonar total y volumen residual) no representa en la mayoría de los casos un aporte significativo para el diagnóstico de la enfermedad

Habitualmente sus resultados son normales aunque a veces puede objetivarse una leve reducción de los volúmenes pulmonares.

La medición de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) valora la superficie alveolar funcionando compuesta por el aporte de dos componentes: membrana y capilar pulmonar. La DLCO está disminuida en un 30-40% de los pacientes con HAPI por la reducción de la vasculatura pulmonar debida a un menor número de las superficies funcionantes de vasos que se ofrecen a la hematosis. El descenso de la DLCO puede tener diferentes niveles de gravedad y es un buen parámetro no invasivo de seguimiento de la enfermedad<sup>208</sup>. Ocasionalmente se puede encontrar una DLCO paradójicamente normal en presencia de valores muy aumentados de PAP. Este hallazgo se explicaría por el desplazamiento del tabique interventricular hacia la izquierda, secundario al aumento de presión en cavidades derechas que genera un aumento de las presiones en forma retrógrada hacia los capilares pulmonares, aumenta el componente sanguíneo capilar y contrarresta la reducción del aporte del componente de la vasculatura en la determinación de esta prueba<sup>210, 211</sup>.

### *Gasometría arterial*

La gasometría arterial puede mostrar hipoxemia y alcalosis respiratoria crónica.

La hipoxemia observada en la HAPI se debe a desigualdad en la relación ventilación/perfusión (V/Q). Esta alteración está amplificada por la baja presión parcial de oxígeno en sangre venosa mixta resultante de un aumento en su extracción periférica debido a un inadecuado gasto cardíaco en relación a las demandas metabólicas impuestas por la actividad. La hipoxemia grave ocurre ocasionalmente por el desarrollo de un cortocircuito intracardíaco o marcada depresión del gasto cardíaco<sup>2, 174</sup>.

### *Centelleograma ventilación perfusión*

El centelleograma V/Q debe realizarse rutinariamente en los pacientes con HP porque permite el diagnóstico diferencial entre la enfermedad vascular pulmonar de pequeños vasos y la enfermedad oclusiva de grandes vasos (HP crónica tromboembólica) que son entidades con tratamientos diferentes<sup>212, 213</sup>.

El centelleograma V/Q de la HP crónica tromboembólica típicamente tiene múltiples defectos de perfusión segmentarios o mayores en áreas de ventilación normal.

En cambio en la HAPI habitualmente es normal o de baja probabilidad, con una imagen de "piqueado" difuso en la perfusión conocida con el nombre de imagen en sal y pimienta. La principal aplicación del centelleograma de ventilación perfusión es el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica.

Un centelleograma V/Q normal excluye con exactitud una embolia pulmonar con una sensibilidad del 90 al 100% y una especificidad del 94 al 100%<sup>175</sup>. En presencia de un centelleograma V/Q sugestivo de enfermedad tromboembólica es necesario confirmar este diagnóstico mediante una angiografía pulmonar que además evaluará las posibilidades quirúrgicas de esta situación.

### *Tomografía computada de tórax de alta resolución y angiografía por tomografía computada pulmonar multicorte*

El papel de la tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TACAR) y de la angiografía por tomografía computada pulmonar multicorte con contraste para el diagnóstico de HAPI es limitado, pero permite excluir causas secundarias de HP. La administración de contraste endovenoso en pacientes con HP y defectos de perfusión en el centelleograma V/Q permite valorar el tromboembolia pulmonar crónica de grandes vasos<sup>214, 215</sup>.

También es recomendable realizar una TACAR cuando la capacidad pulmonar total es < 70% del valor predicho y/o la difusión de monóxido de carbono es < 50%, para estudiar el parénquima pulmonar y descartar la presencia de enfermedades intersticiales incipientes.

### *Angiografía pulmonar*

La angiografía pulmonar continúa siendo el procedimiento de "oro" para definir la anatomía vascular pulmonar y permite realizar el diagnóstico diferencial entre HAPI e HP asociada a embolismo recurrente. En la HAPI las arterias pulmonares están dilatadas con un brusco afinamiento e hipovascularización periférica (árbol de invierno). Es útil cuando el centelleograma pulmonar V/Q no es diagnóstico y es indispensable cuando tiene defectos de perfusión segmentarios o subsegmentarios para confirmar o excluir

el diagnóstico de tromboembolia pulmonar (TEP) crónica, determinar la extensión y localizar los trombos.

La interpretación de estos angiogramas puede ser dificultosa y deben ser realizados e interpretados por profesionales entrenados en la materia.

Debe enfatizarse que la angiografía pulmonar no está contraindicada en los enfermos con HP grave e insuficiencia ventricular derecha y puede ser realizada con mínimo riesgo tomando las medidas de seguridad apropiadas<sup>216, 217</sup>.

### *Angioscopía*

No tiene un lugar definido en la evaluación diagnóstica de la HAPI. En la tromboembolia pulmonar crónica, si bien los hallazgos de la angiografía pulmonar son suficientemente característicos, en un 20-25% de los pacientes es imperativo garantizar la presencia de trombos organizados hasta el nivel de las arterias lobares o el origen de los vasos segmentarios ya, que más allá de este límite, los cirujanos no pueden crear un plano de disección adecuado. En estos casos la angioscopía pulmonar permite visualizar la íntima de los vasos pulmonares centrales<sup>218, 219</sup>.

### *Biopsia de pulmón*

La biopsia de pulmón, a cielo abierto o por toracoscopia, actualmente no forma parte de la metodología diagnóstica de rutina y está justificada sólo en determinadas situaciones específicas.

Por ejemplo: para establecer el diagnóstico en casos de HP inexplicable<sup>220</sup> o distinguir entre pacientes con HAPI, vasculitis activa, talcosis pulmonar, enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO) y enfermedad granulomatosa pulmonar.

La biopsia transbronquial por broncoscopia está formalmente contraindicada por el alto riesgo de hemorragia<sup>221, 222</sup>.

### *Oximetría de pulso nocturna*

La oximetría nocturna permite diagnosticar la existencia de desaturación nocturna que es común en los pacientes con HAPI<sup>223</sup>. Suele ser una manifestación de la reducción de la ventilación durante el sueño<sup>175</sup>.

La oximetría nocturna no es una prueba diagnóstica aceptable de síndrome de apnea del sueño (SAS), en consecuencia, si existiera una alta sospecha clínica el mismo debe ser confirmado mediante la realización de una polisomnografía<sup>223</sup>.

### *Polisomnografía*

La polisomnografía no forma parte de la valoración inicial de un paciente con HAPI y debe solicitarse con la

fuerte sospecha de trastornos respiratorios asociados al sueño, principalmente SAS. Es motivo de discusión y se cuestiona el nivel de evidencia de la relación entre SAS e HAP<sup>224, 225</sup>.

### *Ecografía Doppler venosa de miembros inferiores*

Este método queda reservado para aquellos pacientes en quienes hay sospecha o evidencia de HP por TEP crónico.

### *Resonancia magnética nuclear con gadolinio*

Esta técnica de imagen aún no se ha incorporado en la estrategia diagnóstica de la HP. Permite visualizar el tamaño, forma y volumen del VD. Los volúmenes sistólico y diastólico del VD, medidos por resonancia magnética, se encuentran aumentados en la HAPI. El volumen de fin de diástole ventricular izquierdo puede estar disminuido.

Además puede estimarse adecuadamente por este método la masa ventricular derecha y la presencia de masas intracardíacas y/o de trombos en las arterias pulmonares principales. La PAPm correlaciona linealmente con la medición del espesor de la pared del VD, el diámetro de la vena cava inferior y el diámetro de la arteria pulmonar. Las imágenes obtenidas por resonancia magnética permiten estimar la presión media en la arteria pulmonar a través de un análisis de regresión de las dimensiones de la arteria pulmonar y la aorta torácica descendente<sup>226-229</sup>.

## **Confirmación de la hipertensión arterial pulmonar**

### ***Cateterismo cardíaco con prueba de vasorreactividad pulmonar***

#### *Cateterismo cardíaco derecho*

Todos los procedimientos enunciados previamente son útiles para la evaluación del diagnóstico subyacente y la extensión de la HP. No obstante, el diagnóstico definitivo de HP y la cuantificación de su gravedad requiere la realización de un cateterismo derecho con el objeto de medir presiones hemodinámicas y volumen minuto cardíaco (VM) y debe incluir la angiografía pulmonar (cuando el centellograma pulmonar V/Q así lo sugiera), medición de la saturación de sangre venosa mixta, exclusión de cortocircuitos intracardíacos y evaluación de la vasorreactividad pulmonar mediante drogas de acción rápida. El procedimiento se debe realizar con un catéter Swan Ganz de triple luz guiado con un intensificador de imágenes y deben registrarse los siguientes parámetros: presión en AuD, presión VD, PAPm, PCP, VM. En la HAPI se

encuentra aumento de las presiones en AD, VD y arteria pulmonar, con PCP normal y disminución del VM<sup>4, 164</sup>.

#### *Cateterismo cardíaco izquierdo*

El cateterismo cardíaco izquierdo no está indicado en la evaluación rutinaria de la HAPI. Solo debe realizarse cuando coexiste cardiopatía y en el paciente con HP asociada a TEP crónico que debe someterse a una tromboendarterectomía pulmonar.

#### *Prueba aguda de vasorreactividad pulmonar*

Basado en los datos bibliográficos disponibles y en la propia experiencia se considera imprescindible evaluar la vasorreactividad pulmonar en forma aguda antes de indicar el tratamiento vasodilatador mediante la realización de una prueba aguda de vasorreactividad pulmonar (PVRP). La misma tiene por objetivo reducir el riesgo de efectos adversos de los vasodilatadores identificando a aquellos pacientes que tienen una mayor probabilidad de beneficiarse con su uso crónico. La PVRP debe realizarse con monitoreo hemodinámico invasivo y por médicos experimentados en este tipo de procedimientos.

Se han utilizado muchas drogas vasodilatadoras de acción corta para probar la vasorreactividad. La respuesta positiva a estos fármacos ha sido, en general, útil en predecir la probabilidad de beneficio con los agentes orales en el tratamiento crónico de la HAP. Es un estudio seguro ya que los probables efectos adversos, debido a la vida media corta de las drogas empleadas, pueden habitualmente ser revertidos rápidamente interrumpiendo la aplicación del agente vasodilatador.

Actualmente los fármacos de elección son la adenosina (vía endovenosa), ON (vía inhalatoria), epoprostenol (vía endovenosa), iloprost (vía inhalatoria) y el sildenafil (vía oral).

La clasificación actual consensuada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera como una respuesta positiva el descenso de la PAPm basal  $\geq 10$  mm Hg con un valor final  $\leq 40$  mm Hg sin que se produzca una caída del gasto cardíaco. De acuerdo a esta respuesta, en la actualidad, sólo un grupo pequeño de pacientes debe ser tratado crónicamente con bloqueantes de los canales del calcio<sup>230, 231</sup>.

## **Evaluación pronóstica**

### ***Clase funcional***

La importancia de la clase funcional es determinante en el pronóstico del paciente. La correlación es directa, observándose un peor pronóstico en los pacientes con mayor deterioro de su capacidad funcional<sup>18</sup>.

### ***BNP, troponina***

El valor de estas determinaciones se ha presentado previamente.

### ***Capacidad de ejercicio***

#### *Prueba de marcha de los 6 minutos*

La PM6M y la prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET) han sido utilizadas para medir la capacidad de ejercicio en la HP. La PM6M ha sido considerada como objetivo primario de muchos estudios de intervención terapéutica. Tiene importancia para el diagnóstico, el pronóstico y la respuesta terapéutica de los enfermos con HAP. Es una prueba segura, de fácil realización, reproducible y accesible<sup>4</sup>.

La distancia recorrida durante los 6 minutos tiene buena relación con la CPET<sup>232</sup> y posee valor como factor pronóstico de supervivencia cuando la distancia recorrida es  $\geq 332$  metros.

Además, permite determinar una eventual desaturación arterial de oxígeno con el ejercicio y orienta a la realización de otros estudios con el objetivo de titular sus requerimientos en esa condición<sup>233</sup>.

#### *Prueba de ejercicio cardiopulmonar*

Es el estudio que mejor define la condición cardiorrespiratoria del paciente a través de la medición de distintos parámetros funcionales.

Es particularmente útil para la evaluación de la HP secundaria a enfermedad vascular pulmonar. La determinación de la capacidad aeróbica y la detección de desaturación en el ejercicio son importantes para valorar el pronóstico, identificar pacientes que necesitan trasplante cardiopulmonar o pulmonar y determinar la eficiencia de la intervención terapéutica en la HAPI.

Sin embargo debe ser considerada con cautela principalmente en los pacientes con antecedentes de síncope y aquellos con una presión sistólica sistémica  $< 90$  mm Hg<sup>175, 234, 235</sup>.

Se ha establecido que el consumo de oxígeno máximo ( $VO_2$  max) es un predictor independiente de supervivencia<sup>236</sup>.

### ***Desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo***

El desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE, del inglés *Tricuspid annular plain systolic excursion*), evalúa el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo hacia el vértice del VD (plano longitudinal) lo que correlaciona con la fracción de eyección del mismo<sup>237</sup>.

La disminución de los valores del TAPSE se ha correlacionado con mal pronóstico en otras enfermedades cardíacas (miocardiopatías dilatadas, infarto agudo de miocardio, etc.) y se ha demostrado que guarda una relación con la función ventricular y la supervivencia en la HP. La supervivencia estimada al primer y segundo año fue de 94 y 88% respectivamente, en pacientes con  $TAPSE \geq 1.8$  cm, y 60 y 50% respectivamente, en aquellos con  $TAPSE < 1.8$  cm<sup>238</sup>. Otros trabajos han corroborado estos resultados<sup>239</sup>.

### **Presiones pulmonares**

La evaluación hemodinámica de las presiones pulmonares permite establecer la gravedad y el pronóstico de la HAP como se presenta más adelante en el ítem *Grados de gravedad y pronóstico de la hipertensión arterial pulmonar*.

### **Diagnóstico diferencial de la hipertensión pulmonar**

El diagnóstico diferencial de la HP nos lleva indefectiblemente a la búsqueda del diagnóstico etiológico de la misma. Si nos basamos en la clasificación expuesta en la Tabla 6, podrán determinarse las diferencias entre los subtipos. A continuación se presenta una breve reseña de las particularidades de cada uno de ellos.

#### ***Hipertensión arterial pulmonar idiopática y familiar***

Luego de descartar posibles etiologías asociadas a la HAP arribaremos al diagnóstico de HAPI. Los antecedentes familiares del paciente permitirán confirmar o excluir la HAPH.

#### ***Hipertensión pulmonar asociada***

##### ***Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo***

Es una complicación posible de la esclerosis sistémica, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la artritis reumatoidea, la dermatomiositis y el síndrome de Sjögren. Puede acompañarse de hipertensión en el sistema venoso pulmonar y generalmente es la consecuencia de la fibrosis intersticial o de la afección directa de los vasos sanguíneos pulmonares.

Su pronóstico suele ser más desfavorable que el de la HAPI y la HAPH<sup>9</sup>.

En los portadores de estas colagenopatías es recomendable el control anual de las presiones pulmonares con un ecocardiograma Doppler. Los estudios invasivos

(cateterismo derecho) son necesarios para confirmar la gravedad de la HAP y evaluar su respuesta terapéutica.

#### ***Hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos o adquiridos***

Las enfermedades cardiovasculares, congénitas o adquiridas (fístulas traumáticas, posquirúrgicas, posinfecciosas, etc.), que producen un incremento constante del flujo y/o presión sanguínea pulmonar son capaces de provocar HAP.

Los cortocircuitos sistémico-pulmonares provocan esta sobrecarga de presión-volumen causando cambios en la estructura vascular pulmonar. El ejemplo más claro es el síndrome de Eisenmenger que origina una sobrecarga de presión y volumen en la circulación pulmonar con cambios progresivos en el territorio vascular. Como consecuencia, las presiones pulmonares superan en algún momento a las presiones sistémicas e invierten la dirección del cortocircuito. La corrección del defecto en tiempo y forma puede evitar el desarrollo de HAP pero puede estar contraindicada si las presiones pulmonares se encuentran elevadas en forma irreversible.

La supervivencia de los pacientes con síndrome de Eisenmenger es generalmente más prolongada que la de aquellos con HAPI o HAPH<sup>240, 241</sup>.

#### ***Hipertensión arterial pulmonar asociada a hipertensión portal***

También conocida como hipertensión arterial porto-pulmonar es una complicación frecuente de la enfermedad hepática crónica que se acompaña de resistencias vasculares sistémicas bajas y de un alto VM, con PCP dentro de los valores normales, en ausencia de otras enfermedades causantes de HP.

La prevalencia de HP en candidatos a trasplante hepático se encuentra entre 3.5%<sup>242</sup> y 4%<sup>28</sup>.

El pronóstico está relacionado generalmente con la gravedad de la afección hepática y la falla derecha secundaria a la HP.

Varios factores, entre ellos el estado hiperdinámico, la sobrecarga de volumen y la presencia de mediadores vasoactivos están involucrados en el desarrollo de este cuadro clínico.

Por este motivo es recomendable el control anual de las presiones pulmonares en pacientes con una enfermedad hepática crónica.

En los que se encuentran en plan de trasplante hepático el seguimiento debe ser más estrecho por el riesgo que significa la realización del trasplante en los pacientes con hipertensión arterial porto-pulmonar (PAPm  $\geq$  35 mm Hg con RVP  $\geq$  250 dinas.seg.cm<sup>-5</sup>)<sup>243-245</sup>.

El cateterismo derecho está indicado en los pacientes que tienen diferencias significativas de la PAP en la ecocardiografía Doppler<sup>246</sup>.

#### *Hipertensión arterial pulmonar asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*

Es mucho más frecuente que la forma idiopática (hasta 2500 veces más frecuente que en la población general) y conlleva un peor pronóstico.

La prevalencia de HP en los infectados por HIV, oscila entre el 0.46 a 0.57% con una incidencia aproximada del 7.5%<sup>33, 247, 248</sup>. No se ha encontrado una explicación fisiopatológica de esta asociación pero el diagnóstico ecocardiográfico de HP en pacientes HIV positivos empobrece el pronóstico cualquiera sea la etapa evolutiva de la infección.

Todo paciente HIV positivo con disnea debe ser controlado con un ecocardiograma Doppler para determinar la existencia de enfermedades cardíacas y medir las presiones pulmonares después de descartar enfermedades del parénquima pulmonar. El diagnóstico no invasivo con ecocardiograma Doppler posee un elevado valor predictivo negativo, un bajo valor predictivo positivo y continúa siendo un método útil para el rastreo de pacientes en los que es necesario realizar un cateterismo derecho<sup>32, 249</sup>.

La HAART (del inglés *Highly Active Antiretroviral Therapy*) no produce una significativa reducción de las presiones pulmonares aunque algunos estudios muestran una mejoría en la supervivencia y en la respuesta a la terapia antihipertensiva.

Los escasos datos disponibles sobre HP en pacientes HIV positivos se pueden extraer del estudio BREATH-4 en el cual la utilización de bosentán mejoró en forma significativa la PM6M y la clase funcional<sup>247</sup>.

#### *Hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas y toxinas*

El consumo de anorexígenos está asociado con el desarrollo de HP desde hace muchos años<sup>250-253</sup>. Sin embargo este concepto fue confirmado recientemente en el estudio SOPHIA (*Surveillance of Pulmonary Hypertension In America*) con fenilpropanolamina<sup>254</sup> y fenfluramina, estudio SNAP (*Surveillance of North American Pulmonary Hypertension*)<sup>255</sup>. Además se demostró que la ingesta de esta última droga agrava a los pacientes con otras causas de HP.

Otras drogas y toxinas que de acuerdo al informe del IV Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, celebrado en Dana Point, están relacionadas con el desarrollo de HP se presentan en las Tablas 6 y 9<sup>256</sup>.

### **Otras enfermedades con hipertensión pulmonar**

#### *Enfermedades tiroideas y paratiroides*

La asociación de hipertiroidismo e HP fue descrita por primera vez en 1980; posteriormente se comunicó que esta asociación se encontraba en el 41 al 65% de los pacientes hipertiroideos no tratados<sup>257, 258</sup>. Se ha hipotetizado que es debida a mecanismos hemodinámicos y autoinmunes; sin embargo, más del 50% de los pacientes no presentan anticuerpos antitiroideos. Estos pacientes recuperan valores normales de PAP con el correcto tratamiento de la enfermedad tiroidea. Recientemente se ha estudiado la presencia de enfermedades tiroideas en niños y jóvenes portadores de HAPI, encontrándose enfermedades tiroideas autoinmunes sin o con hipertiroidismo en un 40 a 50% de los casos aproximadamente<sup>259, 260</sup>.

En lo referente a enfermedades paratiroides, la asociación con HP no presenta datos concluyentes. Parecería que la calcificación de arterias pulmonares que se evidencia en pacientes con falla renal crónica en hemodiálisis es debida a hiperparatiroidismo y esto induciría HP. Sin embargo el estudio de Mona Amin no encontró evidencia entre los niveles de hormona paratiroidea y la HP pero sí entre otros factores relacionados con diálisis en pacientes renales graves e HP, como por ejemplo la presencia de fístulas arteriovenosas<sup>261</sup>.

TABLA 9.— Factores de riesgo relacionados con la hipertensión arterial pulmonar

Fármacos y Toxinas	
Definitivos	Aminorex Fenfluramina Dexfenfluramina Aceite de semilla de canola
Muy probables	Anfetaminas L-triptofano Metanfetaminas
Posibles	Cocaína Antidepresivos Anticonceptivos orales
Improbables	Estrogenoterapia Tabaquismo Agentes antineoplásicos

### *Enfermedades por almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher*

Pizzo publicó por primera vez, en 1980, seis casos de HP grave asociada con la enfermedad de almacenamiento del glucógeno tipo 1 y sugirió que la elevación de serotonina observada en estos pacientes podía ser un mecanismo fisiopatológico relacionado con la aparición de HP<sup>262</sup>; esta opinión fue corroborada posteriormente por otros investigadores<sup>263</sup>.

### *Telangiectasia hemorrágica hereditaria*

La aparición de HP en pacientes con síndrome de Rendu Osler Weber es rara. Parecería en general deberse a fístulas arteriovenosas hepáticas y en algunos otros casos adopta una forma prácticamente indistinguible de la HAPI pudiendo hallarse en estos pacientes mutaciones de BMPR 2 y ALK 1, que son características compartidas de ambas enfermedades<sup>46, 264</sup>.

### *Hemoglobinopatías*

La asociación entre hemoglobinopatías e HP se correlaciona con la presencia de actividad hemolítica. De este modo se ha descrito HP en pacientes con anemia de células falciformes, talasemia intermedia y mayor, esferocitosis hereditaria, hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia hemolítica microangiopática, entre otras, pero no hay reportes de HP en pacientes con anemias por deficiencia de hierro.

Se calcula que entre el 10 y el 30% de los pacientes con anemias hemolíticas presentan HP. Aparentemente la hemoglobina libre inactivaría el ON y liberaría arginasa, disminuyendo la L-arginina, sustrato necesario para la síntesis de ON<sup>265, 266</sup>.

### *Trastornos mieloproliferativos crónicos*

La asociación entre HP y síndromes mieloproliferativos crónicos se inició con los reportes de Marvin y Nand en 1993 y 1994 respectivamente<sup>267, 268</sup>, a los cuales se sumaron luego otros autores.<sup>269</sup> La etiología de esta asociación se considera multifactorial incluyendo una posible trombosis pulmonar debida a trombocitosis y eritroblastosis con la consiguiente activación plaquetaria.

La policitemia vera y la trombocitosis esencial son hemopatías de difícil diagnóstico y que pueden asociarse con HP en estadios tempranos de la enfermedad<sup>270</sup>.

### *Esplenectomía*

Se ha comunicado una prevalencia aumentada de esplenectomías en los pacientes con HP. Los exámenes

histopatológicos de las arteriolas pulmonares han revelado la presencia de múltiples lesiones trombóticas. Jaix en un estudio retrospectivo de 2005 encuentra que 8.6% de los pacientes con diagnóstico de HP secundaria a tromboembolia presentaban historia de esplenectomía previa comparado con el 2.5% de los pacientes con HP y 0.4% en la población general<sup>271</sup>.

Si bien existe una asociación entre esplenectomía, síndromes mieloproliferativos e HP esta coexistencia no explica por sí sola el aumento del riesgo de desarrollar HP en los pacientes esplenectomizados. Otras causas subyacentes no son aún conocidas<sup>272, 273</sup>.

### ***Hipertensión pulmonar asociada con compromiso venoso o capilar significativo***

En la nueva clasificación clínica, la enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO) y la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) están incluidas en la categoría de la HAP asociada con una afección pulmonar venosa o capilar significativa. Este subgrupo probablemente requiere un manejo similar a otros subgrupos de la HAP. Sin embargo, el pronóstico es peor y el curso de la enfermedad suele ser más rápido.

### *Enfermedad pulmonar venooclusiva*

La EPVO es un síndrome clínico y patológico responsable de un pequeño número de casos de HP (5-10%)<sup>274</sup>. Probablemente la mayoría de los casos estén subdiagnosticados como HAP. Si bien el diagnóstico se realiza frente a la tríada de HP, evidencia radiológica de edema pulmonar y presión de enclavamiento de la arteria pulmonar en rango normal, en algunos pacientes esta tríada no está presente y sólo se accede al diagnóstico a través de la biopsia pulmonar.

El pronóstico y los resultados de los tratamientos son poco alentadores. Luego del diagnóstico la supervivencia media oscila en los 2 años<sup>275</sup>.

### *Hemangiomatosis capilar pulmonar*

La HCP es una rara causa de HP caracterizada por la infiltración de intersticio perivascular y peribronquial del parénquima pulmonar y de la pleura por microvasos. Estos vasos tienden a sangrar resultando en la acumulación de macrófagos de hemosiderina en el espacio alveolar. El diagnóstico es similar al de EPVO y la certeza diagnóstica requiere una biopsia pulmonar. El tratamiento con epoprostenol puede producir edema pulmonar y está contraindicado. Se están ensayando algunos tratamientos antiangiogénicos pero aún hoy el pronóstico, como se señaló anteriormente, es pobre<sup>276</sup>.

**Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido**

Bajo el nombre de HP persistente del recién nacido (HPPRN) se describe a la persistencia anormal en el recién nacido de la RVP aumentada característica del período intrauterino. De este modo se produce un cortocircuito persistente derecha-izquierda a través del foramen oval y/o del ductus arterioso con la consiguiente imposibilidad de producir el intercambio gaseoso.

La HPPRN afecta a 1-2 recién nacidos por cada 1 000 nacidos vivos. Característicamente es un neonato sin malformaciones congénitas que presenta distrés respiratorio grave, con requerimientos de intubación y asistencia respiratoria mecánica, durante las primeras horas que siguen al nacimiento. Sin tratamiento la HPPRN es mortal y a pesar de los nuevos tratamientos y medidas de soporte es una afección que aún conlleva un 10-20% de mortalidad.

A esto debe sumarse que aquellos niños que sobreviven presentan con frecuencia serias secuelas producto de la hipoxemia y de la agresividad de los tratamientos que habitualmente se requirieron<sup>277, 278</sup>.

**Hipertensión pulmonar con enfermedad cardíaca izquierda**

Esta categoría incluye enfermedades del corazón que requieren un tratamiento dirigido a mejorar el rendimiento miocárdico o corregir defectos mecánicos valvulares más que vasodilatadores pulmonares y abarca tanto a enfermedades miocárdicas como valvulares izquierdas.

**Hipertensión pulmonar con enfermedad pulmonar y/o hipoxemia**

La hipoxemia crónica es la causa principal de la HAP en este grupo. La aplicación de oxigenoterapia adecuada se acompaña generalmente de una importante reducción de las cifras de PAP. El pronóstico depende de la gravedad del daño parenquimatoso pulmonar, de la alteración del intercambio gaseoso, del tiempo de evolución de la misma, y por supuesto, del grado de repercusión de la misma en la función del VD. Abarca, entre otras, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las enfermedades del intersticio pulmonar, los desórdenes de la respiración asociados con el sueño, los desórdenes de la ventilación alveolar, la exposición crónica a la altura<sup>279</sup> y las anomalías en el desarrollo<sup>280</sup>.

En el grupo de pacientes con diagnóstico de EPOC e HP, se ha identificado un subgrupo caracterizado por un deterioro moderado de la función respiratoria (FEV<sub>1</sub> media: 48.5), con marcada hipoxemia (PaO<sub>2</sub> media: 46.2 mm Hg) y presiones pulmonares superiores a 39.8 mm Hg.

Estos pacientes podrían beneficiarse con la administración de medicación vasodilatadora<sup>281</sup>.

**Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad trombótica y/o embólica crónica**

En este punto se incluyen la obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales, la obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales, secundaria a una tromboembolia cardíaca o periférica y la embolia pulmonar no trombótica (tumor, parásitos, material extraño)<sup>282</sup>.

Su terapéutica requiere de una anticoagulación controlada, la colocación de filtros de vena cava (cuando su origen es periférico) y eventualmente de la endarterectomía pulmonar<sup>204, 283</sup>.

Otros procesos embólicos (parásitos, tumor, cuerpos extraños) causales de HP<sup>284-291</sup> requerirán del diagnóstico y de la implementación de la terapéutica específica para cada caso.

**Misceláneas**

Esta categoría incluye enfermedades poco frecuentes asociadas con HP de múltiples etiologías. Cada una de ellas presenta un diseño clínico característico y la terapéutica adecuada de la HP es la de la enfermedad de base. Este grupo está constituido por sarcoidosis<sup>292-294</sup>, histiocitosis X<sup>295-297</sup>, linfangioleiomiomatosis<sup>298, 299</sup> y la compresión de los vasos pulmonares (adenomegalias, tumor, mediastinitis fibrosante)<sup>292, 300-304</sup>.

**Diagnóstico diferencial con enfermedades sin hipertensión pulmonar****Enfermedad de Ebstein**

Fue descrita por Wilhelm Ebstein en 1866, está formada por el desplazamiento dentro del VD del implante de una válvula septal rudimentaria y un abombamiento de las valvas anterior y posterior de la tricúspide, asociado con la ausencia de válvula de Thebesio y un foramen oval permeable. Representa 0.03%-0.6% de todas las cardiopatías congénitas y afecta a 1:200 000 nacidos vivos<sup>305, 306</sup>.

Radiográficamente presenta grandes cavidades derechas remediando la HP pero las arterias pulmonares son normales sin presentar oligohemia periférica<sup>306</sup>.

En el ecocardiograma es evidente una gran AuD con VD pequeño con insuficiencia tricuspídea leve, si está asociada con CIA o grave, pero sin HP<sup>307</sup>.

**Enfermedad de Uhl**

Es una displasia significativa del VD, sin alteración en el implante de la válvula tricúspide y sin el componente arritmogénico de la displasia arritmogénica del VD descrita

por primera vez por HS Uhl en 1952<sup>308</sup>. Se manifiesta por insuficiencia cardíaca predominantemente derecha, acompañada de presiones pulmonares bajas<sup>309</sup>. Es una enfermedad congénita en la cual el miocardio del VD se encuentra delgado y translúcido (ventrículo papiráceo).

Puede semejar una HP pero al igual que en la enfermedad de Ebstein las arterias pulmonares hiliares son normales y no hay oligohemia periférica.

### **Displasia arritmogénica de ventrículo derecho**

Esta enfermedad genética, transmitida en forma autosómica dominante, fue descrita por Dalla Volta en 1961, se caracteriza por el reemplazo paulatino y persistente del músculo cardíaco del VD por tejido graso o fibroadiposo. En algunos casos el proceso compromete el ventrículo izquierdo (VI) y se manifiesta por insuficiencia cardíaca biventricular<sup>310</sup>.

La forma clínica más frecuente se caracteriza por el crecimiento y dilatación del VD sin HP, con episodios de arritmias supraventriculares y ventriculares, con episodios de taquicardia ventricular y fibrilación ventricular que pueden requerir la colocación de un cardiodesfibrilador implantable para su control y/o cirugía<sup>311-313</sup>.

Es una de las causas frecuentes de muerte súbita en los jóvenes y debe investigarse con ecocardiografía, estudios radioisotópicos, electrofisiológicos, angiografía y resonancia nuclear magnética para localizar el triángulo de la displasia y la gravedad de la arritmia<sup>314-322</sup>.

### **Grados de gravedad y pronóstico de la hipertensión arterial pulmonar**

Inicialmente se clasificó la gravedad de la HAPI por los valores de PAPm. Actualmente se considera que otras múltiples variables pueden definir la gravedad y predecir el pronóstico en la evaluación basal o durante el tratamiento farmacológico.

En la práctica clínica el valor pronóstico de una sola variable puede ser menor que el de varias de ellas en un individuo determinado. En este sentido mencionamos las siguientes:

#### **Parámetros clínicos**

- Clase funcional inicial, según la New York Heart Association (NYHA)<sup>18</sup>.
- Clase funcional, según la NYHA, durante el tratamiento con epoprostenol<sup>323</sup>.
- Historia de falla del ventricular derecho<sup>324, 325</sup>.

#### **Parámetros de la capacidad de ejercicio**

- Distancia recorrida en la PM6M, antes de comenzar el tratamiento<sup>232</sup>.
- Distancia recorrida en la prueba de marcha de los 6 minutos durante el tratamiento con epoprostenol<sup>326, 327</sup>.
- VO<sub>2</sub> max basal<sup>328</sup>.

#### **Parámetros ecocardiográficos**

- Tamaño del derrame pericárdico<sup>184, 329</sup>.
- Tamaño de la AD<sup>330, 331</sup>.
- Índice Tei: índice para evaluación global de la función del VD por Doppler, también conocido como *Myocardial Performance Index* (MPI), puede ser calculado a partir del flujo del tracto de salida del VD y del de entrada<sup>332-334</sup>.
- TAPSE: como fue comentado previamente, la disminución de los valores del desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo, mas conocido como TAPSE, se ha correlacionan con la función ventricular y la supervivencia en la HP<sup>238, 239</sup>.
- Area de insuficiencia tricuspídea determinada por ecografía Doppler color<sup>335-337</sup>.

#### **Parámetros hemodinámicos**

- Presión en AD<sup>338-341</sup>.
- Presión media en arteria pulmonar (AP)<sup>341-343</sup>.
- Volumen minuto cardíaco<sup>344-346</sup>.
- Saturación en sangre venosa mixta<sup>341</sup>.
- Prueba de aguda vasorreactividad pulmonar<sup>347-349</sup>.
- Modificación RVP > 30% al 3<sup>er</sup> mes de tratamiento con epoprostenol<sup>350-352</sup>.

#### **Parámetros sanguíneos**

- Uricemia<sup>353, 354</sup>.
- BNP basal<sup>355, 356</sup>.
- BNP al 3<sup>er</sup> mes de tratamiento<sup>357-359</sup>.
- NT-Pro BNP<sup>194, 196</sup>.
- Troponina<sup>360, 361</sup>.
- Norepinefrina plasmática<sup>362-366</sup>.
- Endotelina (ET) plasmática<sup>367, 368</sup>.
- Relación ET-1/ET-3<sup>369</sup>.
- Depuración de creatinina<sup>196</sup>.

#### **Parámetros pronósticos de la hipertensión arterial pulmonar**

El pronóstico de la HAP no tratada es ominoso. El promedio de supervivencia después del diagnóstico es 2.8 años, aunque se han comunicado casos con una duración



más prolongada. En estos últimos años la aparición de nuevos tratamientos ha mejorado la supervivencia y calidad de vida en esta población. Sin embargo no existen aún estudios de seguimiento a largo plazo con los nuevos fármacos.

La necesidad de un diagnóstico precoz, con rastreos periódicos en aquellos que padecen enfermedades asociadas con HP permitiría la medicación en etapas tempranas y una eventual prolongación de la supervivencia de estos pacientes<sup>370, 371</sup>. La anticoagulación prácticamente duplica el tiempo de supervivencia y los pacientes que responden al tratamiento con antagonistas cálcicos registran una mortalidad de 5% a los 5 años<sup>372-374</sup>. Los prostanoideos han permitido que los no respondedores de vasodilatadores tengan una supervivencia equiparable o mejor a la de los trasplantados pulmonares.

El pronóstico de pacientes con HAP está influenciado por múltiples variables que incluyen:

a. Parámetros hemodinámicos basales como PAPm, presión de AD, índice cardíaco, saturación de oxígeno de sangre venosa mixta, respuesta positiva de vasorreactividad a drogas, caída de más del 30% de la RVP a 3 meses con epoprostenol, capacitancia vascular pulmonar con la fórmula: Volumen latido/Presión pulso arterial pulmonar ( $\Delta$  Volumen/ $\Delta$  Presión)<sup>375, 376</sup>.

b. Parámetros clínicos como la clase funcional basal, variabilidad de la frecuencia cardíaca<sup>377</sup>, clase funcional

durante el tratamiento crónico con epoprostenol, historia de insuficiencia cardíaca derecha<sup>238</sup> e incluso el fenómeno de Raynaud.

c. Respuesta al ejercicio evaluada por medio de la prueba de marcha de 6 minutos basal y durante el tratamiento crónico con epoprostenol<sup>232</sup> o el  $VO_2$  basal<sup>378</sup>.

d. Parámetros ecocardiográficos como la presencia de derrame pericárdico, diámetro de AD, índice de excentricidad del VI, gravedad de la insuficiencia tricuspídea<sup>238</sup>.

e. Exámenes en sangre como la hiperuricemia<sup>354</sup>, BNP basal y tres meses después de iniciado el tratamiento<sup>198</sup>, concentración plasmática de norepinefrina, endotelina y troponina.

La utilización aislada y/o combinada de estas variables (Tabla 10) puede ser de gran utilidad para establecer el pronóstico del enfermo con HAP<sup>379</sup>.

La información referida a variables pronósticas en la HAP asociada al HIV, enfermedades del tejido conectivo o cardiopatías congénitas del adulto es escasa. Sin embargo hay consenso que la HP asociada a enfermedades del tejido conectivo tiene peor pronóstico que la forma idiopática y ésta tiene peor pronóstico que la asociada con un cortocircuito a nivel cardíaco<sup>370</sup>.

La principales causas de muerte en los enfermos con HP son la claudicación progresiva del VD seguida en frecuencia por la muerte súbita y la neumonía<sup>380</sup>.

TABLA 10.– Factores pronósticos en la hipertensión arterial pulmonar\*

Determinantes de riesgo	Bajo riesgo (buen pronóstico)	Alto riesgo (mal pronóstico)
Signos de insuficiencia del VD	No	Si
Progresión de los síntomas	Gradual	Rápida
Clasificación OMS**	II - III	IV
Distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos***	Más de 400 metros	Menos de 300 metros
CPET	$VO_2$ pico > 10.4 mL/kg/min	$VO_2$ pico < 10.4 mL/kg/min
Ecocardiografía	Disfunción mínima del VD	Derrame pericárdico, agrandamiento y/o disfunción significativa del VD, agrandamiento auricular derecho
Hemodinamia	PAuD < 10 mm Hg	
IC > 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	PAuD > 20 mm Hg, IC < 2.0 L/min/m <sup>2</sup>	
BNP****	Mínimamente elevado	Significativamente elevado

VD: Ventrículo derecho; OMS: Organización Mundial de la Salud; CPET: Prueba de ejercicio cardiopulmonar;

$VO_2$  pico: Consumo de oxígeno pico promedio durante el ejercicio; PAuD: Presión auricular derecha;

IC: Índice cardíaco; BNP: Péptido natriurético cerebral

\* La mayor parte de los datos disponibles se refieren a la hipertensión arterial pulmonar idiopática, otros corresponden a distintas formas de hipertensión arterial pulmonar. No se debería confiar en un único factor para realizar un vaticinio del pronóstico.

\*\*La clasificación de la hipertensión arterial pulmonar de la OMS es funcional y es una modificación de la clasificación funcional de la New York Heart Association.

\*\*\*La distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos también está influenciada por la edad, el sexo y el peso del paciente.

\*\*\*\*No se aportan valores absolutos relacionados con esta variable porque los datos actualmente disponibles referidos a la influencia del BNP en el pronóstico son limitados y otros factores (función renal, peso, edad y sexo) que pueden influir en su concentración.

## Recomendaciones terapéuticas para la hipertensión arterial pulmonar

La HAPI ha sido considerada una enfermedad incurable durante largo tiempo. En los últimos 20 años y más precisamente en la última década hemos asistido a importantes avances en el tratamiento de esta devastadora enfermedad que nos permiten diseñar estrategias terapéuticas más prometedoras<sup>381</sup>.

Los trasplantes unipulmonar, bipulmonar o cardiopulmonar han demostrado, en los últimos años, ser una terapéutica invaluable en términos de calidad de vida y supervivencia en los pacientes con enfermedad avanzada vascular pulmonar<sup>382-387</sup>. Al mismo tiempo, la infusión endovenosa continua de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), inicialmente propuesta como un puente para el trasplante, rápidamente ingresó en el espectro terapéutico como un tratamiento habitual para la HP grave.

Recientemente asistimos al notable avance demostrado por los beneficios que brindan nuevos fármacos, en el corto y mediano plazo, evaluados en estudios controlados y de distribución aleatoria. No obstante debe ser establecida en forma concluyente su utilidad en el largo plazo ya que la actividad inicial de estas drogas puede disminuir con el paso del tiempo o acompañarse de efectos colaterales indeseables.

### Criterios racionales del tratamiento

Hasta hace poco tiempo se consideraba a la HAP como un trastorno predominantemente vasoconstrictor, que podía ser aliviado mediante la administración crónica de vasodilatadores por vía oral y los bloqueantes de los canales del Ca<sup>++</sup> ocuparon un papel importante en la terapéutica de esta enfermedad.

El tratamiento actual se basa fundamentalmente en los conceptos fisiopatológicos conocidos<sup>388-390</sup>.

Como comentamos, el mecanismo que determina el incremento de la RVP es poco conocido y se afianza cada vez más la presencia de mecanismos multifactoriales que incluyen una predisposición genética y anomalías en mediadores endógenos. La causa principal se fundamenta en un desequilibrio entre vasoconstrictores y vasodilatadores evidenciado por los niveles incrementados de tromboxanos circulantes, ET-1 y productos de la coagulación, que coexisten con bajos niveles de ON y prostaciclina.

Estos mediadores están involucrados en el control de la proliferación celular y la remodelación vascular de modo tal que, actualmente, es ampliamente reconocido que la HAP es un trastorno predominantemente vaso-proliferativo<sup>391-399</sup>.

## Tratamiento farmacológico y de sostén

Consiste en medidas generales, fármacos inespecíficos y las nuevas drogas que actúan en alguno de los mecanismos patogénicos.

El tratamiento farmacológico que combina las diferentes nuevas drogas disponibles es la modalidad terapéutica preferida en la actualidad. Esta estrategia posee ventajas potenciales como, la sinergia farmacológica y la prescripción de menores dosis de cada una de las drogas y, desventajas como la suma de efectos adversos y su elevado costo.

### Medidas generales

Tienen por objeto disminuir el impacto negativo de la enfermedad (Ej.: ansiedad, depresión), evitar situaciones agravantes (Ej.: embarazo, hipoxia, tabaquismo, fármacos deletéreos) y prevenir y tratar comorbilidades. Éstas incluyen: apoyo psicológico adecuado, control de peso corporal, suspensión de las adicciones (Ej.: tabaquismo), control de la adherencia a las indicaciones médicas. Adicionalmente se considera adecuada la prevención de infecciones con vacunas específicas (antineumocócica, antiinfluenza, antihepatitis B)<sup>400</sup>.

Como mención especial debe evitarse el embarazo dada la elevada posibilidad de agravamiento progresivo de la enfermedad y muerte de la paciente<sup>401, 402</sup>.

En este punto debe recordarse que los anticonceptivos orales con contenido estrogénico tienen un efecto protrombótico y es preferente evitarlos. Sin embargo la utilización de anticonceptivos orales con baja dosis de estrógenos asociados a la anticoagulación, permitiría disminuir este riesgo. Además, en estudios recientes con un gran número de pacientes no se ha podido demostrar ninguna relación entre la ingesta de anticonceptivos hormonales y la HAP<sup>403</sup>.

La necesidad de una cirugía de elección es un hecho cada vez más frecuente en pacientes con HAP, y su riesgo no está aún bien establecido. Es obvio que deberá realizarse un adecuado control de la anticoagulación y el cambio de la anticoagulación oral por vías de administración de la anticoagulación más controlables (subcutánea o intravenosa, según el caso). Con respecto a la anestesia, si bien aún no existen estudios apropiados que permitan recomendar al respecto, se deberá evaluar en primer lugar la causa de la hipertensión pulmonar en la evaluación prequirúrgica y la terapia médica deberá optimizarse previo a la anestesia. En algunos casos, se puede requerir la cateterización y monitoreo de las presiones pulmonares mediante la colocación de un catéter de Swan Ganz que permitirá una mejor evaluación y manejo de la magnitud de la hipertensión pulmonar.

El enfoque de la anestesia deberá basarse en el mantenimiento de un adecuado volumen minuto evitando la hipotensión arterial. La utilización de vasodilatadores inhalatorios o intravenosos como el óxido nítrico y las prostaciclina pueden ser de utilidad ante la presencia de falla ventricular derecha perioperatoria por exacerbación de la hipertensión pulmonar<sup>404</sup>.

Además de los cuidados anestésicos de todo paciente con afección cardiovascular, parecería conveniente la utilización de anestesia peridural o bloqueos locales, siempre que fuera posible<sup>405-409</sup>.

#### Fármacos inespecíficos

Tienen por objeto mejorar los síntomas y signos secundarios a la falla del VD y la hipoxemia (Ej.: digital, diuréticos y oxígeno).

#### Digital

Su prescripción está basada en la mejoría obtenida en los parámetros hemodinámicos del circuito pulmonar en el corto plazo. El efecto inotrópico positivo de esta droga parecería beneficiar a los pacientes con deterioro moderado o grave de la función sistólica del VD<sup>410</sup>.

#### Diuréticos de asa y antialdosterónicos

Los diuréticos de asa están indicados en aquellos pacientes con HAP y signos y síntomas congestivos. Sin embargo, la mejoría observada con su utilización se asocia con una sobre activación neurohumoral que puede resultar perjudicial, ya que se ha comunicado un incremento en la morbimortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca relacionado con la dosis<sup>411</sup>. Además, la reducción de la

TABLA 11.– Medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión pulmonar

Fármaco	Vía de administración	Dosis	Vida media	Efectos adversos frecuentes	Controlar
Diltiazem, liberación prolongada	VO	120-720 mg/día	5-10 horas	Bradicardia, edemas, cefalea	Frecuencia cardíaca
Nifedipina, liberación prolongada	VO	30-260	7 horas	Edemas, hipotensión arterial, rubor	Presión arterial
Amlodipina	VO	2.5-20	24 horas	Edemas, hipotensión arterial, rubor	Presión arterial
Sildenafil	VO	37.5 a 150	4 horas	Hipotensión arterial, cefalea, dispepsia	Presión arterial
Tadalafil	VO	40 mg/día	15-35 horas	Hipotensión arterial, cefalea, dispepsia, rubor	Presión arterial
Bosentán	VO	125-250 mg/día	5 horas	Elevación de las aminotransferasas, hipotensión arterial cefalea, edemas, inhibición de la espermatogénesis	Hepatograma
Ambrisentán	VO	5-10 mg/día	9 horas	Elevación de las aminotransferasas, hipotensión arterial, edemas, cefalea	Hepatograma
Sitaxsentán	VO	100 mg/día	10 horas	Elevación de las aminotransferasas, hipotensión arterial, edemas, cefalea	Hepatograma
Iloprost	Inhalado	20 µg, 6 veces/día	20-30 minutos	Tos irritativa, erupción cutánea, cefalea	Presión arterial
Treprostinil	Inhalado	6-18 µg, 4 veces/día	4 horas	Hipotensión arterial, tos irritativa, erupción cutánea, cefalea, rubor, diarrea	Presión arterial
Treprostinil	SC continua	0.625-12.5 ng/kg/minuto	4 horas	Hipotensión arterial, erupción cutánea, cefalea, rubor, diarrea, dolor en el sitio de la inyección	Presión arterial sitio de punción
Treprostinil	EV continua	0.625-12.5 ng/kg/minuto	4 horas	Hipotensión arterial, erupción cutánea, cefalea, rubor, erupción cutánea	Presión arterial
Epoprostenol	EV continua	1-20 ng/kg/minuto	3-6 minutos	Diarrea, dolor torácico, palpitaciones, sofocos, mareos, cefalea, diarrea, dolor articular, hipotensión arterial	Presión arterial efecto rebote por suspensión brusca

VO: Vía oral; EV: Endovenosa; SC: Subcutánea

precarga ventricular que provocan puede acompañarse de bajo gasto cardíaco con la consiguiente reducción de la perfusión y deterioro de la función renal.

La congestión provocada por la HAP se acompaña de una importante activación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAA). El consumo de antialdosterónicos en dosis bajas, no sólo reduce esta activación, sino que tendría un efecto beneficioso sobre el remodelado ventricular y vascular provocado por la estimulación de los receptores de aldosterona<sup>412</sup>.

No obstante, frecuentemente, los pacientes con HAP deben tolerar manifestaciones de congestión leve para permitir una adecuada precarga ventricular y evitar el bajo gasto cardíaco.

### Oxígeno

Si bien no existen estudios que indiquen que una terapia de O<sub>2</sub> a largo plazo resulte beneficiosa para los portadores de HAP, la presencia de hipoxemia (PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg) es, en opinión de los autores, una indicación aceptada de oxigenoterapia crónica, por extrapolación de las recomendaciones para los pacientes con EPOC<sup>413</sup>.

### Fármacos específicos

Tienen por objeto actuar sobre algunos de los mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad. (Ej.: anticoagulantes orales, bloqueantes de los canales de Ca<sup>++</sup>, prostanoides, antagonistas de la endotelina; donadores de ON, moduladores de la actividad del ON) (Tabla 11).

### Anticoagulantes orales

La anticoagulación oral se ha constituido en un tratamiento de elección por la mayor supervivencia demostrada en algunos estudios retrospectivos<sup>372, 374, 414</sup>.

Los niveles recomendables de anticoagulación debe regularse para mantener un INR (de su nombre en inglés: **International Normalized Ratio**) **entre 2 y 3, aunque algunos aceptan valores inferiores (1.5 a 2.5)**<sup>3</sup>.

### Bloqueantes de los canales de calcio

Los beneficios del tratamiento crónico con altas dosis de bloqueantes cálcicos fue establecido en los inicios de la década del 90<sup>373</sup>.

Sin embargo las ventajas hemodinámicas sostenidas y de supervivencia sólo se obtienen en un porcentaje acotado de pacientes (< 10%) que tienen una PVRP positiva<sup>415</sup>. La dosis debe ser titulada en forma progresiva controlando la tensión arterial y la frecuencia cardíaca,

hasta alcanzar dosis máximas, en ausencia de efectos colaterales, de 240 mg/día de nifedipina o 720 mg/día de diltiazem.

Un registro de HAP de la Universidad de Chicago demostró que hasta un 30% de los enfermos son tratados con bloqueantes de canales de Ca<sup>++</sup> aunque apenas el 4.6% de ellos tenía una PVRP<sup>416</sup>. Por otro lado, debe tenerse en consideración el efecto inotrópico negativo de estos fármacos que puede agravar o precipitar el fallo ventricular derecho<sup>415</sup>.

En consecuencia, los autores consideran que está contraindicado el uso de bloqueantes de los canales de Ca<sup>++</sup> en pacientes con HAP que no hayan sido sometidos a una PVRP previa.

### Prostanoides

Este grupo de fármacos está representado por:

#### a. Prostaciclina

La PGI<sub>2</sub>, liberada por el endotelio y las plaquetas, es un potente relajante de corta duración del músculo liso vascular; que además posee efectos antiagregante plaquetario y antimitogénicos<sup>417</sup>.

Varios análogos sintéticos de la PGI<sub>2</sub> están actualmente disponibles para su uso clínico, compartiendo propiedades farmacodinámicas similares pero con diferentes vías de administración (Tabla 11).

El tratamiento continuo con una prostaciclina endovenosa (epoprostenol) ha demostrado mejorar los síntomas y el pronóstico de los pacientes con diferentes tipos de HAP en clase funcional III y IV de la NYHA<sup>394</sup>. Sin embargo, la administración endovenosa del epoprostenol requiere del implante de un catéter en forma permanente y la utilización de una bomba de infusión continua ambulatoria, que se asocian con varios efectos colaterales y complicaciones potencialmente serias<sup>418</sup>.

Por estos motivos, se han comenzado a utilizar análogos más estables que permiten su administración por vía inhalatoria (iloprost)<sup>397</sup>, por vía subcutánea (treprostinil)<sup>395</sup>, o por vía oral (beraprost)<sup>396</sup> cuya eficacia ha sido demostrada en estudios multicéntricos internacionales<sup>395, 397</sup>.

#### b. Epoprostenol

Dos investigaciones de distribución aleatoria, controladas, de diseño abierto, demostraron que la administración endovenosa de este fármaco produce una disminución en la mortalidad de los pacientes con HAP<sup>394</sup> y una mejoría en la capacidad de ejercicio y parámetros hemodinámicos de los portadores de esclerodermia asociada con HAP<sup>419</sup>.

Recientemente se intentó identificar los factores relacionados con la supervivencia a largo plazo de los pacientes con HAP tratados con infusión endovenosa continua de epoprostenol.

Un análisis multivariado demostró que la historia de fallo cardíaco derecho, la permanencia en una clase funcional III o IV a los 3 meses de tratamiento y la falta de un descenso > 30% de la RVP con respecto al valor basal son variables de mal pronóstico<sup>233</sup>.

Otros estudios han analizado la eficacia del epoprostenol en pacientes con HAP asociada a enfermedades del colágeno<sup>419</sup>, infección por VIH<sup>420</sup>, enfermedad cardíaca congénita,<sup>421</sup> e hipertensión portopulmonar<sup>422, 423</sup> sin tener en cuenta la supervivencia.

Los efectos colaterales más frecuentes del epoprostenol son generalmente leves y dependientes de la dosis: eritrosis (facial, cervical y torácica), cefalea, dolor mandibular y/o en miembros inferiores, náuseas y diarrea. Los más graves están relacionados con el sistema de administración endovenosa. Por un lado se han reportado casos de sepsis y, como consecuencia de la corta vida media del fármaco, cualquier falla que interrumpa la infusión puede conducir a un rápido deterioro clínico o a la muerte por efecto rebote<sup>418</sup>. Las dosis recomendadas figuran en la Tabla 11. El epoprostenol no está actualmente disponible en Argentina.

#### c. Iloprost

Es el análogo prostanoides inhalado mejor evaluado y con mayor experiencia clínica después del epoprostenol.<sup>231</sup> Las observaciones preliminares de los efectos favorables del iloprost inhalado en pacientes con HAP fueron comunicadas en 1996 y desde entonces han sido definidos los distintos aspectos del tratamiento<sup>424, 425</sup>. El más trascendente es el sistema de nebulización usado para inhalarlo, que debe ser capaz de administrar partículas de un tamaño apropiado (diámetro óptimo de masa media 3.0 - 5.0  $\mu$ ) con el objetivo de asegurar la llegada al alvéolo<sup>426</sup>. Además, la relativa corta duración de acción del iloprost, hace necesarias entre 6 y 12 inhalaciones por día para mantener el efecto clínico deseado<sup>231, 397</sup>. La dosis recomendada figura en la Tabla 11. El iloprost está actualmente disponible en Argentina.

Un estudio europeo (AIR Study) ha demostrado el beneficio terapéutico del iloprost a largo plazo<sup>397</sup>. La combinación con bosentán demostró en un estudio prospectivo mejorar la clase funcional y los parámetros hemodinámicos<sup>427</sup>.

El agregado de sildenafil a los pacientes tratados con iloprost inhalado, evaluado en un estudio abierto, demostró mejoría de su eficacia terapéutica<sup>428</sup>.

#### d. Treprostinil

La gravedad de las infecciones relacionadas con la permanencia de un catéter venoso central en los pacientes tratados con epoprostenol endovenoso continuo motivo el desarrollo del treprostinil, un análogo estable de la PGI<sub>2</sub> de aplicación subcutánea. Esta droga debe

administrarse en infusión subcutánea continua mediante un sistema de mini bomba que ha sido extensamente usado en la administración de insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus. El treprostinil tiene una vida media de 45 minutos administrado en forma endovenosa y 3-4 horas administrado en forma subcutánea. Sus efectos hemodinámicos agudos son similares a aquellos observados con la administración endovenosa de PGI<sub>2</sub>. Un estudio multicéntrico, de distribución aleatoria, controlado con placebo, demostró recientemente los beneficios terapéuticos del treprostinil en 470 pacientes con HP que tenían como diagnóstico más frecuente HAPI, seguido por HP asociada a enfermedad cardíaca congénita e HAP asociada con enfermedades del colágeno<sup>395, 429</sup>. La dosis recomendada figura en la Tabla 11. El treprostinil está actualmente disponible en Argentina.

#### e. Beraprost

El beraprost sódico es un análogo de la PGI<sub>2</sub> activo por vía oral que ha logrado, en estudios no controlados, mejorar la hemodinamia de los enfermos con HP. La droga es rápidamente absorbida en el tubo digestivo, el pico de concentración plasmática acontece en los 30 minutos siguientes y la vida media es de 30-40 minutos. Un estudio realizado en 24 pacientes con HAPI demostró un aumento de la supervivencia de los tratados con beraprost comparados con un grupo control histórico de 34 pacientes que recibieron tratamiento convencional<sup>430</sup>.

Basado en estos resultados, el beraprost ha sido aprobado en Japón y Corea para el tratamiento de HAPI. Un estudio europeo multicéntrico, controlado con placebo (ALPHABET) realizado en 130 pacientes con HAP clase funcional II (50%) y III (50%), demostró beneficios funcionales en los pacientes de la rama activa que fueron más notorios en los que tenían HAPI; los efectos colaterales atribuibles a la vasodilatación fueron frecuentes, leves y aparecieron durante el período de titulación inicial<sup>396</sup>. La dosis recomendada figura en la Tabla 11. El beraprost no está actualmente disponible en Argentina.

En conclusión, los resultados de estudios recientes, de distribución aleatoria, placebo controlados y con considerable número de pacientes, sugieren que los análogos estables de la PGI<sub>2</sub> administrados por vía inhalatoria, subcutánea u oral son efectivos y seguros en el tratamiento de la HP y representan una nueva alternativa terapéutica para el tratamiento de esta devastadora enfermedad. Sin embargo, aún no han sido realizados los estudios comparativos entre estas nuevas formas de tratamiento y el epoprostenol endovenoso por lo cual faltan aún datos concluyentes con respecto a los beneficios a largo plazo de estas nuevas drogas. En este marco de referencia, la selección y administración oportuna de prostaciclina en el momento se ha convertido en un nuevo desafío terapéutico<sup>86, 233, 396-401, 415, 422, 430-434</sup>.

## Antagonistas del receptor de endotelina 1

La ET-1 es un factor endógeno que genera vasoconstricción y proliferación del músculo liso vascular a través de la estimulación de los receptores tipo-A, mientras que la activación de los receptores tipo-B induce vasodilatación.

Las drogas antagonistas de los receptores de la endotelina 1 disponibles actualmente son de 2 tipos: dual (bosentán) y selectivas del receptor tipo A (ambrisentán y sitaxsentán) Tabla 11.

En un estudio preliminar de diseño abierto con bosentán se demostró mejoría en la tolerancia al ejercicio y los parámetros hemodinámicos de 32 pacientes con HP<sup>435</sup>.

Posteriormente, un estudio multicéntrico de distribución aleatoria, controlado con placebo, que incorporó 213 pacientes con HP, 94% de ellos en clase funcional III, demostró una mejoría en la tolerancia al ejercicio de aquellos tratados con bosentán en diferentes dosis<sup>398</sup>.

El sitaxsentán ha demostrado beneficios hemodinámicos y en la capacidad de ejercicio de 20 pacientes con HAP, clase funcional II, III y IV, luego de 12 semanas de tratamiento<sup>436</sup>.

El bosentán fue bien tolerado en la mínima dosis utilizada, sin embargo, dado que puede producir una significativa elevación de las enzimas hepáticas que puede obligar a la suspensión o discontinuación del tratamiento, se recomienda el control mensual de esas enzimas a lo largo del mismo<sup>437-439</sup>. Una complicación similar se observó en los estudios realizados con sitaxsentán; recientemente (diciembre de 2010) el laboratorio fabricante de sitaxsentán ha decidido interrumpir transitoriamente la comercialización y los ensayos clínicos en curso por la aparición de casos fatales de insuficiencia hepática relacionados con el uso de este medicamento

El ambrisentán por su parte, ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio en HAP, fue bien tolerado y se asoció con menor riesgo de anomalías hepáticas<sup>440</sup>. En la Argentina se encuentran disponibles el bosentán y el ambrisentán.

## Inhibidores de fosfodiesterasa

El ON ejerce su efecto vasodilatador mediante el GMPc. La PDE-5, la principal fosfodiesterasa de la vasculatura pulmonar, degrada al GMPc. El sildenafil modulador de la bioactividad del ON que inhibe en forma selectiva la PDE5 reduciendo la degradación del GMPc<sup>441</sup>.

Administrado por vía oral produce una disminución de la PAPm, que alcanza su máximo entre los 45 y 60 minutos y se han observado beneficios adicionales cuando se lo combina con iloprost inhalado<sup>428</sup>.

Su eficacia, demostrada en estudios controlados con placebo ha motivado la inclusión de esta droga en el arsenal terapéutico para el manejo crónico de esta enfermedad<sup>437, 442-445</sup>.

Recientemente ha sido aprobada una nueva droga del grupo, el tadalafil, que administrada una vez al día ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y el tiempo hasta el deterioro clínico<sup>446</sup> (Tabla 11).

## Donadores de óxido nítrico

Este conjunto de medicamentos contiene a:

### a. L-arginina

Es el sustrato básico para la producción de ON; por este motivo tiene una indicación en el tratamiento de la HAPI. Un estudio que incluyó un escaso número de pacientes, placebo-control, encontró que la administración de L-arginina, durante una semana, aumentaba las concentraciones de L-arginina y el VO<sub>2</sub> max durante el ejercicio<sup>447</sup>. Estos resultados necesitan ser validados en otras investigaciones. Asimismo, merece mencionarse que la arginina promueve la angiogénesis lo que podría postularse como un nuevo mecanismo para mejorar la HP<sup>448</sup>.

### b. Estatinas

Las estatinas son potencialmente importantes para el tratamiento de la HAPI. Estas drogas previenen la degradación de la ON sintetasa, estabilizando el mRNA del mismo; poseen efecto antimiotogénico del músculo liso vascular y atenúan la HP hipóxica en ratas<sup>449-451</sup>. Estos efectos las hacen potencialmente adecuadas para el tratamiento de la HAPI aunque actualmente no se han publicado pruebas de su utilidad.

## *Tratamientos combinados con fármacos específicos*

Como mencionamos anteriormente, el tratamiento farmacológico que combina las diferentes nuevas drogas específicas para el tratamiento de la hipertensión pulmonar es la modalidad terapéutica preferida en la actualidad<sup>452</sup>.

Si bien no hay evaluaciones de sus efectos a largo plazo, la asociación de PDE-5 y/o antagonistas de los receptores de la endotelina y/o prostanoides constituye una de las prácticas más habituales, dependiendo de la tolerancia, la clase funcional y los efectos colaterales.

Las pruebas de los beneficios del tratamiento combinado se obtuvieron en diversos estudios de distribución aleatoria, doble ciego y controlados con placebo como:

- BREATH-2: demostró una tendencia a un mejor efecto hemodinámico en el tratamiento inicial de la combinación epoprostenol- bosentán en comparación con epoprostenol solo<sup>453</sup>.

- STEP-1: evaluó la seguridad y eficacia de la administración de iloprost y bosentán comparado con bosentán, mostrando un efecto marginal en el grupo de terapia combinada<sup>427</sup>.

●COMBI: no logró demostrar efectos positivos en el agregado de iloprost inhalado a pacientes tratados con bosentan<sup>454</sup>.

●TRIUMPH: logró demostrar mejoría en la prueba de caminata de 6 minutos en los pacientes que recibieron treprostinil inhalado en pacientes tratados con bosentan o sildenafil<sup>455</sup>.

●PACES: también demostró mejoría en la prueba de caminata de los 6 minutos y en el tiempo al empeoramiento clínico cuando se agregaba sildenafil a pacientes tratados con epoprostenol<sup>456</sup>.

●EARLY: mostró un efecto favorable del agregado de bosentan a pacientes tratados con sildenafil en las etapas más tempranas de la enfermedad<sup>457</sup>.

●FIRST: mostró efectos favorables del agregado de tadalafil a pacientes tratados con bosentan<sup>446</sup>.

●Por otro lado, existen muchos interrogantes abiertos respecto a cuando debe comenzarse la terapia combinada, el agente que debe agregarse a la primera droga, la elección de la combinación y cuándo debe cambiarse la droga utilizada<sup>452</sup>.

En un estudio publicado recientemente, que evaluó 136 pacientes consecutivos tratados en un centro de referencia, 95 recibieron monoterapia y 41 terapia combinada. El objetivo del tratamiento fue la normalización del índice cardíaco. Las drogas utilizadas en estos últimos fueron:

Prostaglandina I<sub>2</sub> oral + bosentan; Prostaglandina I<sub>2</sub> endovenosa + bosentan; Prostaglandina I<sub>2</sub> oral + sildenafil; Prostaglandina I<sub>2</sub> endovenosa + sildenafil; Prostaglandina I<sub>2</sub> oral + bosentan + sildenafil; Prostaglandina I<sub>2</sub>

endovenosa + bosentan + sildenafil. En esta cohorte se observó una tendencia a mayor sobrevida en la terapia combinada sobre la monoterapia pero esta diferencia no fue significativa<sup>458</sup>.

La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que la terapia combinada basada en diferentes metas (Tabla 12), debe ser efectuada en un centro con experiencia e iniciarse cuando el paciente no responde a la monoterapia. Estos pacientes deberían ser incluidos en un programa de estrecho seguimiento y control, siempre que fuera posible.

Además, se plantean otros interrogantes relacionados con la seguridad y eficacia de estas combinaciones y las posibles interacciones con el aumento o disminución de la actividad de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450 que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de algunas de las mismas<sup>452</sup>.

### Tratamiento médico quirúrgico

El trasplante, realizado por primera vez en 1982<sup>391</sup>, representa una alternativa terapéutica adecuada para los enfermos con HAP refractaria a los tratamientos farmacológicos disponibles<sup>383</sup>. Este tratamiento enfrenta en la actualidad dos grandes desafíos: 1) la escasez de donantes y la distribución de los órganos a trasplantar y 2) encontrar alternativas que puedan retrasarlo o reemplazarlo.

Esta alternativa terapéutica implica el trasplante pulmonar uni o bilateral o el trasplante cardiopulmonar en bloque. No obstante, la elección dependerá de las caracte-

TABLA 12.– Metas en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Subjetivas	Clase funcional II de la OMS
Clase funcional	Mejoría
Estado clínico	Estabilidad, satisfactorio o mejoría
	Clase funcional III y IV de la OMS
Clase funcional	Rápida mejoría
Estado clínico	Mejoría
Objetivas	Todas las clases funcionales
Índice disnea/fatiga	Mejoría
Escala de actividad específica	Mejoría
PM6M	Incremento de la distancia recorrida
Pruebas de calidad de vida	Mejoría
Índices ecocardiográficos (TAPSE)	Mejoría
Exámenes de laboratorio: BNP	Reducción de los valores
Hemodinamia	Incremento del IC
	Reducción de las presiones pulmonares
	Reducción de la RVP

OMS: Organización Mundial de la Salud; PM6M: Prueba de marcha de 6 minutos; TAPSE: Desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo; BNP: Péptido natriurético cerebral; IC: Índice cardíaco; RVP: Resistencia vascular pulmonar

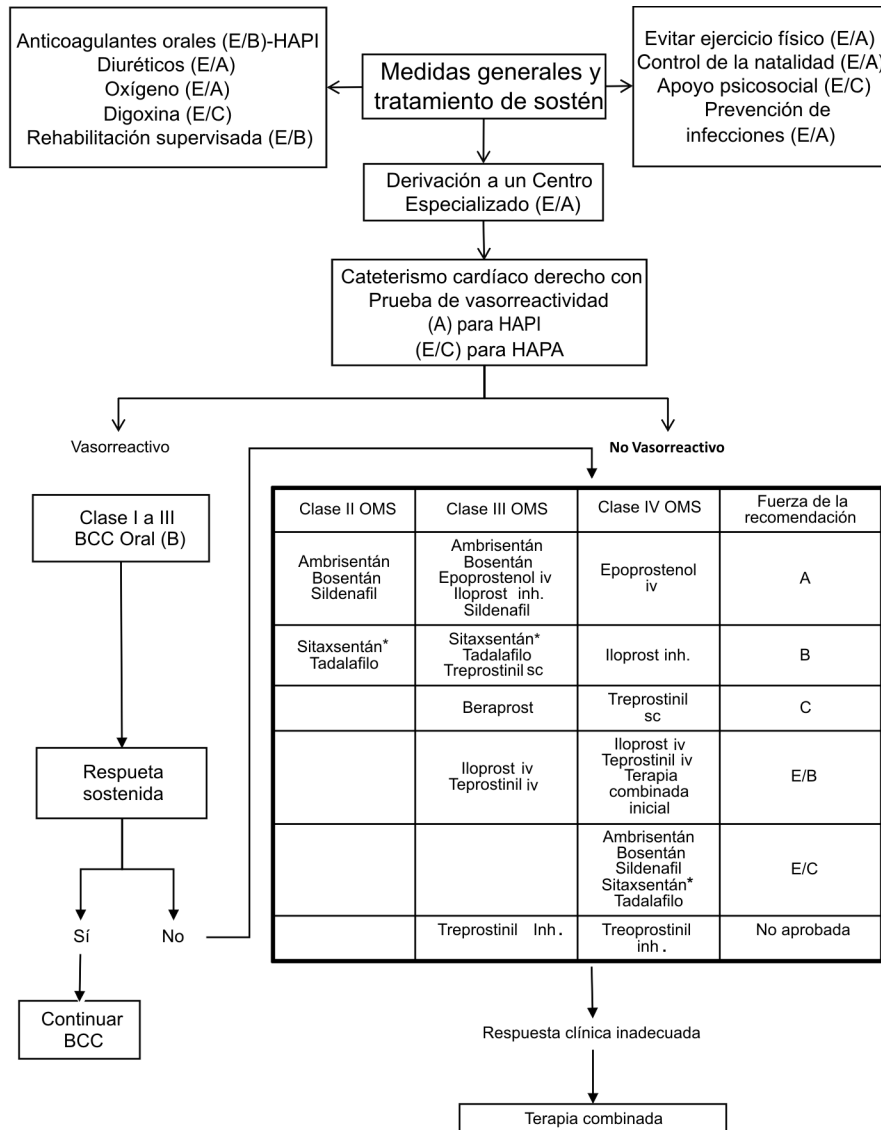


Fig. 3.- Algoritmo terapéutico en la hipertensión pulmonar.

HAPI: Hipertensión arterial pulmonar idiopática; BBC: Bloqueantes de los canales cálcicos; OMS: Organización Mundial de la Salud; iv: Intravenoso; sc: Subcutáneo; inh.: Inhalatorio

Fuerza de la recomendación: véase el significado de las abreviaturas en la tabla 2

\* El laboratorio fabricante de sitaxsentán ha decidido interrumpir transitoriamente la comercialización y los ensayos clínicos en curso por la aparición de casos fatales de insuficiencia hepática relacionados con el uso de este medicamento

terísticas particulares de cada paciente, la experiencia del instituto asistencial y de la disponibilidad de órganos en cada situación<sup>459</sup>.

*Trasplante pulmonar uni o bilateral*

Si bien no existe acuerdo sobre el procedimiento a recomendar la mayoría de las instituciones que realizan trasplante incluyen la opción de trasplante uni o biful-

monar. Quienes están a favor del trasplante unipulmonar sostienen que es un procedimiento más sencillo, requiere menos tiempo de circulación extracorpórea y menor tiempo de isquemia. Los detractores señalan que el riesgo de trastornos de reperfusión y las alteraciones de la ventilación/perfusión son mayores en el trasplante unipulmonar que en el bifulmonar<sup>291</sup>. En referencia a la supervivencia existe una tendencia no significativa que favorece al trasplante bilateral<sup>460, 461</sup>.



### *Trasplante cardiopulmonar en bloque*

Este procedimiento continúa siendo el preferido en muchos centros con amplia experiencia en el tema. Si bien no existen datos de estudios aleatorios, hay comunicaciones que indicarían mejores resultados en supervivencia que con el trasplante pulmonar.

Los resultados de los parámetros hemodinámicos post-trasplante parecerían también ser mejores<sup>462</sup>.

### *Tratamientos quirúrgicos específicos de la enfermedad de base*

A manera de ejemplo la tromboendarterectomía es el procedimiento de elección para algunos pacientes con HP secundaria a tromboembolia pulmonar crónica<sup>463</sup>. Otras enfermedades que tuvieren solución quirúrgica, deben ser patrimonio de estos tratamientos.

### *Septostomía auricular*

El foramen oval permeable parece mejorar la supervivencia de los pacientes con HAPI; este dato de observación es la base racional para indicar la septostomía atrial a los pacientes con HAP como una alternativa terapéutica definitiva o un puente hasta el trasplante<sup>346, 462, 464</sup>.

La septostomía atrial mejoró los síntomas, el volumen minuto cardíaco y el transporte de oxígeno así como el pronóstico en un grupo seleccionado de pacientes con HP grave<sup>465</sup>, posiblemente relacionado a una disminución de la hiperactividad simpática<sup>466</sup>.

Este procedimiento se realiza mediante un cateterismo cardíaco derecho, por vía femoral y anestesia local, de una manera controlada, con balones de tamaño creciente, dilatando un orificio fabricado inicialmente con una aguja en el septum interauricular. En cada paso de la dilatación se deben controlar los parámetros hemodinámicos y la gasometría.

Es un procedimiento de elevado riesgo. El enfermo puede desarrollar hipoxemia refractaria y agravamiento de la función de VD responsables de una mortalidad que oscila entre el 5% y 50%<sup>467</sup>. La septostomía no debe realizarse como un tratamiento de rescate; debe ser electivo, realizado por operadores experimentados, en pacientes seleccionados rigurosamente y siempre que hubiera fallado la terapéutica médica<sup>468, 469</sup>.

## **Conclusiones**

En las últimas dos décadas se han producido enormes avances en el conocimiento de los procesos fisiopatológicos de la HAP que han permitido incorporar un mayor número de alternativas terapéuticas y fomentar un incremento en la investigación. Sin embargo creemos

que existe un alto porcentaje de subdiagnóstico de la enfermedad que conspira negativamente en la evolución y pronóstico de estos enfermos.

La complejidad del manejo de esta enfermedad hace que sea fuertemente recomendable que los pacientes sean derivados a centros de referencia para ser asistidos por un equipo médico multidisciplinario.

Como consecuencia de estos avances se ha propuesto un algoritmo terapéutico, teniendo en cuenta la respuesta a la prueba de vasorreactividad aguda y las diferentes clases funcionales (Fig. 3)<sup>470</sup>.

## **Agradecimientos**

Los autores agradecen la colaboración brindada por el Dr. Héctor Miranda y la Srta. Marta Pérez Sainz en la redacción del presente trabajo.

## **Conflictos de Interés**

Los autores del presente trabajo declaran que no hubo participación de ningún patrocinador en el diseño, colección de información, análisis e interpretación de la información, preparación del manuscrito y en la decisión de enviarlo para su publicación.

El laboratorio Bayer Schering Pharma Argentina solventó los gastos correspondientes a tres días de reuniones de los autores, realizadas en hoteles de la ciudad de Buenos Aires y Gran Buenos Aires.

Juan A. Mazzei ha recibido apoyos para viajes y reuniones relacionadas con la hipertensión pulmonar de Biotoscana Argentina, Laboratorios Bagó S.A., Bayer Schering Pharma Argentina, Laboratorios Raffo S.A.; y pago de honorarios por conferencias de Biotoscana Argentina y Laboratorios Raffo S.A.

Jorge O. Cánave ha recibido apoyo para viajes o reuniones relacionadas con la hipertensión pulmonar de Actelion, Biotoscana Argentina, Laboratorios Bagó S.A., Bayer Schering Pharma Argentina; pago a la institución por ser el Dr. Cánave Investigador Principal del Ensayo Clínico SERAPHIN de Actelion; y pago de honorarios por conferencias de Biotoscana Argentina, Laboratorios Bagó S.A., Bayer Schering Pharma Argentina, GlaxoSmithKline y Laboratorios Raffo S.A.

Sergio V. Perrone ha recibido apoyo para viajes o reuniones relacionadas con la hipertensión pulmonar de Actelion, Biotoscana Argentina, Laboratorios Bagó S.A., Bayer Schering Pharma Argentina y Laboratorios Raffo S.A. y pago de honorarios por conferencias de Biotoscana Argentina, Bayer Schering Pharma Argentina y Laboratorios Raffo S.A.

Marcelo J. Melero ha recibido pago de honorarios por conferencias de Laboratorios Raffo S.A.

Juan J. Scali ha recibido pago de honorarios por conferencias de laboratorios Raffo SA, Biotoscana Argentina,

Bayer Scherring Pharma Argentina, apoyo para viajes o reuniones relacionados a la hipertensión pulmonar de Biotoscana Argentina, Bayer Scherring Pharma Argentina.

Guillermo Bortman ha recibido honorarios de Actelion y Pfizer, por tareas de investigación en fase IIb y III relacionados con inhibidores de endotelina (Estudios Stride, Aries, Seraphin); apoyo para viajes o reuniones relacionadas con la hipertensión pulmonar de Actelion, Biotoscana Argentina, Laboratorios Bagó S.A., Bayer Schering Pharma Argentina, y Laboratorios Raffo S.A. y pago de honorarios por conferencias de Actelion, Biotoscana Argentina, Laboratorios Bagó S.A., y Laboratorios Raffo S.A.

## Bibliografía

1. McCrory DC, Lewis SZ. Methodology and grading for pulmonary hypertension evidence review and guideline development. *Chest* 2004; 126: 11S-3S.
2. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
3. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-78.
4. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-66.
5. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888-94.
6. Archer SL, Michelakis ED. An evidence-based approach to the management of pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 385-92.
7. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.
8. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43-54.
9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30.
10. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, et al. Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey. *Chest* 2001; 119: 1801-6.
11. Hyduk A, Croft JB, Ayala C, Zheng K, Zheng ZJ, Mensah GA. Pulmonary hypertension surveillance--United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ* 2005; 54: 1-28.
12. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-9.
13. Elliott G, Alexander G, Leppert M, Yeates S, Kerber R. Coancestry in apparently sporadic primary pulmonary hypertension. *Chest* 1995; 108: 973-7.
14. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737-44.
15. Morse JH. Genetic studies of pulmonary arterial hypertension. *Lupus* 2003; 12: 209-12.
16. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997; 15: 277-80.
17. Deng Z, Haghghi F, Helleby L, et al. Fine mapping of PPH1, a gene for familial primary pulmonary hypertension, to a 3-cM region on chromosome 2q33. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1055-9.
18. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
19. Melero MJ. Estado actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4: 23-6.
20. INDEC. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010, En: [http://www.censo2010.indec.gov.ar/preliminares/cuadro\\_totalpais.asp](http://www.censo2010.indec.gov.ar/preliminares/cuadro_totalpais.asp); consultado el 18/03/2011.
21. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Phillips JA 3rd, Newman JH. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 93-7.
22. Shapiro BP, McGoon MD, Redfield MM. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients. *Chest* 2007; 131: 94-100.
23. Magliano M, Isenberg DA, Hillson J. Pulmonary hypertension in autoimmune rheumatic diseases: where are we now? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1997-2009.
24. Marasini B, Massarotti M, Cossutta R, Massironi L, Mantero A. L'ipertensione polmonare nelle malattie reumatiche autoimmuni. *Reumatismo* 2005; 57: 114-8.
25. Roncoroni AJ. Hipertensión arterial pulmonar en el lupus eritematoso sistémico. *Medicina (Buenos Aires)* 1983; 43: 594-5.
26. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 1-22.
27. Lee P, Langevitz P, Alderdice CA, et al. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). *Q J Med* 1992; 82: 139-48.
28. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 543-51.
29. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44: 1502-10.
30. Feltracco P, Serra E, Brezzi ML, et al. Hemodynamic profile of portopulmonary hypertension. *Transplant Proc* 2009; 41: 1235-9.
31. Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991; 100: 1268-71.
32. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 108-13.
33. Opravil M, Pechere M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 990-5.
34. Morse JH, Barst RJ, Itescu S, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection: an outcome determined by particular HLA class II alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1299-301.
35. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1178-85.
36. Speich R, Jenni R, Opravil M, Jaccard R. Regression

- of HIV-associated pulmonary arterial hypertension and long-term survival during antiretroviral therapy. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 663-5.
37. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007; 120: 198-204.
  38. Lane KB, Machado RD, Pauciuolo MW, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet* 2000; 26: 81-4.
  39. Centrella M, Horowitz MC, Wozney JM, McCarthy TL. Transforming growth factor-beta gene family members and bone. *Endocr Rev* 1994; 15: 27-39.
  40. Wilkins MR, Gibbs JS, Shovlin CL. A gene for primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2000; 356: 1207-8.
  41. Newman JH, Trembath RC, Morse JA, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 33S-9S.
  42. Kimura N, Matsuo R, Shibuya H, Nakashima K, Taga T. BMP2-induced apoptosis is mediated by activation of the TAK1-p38 kinase pathway that is negatively regulated by Smad6. *J Biol Chem* 2000; 275: 17647-52.
  43. West J, Fagan K, Steudel W, et al. Pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative BMPRII gene in smooth muscle. *Circ Res* 2004; 94: 1109-14.
  44. Du L, Sullivan CC, Chu D, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 500-9.
  45. Sztrymf B, Yaici A, Girerd B, Humbert M. Genes and pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 2007; 74: 123-32.
  46. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325-34.
  47. Chaouat A, Coulet F, Favre C, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004; 59: 446-8.
  48. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1433-9.
  49. Sztrymf B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Idiopathic pulmonary hypertension: what did we learn from genes? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: S91-100.
  50. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 25S-32S.
  51. Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and Pathology of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S3-9.
  52. Dorfmueller P, Humbert M, Capron F, Muller KM. Pathology and aspects of pathogenesis in pulmonary arterial hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 9-19.
  53. Dorfmueller P, Humbert M, Capron F. Vaskulopathien bei pulmonal-arterieller Hypertonie Update zur pathomorphologischen Beurteilung. *Pathologe* 2006; 27: 140-6.
  54. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 13S-24S.
  55. Hartness ME, Brazier SP, Peers C, Bateson AN, Ashford ML, Kemp PJ. Post-transcriptional control of human maxiK potassium channel activity and acute oxygen sensitivity by chronic hypoxia. *J Biol Chem* 2003; 278: 51422-32.
  56. Michelakis ED, Weir EK. The pathobiology of pulmonary hypertension. Smooth muscle cells and ion channels. *Clin Chest Med* 2001; 22: 419-32.
  57. Michelakis ED, Thebaud B, Weir EK, Archer SL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: redox regulation of O<sub>2</sub>-sensitive K<sup>+</sup> channels by a mitochondrial O<sub>2</sub>-sensor in resistance artery smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37: 1119-36.
  58. Barman SA, Zhu S, Han G, White RE. cAMP activates BKCa channels in pulmonary arterial smooth muscle via cGMP-dependent protein kinase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: L1004-11.
  59. Perchenet L, Hilfiger L, Mizrahi J, Clement-Chomienne O. Effects of anorexigen agents on cloned voltage-gated K(+) channel hKv1.5. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 1108-19.
  60. Weir EK, Reeve HL, Huang JM, et al. Anorexic agents aminorex, fenfluramine, and dexfenfluramine inhibit potassium current in rat pulmonary vascular smooth muscle and cause pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1996; 94: 2216-20.
  61. Cogolludo A, Frazziano G, Cobeno L, et al. Role of reactive oxygen species in Kv channel inhibition and vasoconstriction induced by TP receptor activation in rat pulmonary arteries. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1091: 41-51.
  62. Michelakis E. Anorectic drugs and vascular disease: the role of voltage-gated K<sup>+</sup> channels. *Vascul Pharmacol* 2002; 38: 51-9.
  63. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002; 105: 2398-403.
  64. Dupuis J. Endothelin-receptor antagonists in pulmonary hypertension. *Lancet* 2001; 358: 1113-4.
  65. Said SI. Mediators and modulators of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291: L547-58.
  66. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001; 108: 1141-50.
  67. Crona D, Harral J, Adnot S, Eddahibi S, West J. Gene expression in lungs of mice lacking the 5-hydroxytryptamine transporter gene. *BMC Pulmonary Medicine* 2009; 9: 19.
  68. MacLean MR, Herve P, Eddahibi S, Adnot S. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 161-8.
  69. MacLean MR, Dempsey Y. Serotonin and pulmonary hypertension--from bench to bedside? *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 281-6.
  70. Keegan A, Morecroft I, Smillie D, Hicks MN, MacLean MR. Contribution of the 5-HT(1B) receptor to hypoxia-induced pulmonary hypertension: converging evidence using 5-HT(1B)-receptor knockout mice and the 5-HT(1B/1D)-receptor antagonist GR127935. *Circ Res* 2001; 89: 1231-9.
  71. Frishman WH, Huberfeld S, Okin S, Wang YH, Kumar A, Shareef B. Serotonin and serotonin antagonism in cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 541-72.
  72. Kaumann AJ, Levy FO. 5-hydroxytryptamine receptors in the human cardiovascular system. *Pharmacol Ther* 2006; 111:674-706.

73. Callebert J, Esteve JM, Herve P, et al. Evidence for a control of plasma serotonin levels by 5-hydroxytryptamine (2B) receptors in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317: 724-31.
74. Blanpain C, Le Poul E, Parma J, et al. Serotonin 5-HT(2B) receptor loss of function mutation in a patient with fenfluramine-associated primary pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 518-28.
75. Rhodes CJ, Davidson A, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR. Therapeutic targets in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther* 2009; 121: 69-88.
76. Roberts AB, Sporn MB. Regulation of endothelial cell growth, architecture, and matrix synthesis by TGF-beta. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1126-8.
77. Thomson JR, Machado RD, Pauciuolo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000; 37: 741-5.
78. Shintani M, Yagi H, Nakayama T, Saji T, Matsuoka R. A new nonsense mutation of SMAD8 associated with pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2009; 46: 331-7.
79. Miyazono K, Kusanagi K, Inoue H. Divergence and convergence of TGF-beta/BMP signaling. *J Cell Physiol* 2001; 187:265-76.
80. Massague J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev* 2005; 19: 2783-810.
81. Star GP, Giovinazzo M, Langleben D. Effects of bone morphogenic proteins and transforming growth factor-beta on In-vitro production of endothelin-1 by human pulmonary microvascular endothelial cells. *Vascul Pharmacol* 2009; 50: 45-50.
82. Wang L, Zhu Y, Sharma K. Transforming growth factor-beta1 stimulates protein kinase A in mesangial cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 8522-7.
83. El-Haroun H, Clarke DL, Deacon K, et al. IL-1beta, BK, and TGF-beta1 attenuate PGI2-mediated cAMP formation in human pulmonary artery smooth muscle cells by multiple mechanisms involving p38 MAP kinase and PKA. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294:L553-62.
84. Izikki M, Guignabert C, Fadel E, et al. Endothelial-derived FGF2 contributes to the progression of pulmonary hypertension in humans and rodents. *J Clin Invest* 2009; 119: 512-23.
85. Greenberg B, Rhoden K, Barnes PJ. Endothelium-dependent relaxation of human pulmonary arteries. *Am J Physiol* 1987; 252: H434-8.
86. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:70-5.
87. Shaul PW, Kinane B, Farrar MA, Buja LM, Magness RR. Prostacyclin production and mediation of adenylate cyclase activity in the pulmonary artery. Alterations after prolonged hypoxia in the rat. *J Clin Invest* 1991; 88: 447-55.
88. Said SI. The vasoactive intestinal peptide gene is a key modulator of pulmonary vascular remodeling and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1144: 148-53.
89. Hamidi SA, Prabhakar S, Said SI. Enhancement of pulmonary vascular remodelling and inflammatory genes with VIP gene deletion. *Eur Respir J* 2008; 31: 135-9.
90. Dickson L, Finlayson K. VPAC and PAC receptors: From ligands to function. *Pharmacol Ther* 2009; 121: 294-316.
91. Groneberg DA, Rabe KF, Wagner U, Fischer A. Vasoaktives Intestinales Polypeptid (VIP) im Atemtrakt: Physiologie und Pathophysiologie. *Pneumologie* 2004; 58: 330-8.
92. Haberl I, Frei K, Ramsebner R, et al. Vasoactive intestinal peptide gene alterations in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 18-22.
93. Adnot S, Raffestin B, Eddahibi S. NO in the lung. *Respir Physiol* 1995; 101: 109-20.
94. Takemoto M, Sun J, Hiroki J, Shimokawa H, Liao JK. Rho-kinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002; 106: 57-62.
95. Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res* 2005; 97: 1232-5.
96. Xu W, Kaneko FT, Zheng S, et al. Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary arterial hypertension. *Faseb J* 2004; 18: 1746-8.
97. Ivy DD, McMurtry IF, Colvin K, et al. Development of occlusive neointimal lesions in distal pulmonary arteries of endothelin B receptor-deficient rats: a new model of severe pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 2988-96.
98. Botney MD, Liptay MJ, Kaiser LR, Cooper JD, Parks WC, Mecham RP. Active collagen synthesis by pulmonary arteries in human primary pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1993; 143: 121-9.
99. Jones PL, Cowan KN, Rabinovitch M. Tenascin-C, proliferation and subendothelial fibronectin in progressive pulmonary vascular disease. *Am J Pathol* 1997; 150: 1349-60.
100. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res* 2006; 99: 675-91.
101. Frisdal E, Gest V, Vieillard-Baron A, et al. Gelatinase expression in pulmonary arteries during experimental pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 18: 838-45.
102. Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, et al. Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation* 1989; 80: 1207-21.
103. Rabinovitch M. Pathobiology of pulmonary hypertension. Extracellular matrix. *Clin Chest Med* 2001; 22:433-49.
104. Tuder RM, Cool CD, Yeager M, Taraseviciene-Stewart L, Bull TM, Voelkel NF. The pathobiology of pulmonary hypertension. Endothelium. *Clin Chest Med* 2001; 22: 405-18.
105. Tuder RM, Chacon M, Alger L, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 2001; 195: 367-74.
106. Voelkel NF, Tuder RM. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1995; 8: 2129-38.
107. Tuder RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994; 144: 275-85.
108. Schwenke DO, Pearson JT, Shimochi A, et al. Changes in pulmonary blood flow distribution in monocrotaline compared with hypoxia-induced models of pulmonary hypertension: assessed using synchrotron radiation. *J Hypertens* 2009; 27: 1410-9.
109. O'Neill D, Ferrari R, Ceconi C, et al. Pulmonary peptides, norepinephrine and endocrine cells in monocrotaline pulmonary hypertension. *Cardioscience* 1991; 2: 27-33.
110. Hosoda Y. Pathology of pulmonary hypertension: a human and experimental study. *Pathol Int* 1994; 44: 241-67.
111. Gurtner HP. Aminorex and pulmonary hypertension. A review. *Cor Vasa* 1985; 27: 160-71.

112. Mestre de Juan MJ, Martinez Tello FJ, Gomez Pajuelo C, et al. Severe pulmonary arterial hypertension due to toxic oil syndrome: a new cause of plexogenic arteriopathy. *Cor Vasa* 1990; 32: 218-24.
113. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S10-9.
114. Tuder RM, Marecki JC, Richter A, Fijalkowska I, Flores S. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28: 23-42.
115. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tuder RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998; 101: 927-34.
116. Smith FB, Arias JH, Elmquist TH, Mazzara JT. Microvascular cytomegalovirus endothelialitis of the lung: a possible cause of secondary pulmonary hypertension in a patient with AIDS. *Chest* 1998; 114: 337-40.
117. Voelkel NF, Cool CD, Flores S. From viral infection to pulmonary arterial hypertension: a role for viral proteins? *AIDS* 2008; 22: S49-53.
118. Pellicelli AM, Palmieri F, Cicalini S, Petrosillo N. Pathogenesis of HIV-related pulmonary hypertension. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 946: 82-94.
119. Degano B, Sitbon O, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension and HIV infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 440-7.
120. Voelkel NF, Tuder R. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits pulmonary hypertension induced by inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 725: 104-9.
121. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003; 22: 358-63.
122. Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, et al. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1419-25.
123. Perros F, Dorfmueller P, Souza R, et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 937-43.
124. Das L, Brunner HI. Biomarkers for renal disease in childhood. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11: 218-25.
125. Wong M, Silverman ED, Fish EN. Evidence for RANTES, monocyte chemoattractant protein-1, and macrophage inflammatory protein-1 beta expression in Kawasaki disease. *J Rheumatol* 1997; 24: 1179-85.
126. Dhawan V, Mahajan N, Jain S. Role of C-C chemokines in Takayasu's arteritis disease. *Int J Cardiol* 2006; 112: 105-11.
127. Molet S, Furukawa K, Maghazechi A, Hamid Q, Giaid A. Chemokine- and cytokine-induced expression of endothelin 1 and endothelin-converting enzyme 1 in endothelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 333-8.
128. Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselini I, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 534-9.
129. Grunig E, Ehlken N, Nagel C. Antikoagulation bei pulmonal arterieller Hypertonie. *Hamostaseologie* 2008; 28: 225-30.
130. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 545-52.
131. Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J* 2006; 28: 999-1004.
132. Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L, Sobel BE, Jaffe AS, Rich S. Fibrinopeptide A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 82: 841-7.
133. Schulman LL, Grossman BA, Owen J. Platelet activation and fibrinopeptide formation in pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104: 1690-3.
134. Shitrit D, Bendayan D, Rudensky B, et al. Elevation of ELISA d-dimer levels in patients with primary pulmonary hypertension. *Respiration* 2002; 69: 327-9.
135. Shitrit D, Bendayan D, Bar-Gil-Shitrit A, et al. Significance of a plasma D-dimer test in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 122: 1674-8.
136. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Barst RJ. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005; 128: 2355-62.
137. Muller AM, Skrzynski C, Skipka G, Muller KM. Expression of von Willebrand factor by human pulmonary endothelial cells in vivo. *Respiration* 2002; 69: 526-33.
138. Christ G, Graf S, Huber-Beckmann R, et al. Impairment of the plasmin activation system in primary pulmonary hypertension: evidence for gender differences. *Thromb Haemost* 2001; 86: 557-62.
139. Altman R, Scazziotto A, Rouvier J, et al. Coagulation and fibrinolytic parameters in patients with pulmonary hypertension. *Clin Cardiol* 1996; 19: 549-54.
140. Diebold I, Kraicun D, Bonello S, Grolach A. The 'PAI-1 paradox' in vascular remodeling. *Thromb Haemost* 2008; 100: 984-91.
141. Kouri FM, Queisser MA, Konigshoff M, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 inhibits smooth muscle cell proliferation in pulmonary arterial hypertension. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 1872-82.
142. Perros F, Dorfmueller P, Humbert M. Current insights on the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 355-64.
143. Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451-8.
144. Gryglewski RJ. Prostacyclin among prostanoids. *Pharmacol Rep* 2008; 60: 3-11.
145. Kwapiszewska G, Wilhelm J, Wolff S, et al. Expression profiling of laser-microdissected intrapulmonary arteries in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Respir Res* 2005; 6: 109.
146. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev* 2008; 22: 1276-312.
147. Selimovic N, Bergh CH, Andersson B, Sakiniene E, Carlsten H, Rundqvist B. Growth factors and interleukin-6 across the lung circulation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 662-8.
148. Papaioannou AI, Kostikas K, Kollia P, Gourgoulanis KI. Clinical implications for vascular endothelial growth factor in the lung: friend or foe? *Respir Res* 2006;7:128.
149. Louzier V, Raffestin B, Leroux A, et al. Role of VEGF-B in the lung during development of chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: L926-37.
150. Xia L, Fu GS, Yang JX, Zhang FR, Wang XX. Endothelial progenitor cells may inhibit apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells: new insights into cell therapy for pulmonary arterial hypertension. *Cytotherapy* 2009; 11: 492-502.
151. Ferrara N, Gerber HP. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Haematol* 2001; 106: 148-56.
152. Yamamoto A, Takahashi H, Kojima Y, et al. Downregulation of angiopoietin-1 and Tie2 in chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Respiration* 2008; 75: 328-38.
153. Zhao YD, Campbell AI, Robb M, Ng D, Stewart DJ. Pro-

- tective role of angiotensin-converting enzyme in experimental pulmonary hypertension. *Circ Res* 2003; 92: 984-91.
154. Riley DJ, Thakker-Varia S, Wilson FJ, Poiani GJ, Tozzi CA. Role of proteolysis and apoptosis in regression of pulmonary vascular remodeling. *Physiol Res* 2000; 49: 577-85.
  155. Haunstetter A, Izumo S. Apoptosis: basic mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Circ Res* 1998; 82: 1111-29.
  156. Gurbanov E, Shiliang X. The key role of apoptosis in the pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 499-507.
  157. Cowan KN, Jones PL, Rabinovitch M. Elastase and matrix metalloproteinase inhibitors induce regression, and tenascin-C antisense prevents progression, of vascular disease. *J Clin Invest* 2000; 105: 21-34.
  158. Cowan KN, Heilbut A, Humpl T, Lam C, Ito S, Rabinovitch M. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastase inhibitor. *Nat Med* 2000; 6: 698-702.
  159. Rabinovitch M. Elastase and cell matrix interactions in the pathobiology of vascular disease. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 657-66.
  160. Rabinovitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 213S-24S.
  161. Novotna J, Herget J. Possible role of matrix metalloproteinases in reconstruction of peripheral pulmonary arteries induced by hypoxia. *Physiol Res* 2002; 51: 323-34.
  162. Bortman G. Presentación clínica y clasificación actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4: 27-32.
  163. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1533-44.
  164. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54: 1107-18.
  165. McGoon MD. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 493-508.
  166. Mesquita SM, Castro CR, Ikari NM, Oliveira SA, Lopes AA. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. *Am J Med* 2004; 116: 369-74.
  167. Kaplinsky EJ, Fava C, Valdivieso L, Perrone SV. Severa dilatación de la arteria pulmonar y compresión extrínseca del tronco de la arteria coronaria izquierda en la hipertensión pulmonar primaria. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 956.
  168. Gomez A, Bialostozky D, Zajarias A, et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1137-42.
  169. Chatterjee K, De Marco T, Alpert JS. Pulmonary hypertension: hemodynamic diagnosis and management. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1925-33.
  170. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC, Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002; 122: 524-7.
  171. Harrigan RA, Jones K. ABC of clinical electrocardiography. Conditions affecting the right side of the heart. *BMJ* 2002; 324: 1201-4.
  172. Kanemoto N. Electrocardiogram in primary pulmonary hypertension. *Eur J Cardiol* 1981; 12: 181-93.
  173. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 513-8.
  174. Matthay RA, Berger HJ. Cardiovascular function in cor pulmonale. *Clin Chest Med* 1983; 4: 269-95.
  175. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 40S-7S.
  176. Akin I, Ince H, Kische S, et al. Diagnostik, therapie und prognose der idiopathischen pulmonal-arteriellen hypertonie. *Praxis (Bern 1994)* 2010; 99: 107-15.
  177. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 14S-34S.
  178. Berger M, 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: 359-65.
  179. Metz D, Laudinat JM, Beruben E, et al. Estimation des pressions arterielles pulmonaires systoliques par le Doppler continu en presence d'une fuite tricuspide chez l'adulte. A propos de 43 cas. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1987; 80: 1605-9.
  180. Sundar AS, Shrivastava S, Bahl VK, Bhatia ML. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with rheumatic heart disease using continuous wave Doppler ultrasound. *Int J Cardiol* 1987; 17: 187-96.
  181. Niederle P, Jezek V, Jezkova J. Dopplerovsky odhad systolickeho tlaku v prave komore (plicnici) a jeho vyznam pro odhalovani plicni hypertenze. *Cas Lek Cesk* 1990; 129: 1553-6.
  182. Friedberg MK, Feinstein JA, Rosenthal DN. A novel echocardiographic Doppler method for estimation of pulmonary arterial pressures. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 559-62.
  183. Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest* 2005; 127: 1836-43.
  184. Hinderliter AL, Willis PWT, Long W, et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH Study Group. Primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84: 481-4, A10.
  185. Gorcsan J, 3rd, Edwards TD, Ziady GM, Katz WE, Griffith BP. Transesophageal echocardiography to evaluate patients with severe pulmonary hypertension for lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 717-22.
  186. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest* 1997; 112: 722-8.
  187. Agrest A, Roncoroni A, Lerner A, Finkelstein M. Aortitis y arteritis pulmonar sifiliticas; sindrome de coartacion istmica invertida y de hipertension arterial pulmonar. *Medicina (Buenos Aires)* 1952; 12: 158-68.
  188. Rich S, Kieras K, Hart K, Groves BM, Stobo JD, Brundage BH. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1307-11.
  189. Orfanos SE, Langleben D. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a distinctive endotheliopathy? *Eur Respir J* 2010; 35: 223-4.
  190. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest* 2009; 136: 1211-9.
  191. Hachulla E, Launay D, Yaici A, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 940-4.
  192. Goldberg A. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Cardiol Rev* 2010; 18: 85-8.

193. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744-50.
194. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313-21.
195. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, et al. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 737-44.
196. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131: 402-9.
197. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485-94.
198. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 98: 525-9.
199. Auletta M, Oliviero U, Iasiuolo L, Scherillo G, Antonello S. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: an echocardiographic study. *Angiology* 2000; 51: 1013-20.
200. Vogt W. Stellenwert der Ultraschall- und Duplexverfahren in der Diagnostik von chronischer Hepatitis und Leberzirrhose. *Praxis (Bern 1994)* 2005; 94: 639-43.
201. Lebrec D, Sogni P, Vilgrain V. Evaluation of patients with portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 221-41.
202. Wachsberg RH, Yaghai V, Javors BR, Levine CD, Simmons MZ, Maldjian PD. Cardiophrenic varices in portal hypertension: evaluation with CT. *Radiology* 1995; 195: 553-6.
203. Fisher MR, Gore RM. Computed tomography in the evaluation of cirrhosis and portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 173-81.
204. Semeniuk GB, Re R, Freue RD. Trombosis de grandes vasos pulmonares como causa de hipertension pulmonar severa en el lupus eritematoso sistémico. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 319-21.
205. Zhu K, Meng X, Pang P, et al. Gastric varices in patients with portal hypertension: evaluation with multidetector row CT. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: e108-15.
206. Arai K, Matsui O, Kadoya M, et al. MR imaging in idiopathic portal hypertension. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 405-8.
207. Soyer P, Dufresne AC, Somveille E, Scherrer A. MR imaging of the liver: effect of portal hypertension on hepatic parenchymal enhancement using a gadolinium chelate. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 142-6.
208. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1028-35.
209. Meyer FJ, Ewert R, Hoepfer MM, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002; 57: 473-6.
210. Guven A, Koksall N, Sokmen G, Ozdemir R. Comparison of the echocardiographic and pulmonary function test findings in orderly treated and untreated essential hypertensive patients. *Blood Press* 2003; 12: 319-25.
211. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-7.
212. D'Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR. Differentiation of patients with primary and thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1984; 85: 457-61.
213. Lisbona R, Kreisman H, Novales-Diaz J, Derbekyan V. Perfusion lung scanning: differentiation of primary from thromboembolic pulmonary hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 27-30.
214. King MA, Ysrael M, Bergin CJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 955-60.
215. Hasegawa I, Boiselle PM, Hatabu H. Bronchial artery dilatation on MDCT scans of patients with acute pulmonary embolism: comparison with chronic or recurrent pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 67-72.
216. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992; 182: 393-8.
217. Mills SR, Jackson DC, Sullivan DC, et al. Angiographic evaluation of chronic pulmonary embolism. *Radiology* 1980; 136: 301-8.
218. Guillintina P, Peterson KL, Ben-Yehuda O. Cardiac catheterization techniques in pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004; 22: 401-15.
219. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angiography: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med* 1985; 103: 844-50.
220. Wagenvoort CA. Lung biopsy specimens in the evaluation of pulmonary vascular disease. *Chest* 1980; 77: 614-25.
221. Wahidi MM, Rocha AT, Hollingsworth JW, Govert JA, Feller-Kopman D, Ernst A. Contraindications and safety of transbronchial lung biopsy via flexible bronchoscopy. A survey of pulmonologists and review of the literature. *Respiration* 2005; 72: 285-95.
222. Diaz-Guzman E, Vadi S, Minai OA, Gildea TR, Mehta AC. Safety of diagnostic bronchoscopy in patients with pulmonary hypertension. *Respiration* 2009; 77: 292-7.
223. Minai OA, Pandya CM, Golish JA, et al. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 131: 109-17.
224. Atwood CW, Jr., McCrory D, Garcia JG, Abman SH, Ahearn GS. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 72S-7S.
225. Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 363-70.
226. Buxt LM. MR imaging of pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1996; 4: 307-25.
227. Murray TI, Buxt LM, Katz J, Reagan K, Barst RJ. Estimation of pulmonary artery pressure in patients with primary pulmonary hypertension by quantitative analysis of magnetic resonance images. *J Thorac Imaging* 1994; 9: 198-204.
228. Kreitner KF, Kunz RP, Ley S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2007; 17: 11-21.
229. Caroli C, Yaman B, Embón E, Cohen Arazi H, Perrone SV. Resonancia magnética nuclear en la evaluación de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4: 82-4.
230. de la Calzada CS, Sanchez Sanchez V, Martin MT, et al. [Clinical practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology for pulmonary thromboembolism and hypertension]. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 194-210.
231. Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric

- oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 176-82.
232. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.
233. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-8.
234. Zavala DC, Mazzei JA. Manual de pruebas de ejercicio y rehabilitación cardíaca y pulmonar. Buenos Aires - Argentina: Centro editor de la Fundación Favalaro; 1996.
235. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 118: 2183-9.
236. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319-24.
237. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984; 107: 526-31.
238. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034-41.
239. Ghio S, Klersy C, Magrini G, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2008; 140: 272-8.
240. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 121: 20-5.
241. Iveta S. Eisenmenger syndrome--a unique form of pulmonary arterial hypertension. *Bratisl Lek Listy* 2009; 110: 757-64.
242. Taura P, Garcia-Valdecasas JC, Beltran J, et al. Moderate primary pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplantation. *Anesth Analg* 1996; 83: 675-80.
243. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: diagnostic advances and caveats. *Liver Transpl* 2003; 9: 1336-7.
244. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *Clin Chest Med* 2005; 26: 587-97.
245. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension and the issue of survival. *Liver Transpl* 2005; 11: 1026-7.
246. Le Pavec J, Souza R, Herve P, et al. Portopulmonary Hypertension: Survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 637-643.
247. Ten Freyhaus H, Neumann T. Pulmonalarterielle Hypertonie bei HIV-patienten. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: S319-21.
248. Sitbon O. HIV-related pulmonary arterial hypertension: clinical presentation and management. *AIDS* 2008; 22:S 55-62.
249. Almodovar S, Cicalini S, Petrosillo N, Flores SC. Pulmonary hypertension associated with HIV infection: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010; 137: 6S-12S.
250. Rivier JL, Jaeger M, Desbaillets P, Reymond C. Primaire et anorexigène l'hypertension artérielle pulmonaire. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1971; 64: 607.
251. Berthou JD, Delahaye JP, Brune J, et al. Apparement, l'hypertension artérielle pulmonaire chez une femme qui avait pris dépresseurs appétit (Aminorex). *Rev Tuberc Pneumol (Paris)* 1972; 36: 944-51.
252. Chardonens JD. Nouvelle entité clinique et éphémère: l'hypertension artérielle pulmonaire suite à l'utilisation d'un anorexigène. (Etude de 21 cas). *Rev Med Suisse Romande* 1972; 92: 845-78.
253. Rivier JL, Jaeger M, Reymond C, Desbaillets P. Primaire hypertension artérielle pulmonaire et dépresseurs de l'appétit. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1972; 65: 787-96.
254. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an american experience. *Am Heart J* 2006; 152: 521-6.
255. Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenheim L. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117: 870-4.
256. Olschewski H. Dana Point: was ist neu in der diagnose der pulmonalen hypertonie ist?. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: S180-2.
257. Li JH, Safford RE, Aduen JF, et al. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest* 2007; 132: 793-797.
258. Armigliato M, Paolini R, Aggio S, et al. Hyperthyroidism as a cause of pulmonary arterial hypertension: a prospective study. *Angiology* 2006; 57: 600-6.
259. Castillo Palma MJ, Garcia Hernandez FJ, Montero Benavides P, Gonzalez Leon R, Ocana Medina C, Sanchez Roman J. La disfunción tiroidea en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Un estudio de cohorte de 58 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 695-700.
260. Satoh M, Aso K, Nakayama T, et al. Autoimmune thyroid disease in children and adolescents with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2010; 74: 371-4.
261. Amin M, Fawzy A, Hamid MA, Elhendy A. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure: role of parathyroid hormone and pulmonary artery calcifications. *Chest* 2003; 124: 2093-7.
262. Pizzo CJ. Type I glycogen storage disease with focal nodular hyperplasia of the liver and vasoconstrictive pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1980; 65: 341-3.
263. Humbert M, Labrune P, Sitbon O, et al. Pulmonary arterial hypertension and type-I glycogen-storage disease: the serotonin hypothesis. *Eur Respir J* 2002; 20: 59-65.
264. Abdalla SA, Gallione CJ, Barst RJ, et al. Primary pulmonary hypertension in families with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J* 2004; 23: 373-7.
265. Barnett CF, Hsue PY, Machado RF. Pulmonary hypertension: an increasingly recognized complication of hereditary hemolytic anemias and HIV infection. *JAMA* 2008; 299: 324-31.
266. Machado RF, Gladwin MT. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Br J Haematol* 2005; 129: 449-64.
267. Marvin KS, Spellberg RD. Pulmonary hypertension secondary to thrombocytosis in a patient with myeloid metaplasia. *Chest* 1993; 103: 642-4.
268. Nand S, Orfei E. Pulmonary hypertension in polycythemia vera. *Am J Hematol* 1994; 47: 242-4.
269. Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, Oberg AL, Tefferi A. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest* 2001; 120: 801-8.
270. Di Stefano F. Pulmonary arterial hypertension and chronic myeloproliferative disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 616.
271. Jais X, loos V, Jardim C, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 1031-4.
272. Hoepfer MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 1999; 130: 506-9.
273. Peacock AJ. Pulmonary hypertension after splenectomy:



- a consequence of loss of the splenic filter or is there something more? *Thorax* 2005; 60: 983-4.
274. Montani D, Price LC, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 189-200.
  275. Mandell MS. Critical care issues: portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2000; 6: S36-43.
  276. Almagro P, Julia J, Sanjaume M, et al. Pulmonary capillary hemangiomas associated with primary pulmonary hypertension: report of 2 new cases and review of 35 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 417-24.
  277. Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2007; 120: e272-82.
  278. Ostrea EM, Villanueva-Uy ET, Natarajan G, Uy HG. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: pathogenesis, etiology, and management. *Paediatr Drugs* 2006; 8: 179-88.
  279. Schwab M, Jayet PY, Allemann Y, Sartori C, Scherrer U. Edema pulmonar de altura. Modelo de estudio de la fisiopatología del edema pulmonar y de la hipertensión pulmonar hipóxica en humanos. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 71-81.
  280. Macnee W. Right heart function in COPD. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 295-312.
  281. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-6.
  282. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 564-7.
  283. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 601-7.
  284. Chaves E. The pathology of the arterial pulmonary vasculature in Manson's schistosomiasis. *Dis Chest* 1966; 50: 72-7.
  285. de Cleva R, Herman P, Pugliese V, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with hepatosplenic Manson's schistosomiasis--prospective study. *Hepato-gastroenterology* 2003; 50: 2028-30.
  286. Margolis ML, Jarrell BE. Pulmonary tumor microembolism. *South Med J* 1985; 78: 757-8.
  287. Chakeres DW, Spiegel PK. Fatal pulmonary hypertension secondary to intravascular metastatic tumor emboli. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 139: 997-1000.
  288. Smith RR, Sternberg SS, Paglia MA, Golbey RB. Fatal pulmonary tumor embolization following peritoneovenous shunting for malignant ascites. *J Surg Oncol* 1981; 16: 27-35.
  289. Kupari M, Laitinen L, Hekali P, Luomanmaki K. Cor pulmonale due to tumor cell embolization. Report of a case and a brief review of the literature. *Acta Med Scand* 1981; 210: 507-10.
  290. Espiritu JD, Stolar CG. Pulmonary hypertension due to a retained totally implantable venous access device fragment. *Chest* 2007; 131: 1574-6.
  291. Girard S, Antohe J, Walsh P. Unintended consequences. Vena cava filter migration. *Am J Med* 2008; 121: 770-1.
  292. Toonkel RL, Borczuk AC, Pearson GD, Horn EM, Thomashow BM. Sarcoidosis-associated fibrosing mediastinitis with resultant pulmonary hypertension: a case report and review of the literature. *Respiration* 2010; 79: 341-5.
  293. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005; 25: 783-8.
  294. Bourbonnais JM, Samavati L. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2008; 32: 296-302.
  295. Harari S, Brenot F, Barberis M, Simmoneau G. Advanced pulmonary histiocytosis X is associated with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 111: 1142-4.
  296. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 216-23.
  297. Dauriat G, Mal H, Thabut G, et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006; 81: 746-50.
  298. Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, Shizukuda Y, Birdsall CW, Moss J. Pulmonary artery pressure in lymphangioleiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest* 2007; 132: 1573-8.
  299. Boehler A. Lung transplantation for cystic lung diseases: lymphangioleiomyomatosis, histiocytosis x, and sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22: 509-16.
  300. Espinosa RE, Edwards WD, Rosenow EC, 3rd, Schaff HV. Idiopathic pulmonary hilar fibrosis: an unusual cause of pulmonary hypertension. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 778-82.
  301. Hamilton-Craig CR, Slaughter R, McNeil K, Kermeen F, Walters DL. Improvement after angioplasty and stenting of pulmonary arteries due to sarcoid mediastinal fibrosis-case report. *Heart Lung Circ* 2009; 18: 222-5.
  302. Ahmad S. Pulmonary hypertension secondary to fibrosing mediastinitis. *Cleve Clin J Med* 1991; 58: 475.
  303. Berry DF, Buccigrossi D, Peabody J, Peterson KL, Moser KM. Pulmonary vascular occlusion and fibrosing mediastinitis. *Chest* 1986; 89: 296-301.
  304. Dumas de la Roque A, Maitre S, Resten A, et al. Hilar adénopathies comprimant les artères pulmonaires au cours de la sarcoïdose. *Rev Mal Respir* 2007; 24: 1151-4.
  305. McManus B. Adult congenital heart disease-challenges and opportunities for pathologists. *Cardiovasc Pathol* 2010; 19: 281-5.
  306. McNamara DG. Acyanotic congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am* 1964; 11: 295-314.
  307. Lim ZS, Vettukattil JJ. Role of echocardiography in the assessment of adolescents and adults with congenital heart disease. *Minerva Cardioangiol* 2009; 57: 389-413.
  308. Uhl HS. A previously undescribed congenital malformation of the heart: almost total absence of the myocardium of the right ventricle. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1952; 91: 197-209.
  309. Cornelissen C, Frechen D, Schreiner K, Kruger S. Morbus Uhl – seltene ursache einer chronischen rechtssherzinsuffizienz. *Med Klin (Munich)* 2009; 104: 949-52.
  310. Marcus FI, Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 1298-314.
  311. Shalghanov TN, Traykov VB, Protich MM, Dinov BB, Balabanski TL, Aleksieva KA. Substrate-based catheter ablation in previously undiagnosed arrhythmogenic right ventricular dysplasia by means of an electroanatomic mapping system using cutaneous patches. *Cardiol J* 2008; 15: 567-8.
  312. Rossi P, Massumi A, Gillette P, Hall RJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical features, diagnostic techniques, and current management. *Am Heart J* 1982; 103: 415-20.
  313. Blomstrom-Lundqvist C, Sabel KG, Olsson SB. A long term follow up of 15 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Br Heart J* 1987; 58: 477-88.

314. Marcus FI, Zareba W, Calkins H, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia clinical presentation and diagnostic evaluation: results from the North American Multidisciplinary Study. *Heart Rhythm* 2009; 6: 984-92.
315. Sparrow P, Merchant N, Provost Y, Doyle D, Nguyen E, Paul N. Cardiac MRI and CT features of inheritable and congenital conditions associated with sudden cardiac death. *Eur Radiol* 2009; 19: 259-70.
316. Tandri H, Asimaki A, Abraham T, et al. Prolonged RV endocardial activation duration: a novel marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2009; 6: 769-75.
317. Blomstrom-Lundqvist C, Beckman-Suurkula M, Wallentin I, Jonsson R, Olsson SB. Ventricular dimensions and wall motion assessed by echocardiography in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1988; 9: 1291-302.
318. Dery R, Lipton MJ, Garrett JS, Abbott J, Higgins CB, Schienman MM. Cine-computed tomography of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10: 120-3.
319. Le Guludec D, Slama MS, Frank R, Evaluation of radionuclide angiography in diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1476-83.
320. Adachi H, Sugihara H, Nakagawa H, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Delineation of myopathic site by intracoronary thallium-201. *Clin Nucl Med* 1986; 11: 763-5.
321. Soh EK, Villines TC, Feuerstein IM. Sixty-four-multislice computed tomography in a patient with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2008; 2: 191-2.
322. Shehata ML, Turkbey EB, Vogel-Claussen J, Bluemke DA. Role of cardiac magnetic resonance imaging in assessment of nonischemic cardiomyopathies. *Top Magn Reson Imaging* 2008; 19: 43-57.
323. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
324. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 35: 1286-1293.
325. Grapsa I, Pavlopoulos H, Dawson D, Gibbs JS, Nihoyanopoulos P. Retrospective study of pulmonary hypertensive patients: is right ventricular myocardial performance index a vital prognostic factor? *Hellenic J Cardiol* 2007; 48: 152-60.
326. Provencher S, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: 393-8.
327. Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, Mehta AC. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir Med* 2008; 102:1015-20.
328. Schrijen F, Ferrara G, Romero Colomer P, Sadoul P. Is it possible to predict pulmonary arterial hypertension from an exercise test? *G Ital Cardiol* 1984;14 Suppl 1: 56-60.
329. Park B, Dittrich HC, Polikar R, Olson L, Nicod P. Echocardiographic evidence of pericardial effusion in severe chronic pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 63: 143-5.
330. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1160-4.
331. Lambertz H, Krebs W, Soeding S, Wohltmann D, Sechtem U, Kemmer HP. Grossenbestimmung des rechten Vorhofes bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie mittels zweidimensionaler Echokardiographie. *Z Kardiol* 1984; 73: 646-53.
332. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838-47.
333. Blanchard DG, Malouf PJ, Gurudevan SV, et al. Utility of right ventricular Tei index in the noninvasive evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after pulmonary thromboendarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 2: 143-9.
334. Schiller NB, Kwan DM. The Tei index as an expression of right ventricular impairment and recovery: investment grade or subprime? *J Am Coll Cardiol* 2009; 2: 150-2.
335. Hinderliter AL, Willis PWt, Long WA, et al. Frequency and severity of tricuspid regurgitation determined by Doppler echocardiography in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1033-7, A9.
336. Kouzu H, Nakatani S, Kyotani S, Kanzaki H, Nakanishi N, Kitakaze M. Noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2009; 103: 872-6.
337. Dini FL, Galderisi M, Mondillo S, De Tommasi SM. Il ventricolo destro: il ruolo dell'ecocardiografia Doppler nella pratica clinica. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 757-69.
338. Rich S, Levy PS. Characteristics of surviving and non-surviving patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1984; 76: 573-8.
339. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gombert-Maitland M. Contemporary survival in patients with pulmonary arterial hypertension: a Reappraisal of the National Institutes of Health Risk Stratification Equation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1079-87.
340. Utsunomiya H, Nakatani S, Nishihira M, et al. Value of estimated right ventricular filling pressure in predicting cardiac events in chronic pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1368-74.
341. Tillman O, Speich R. Die primäre pulmonale Hypertonie. Klinik, Verlauf und prognostische Faktoren. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 923-34.
342. Chapman PJ, Bateman ED, Benatar SR. Prognostic and therapeutic considerations in clinical primary pulmonary hypertension. *Respir Med* 1990; 84: 489-94.
343. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158-64.
344. Finlay M, Middleton HC, Peake MD, Howard P. Cardiac output, pulmonary hypertension, hypoxaemia and survival in patients with chronic obstructive airways disease. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 252-63.
345. Roberts DH, Lepore JJ, Maroo A, Semigran MJ, Ginns LC. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1547-55.
346. Hayden AM. Balloon atrial septostomy increases cardiac index and may reduce mortality among pulmonary hypertension patients awaiting lung transplantation. *J Transpl Coord* 1997; 7: 131-3.
347. Tonelli AR, Alnuaimat H, Mubarak K. Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010; 104: 481-96.
348. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Kolici R, et al. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with

- chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. *Circulation* 2009; 119: 298-305.
349. Morales-Blanhir J, Santos S, de Jover L, et al. Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension. *Respir Med* 2004; 98: 225-34.
  350. Bendayan D, Fink G, Aravot D, et al. Continuous intravenous epoprostenol in pulmonary hypertension: the Israel experience. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 255-8.
  351. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 80: 151-5.
  352. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003; 2: 123-37.
  353. Bendayan D, Shitrit D, Ygla M, Huerta M, Fink G, Kramer MR. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003; 97: 130-3.
  354. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117: 19-24.
  355. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-70.
  356. Elstein D, Nir A, Klutstein M, Rudensky B, Zimran A. C-reactive protein and NT-proBNP as surrogate markers for pulmonary hypertension in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 34: 201-5.
  357. Leuchte HH, Holzzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005; 128: 2368-74.
  358. Park MH, Scott RL, Uber PA, Ventura HO, Mehra MR. Usefulness of B-type natriuretic peptide as a predictor of treatment outcome in pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2004; 10: 221-5.
  359. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 338-43.
  360. Mikulewicz M, Lewczuk J. Importance of cardiac biomarkers in risk stratification in acute pulmonary embolism. *Cardiol J* 2008; 15: 17-20.
  361. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-8.
  362. Kondo T, Ogawa K, Ban M, Watanabe E, Satake T. The distribution of plasma norepinephrine concentration and the relation of plasma norepinephrine concentration to pulmonary arterial pressure in heart disease. *Jpn Circ J* 1981; 45: 1243-9.
  363. Goldstein DS. Plasma norepinephrine as an indicator of sympathetic neural activity in clinical cardiology. *Am J Cardiol* 1981; 48: 1147-54.
  364. Zaloga GP, Chernow B, Fletcher JR, Hughes P, Rainey TG, Lake CR. Increased circulating plasma norepinephrine concentrations in noncardiac causes of pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 1984; 12: 85-9.
  365. Knirsch W, Eiselt M, Nurnberg J, et al. Pulmonale plasmakatecholaminspiegel bei patienten mit angeborenen herzfehlern und erhohtem pulmonalarteriellen fluss. *Z Kardiol* 2002; 91: 1035-43.
  366. Tsutomoto T, Wada A, Maeda Y, Adachi T, Kinoshita M. Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1427-33.
  367. Nootens M, Kaufmann E, Rector T, et al. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1581-5.
  368. Schmidt J, Launay D, Soudan B, et al. Interet du dosage plasmatique de l'endotheline au cours de la sclerodermie systemique. *Rev Med Interne* 2007; 28: 371-6.
  369. Montani D, Souza R, Binkert C, et al. Endothelin-1/endothelin-3 ratio: a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 131: 101-8.
  370. Coghlan JG, Handler C. Connective tissue associated pulmonary arterial hypertension. *Lupus* 2006; 15: 138-42.
  371. Thierer J. Importancia del diagnóstico precoz en la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4: 52-8.
  372. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-7.
  373. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
  374. Frank H, Mlczoch J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 714-21.
  375. Herrera EL, Zarate JS, Valenzuela EC, Carrillo A. El analisis del poder cardiaco "pulmonar" en hipertension arterial pulmonar primaria y secundaria. Observaciones iniciales, su posible utilidad en la clinica. *Arch Cardiol Mex* 2006; 76: 140-50.
  376. Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 799-803.
  377. Rosas-Peralta M, Sandoval-Zarate J, Attie F, et al. Implicaciones clinicas y pronosticas del estudio circadiano de la modulacion simpatico-vagal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con hipertension arterial pulmonar grave. *Gac Med Mex* 2006; 142: 19-28.
  378. Guazzi M, Opasich C. Functional evaluation of patients with chronic pulmonary hypertension. *Ital Heart J* 2005; 6: 789-94.
  379. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-1619.
  380. Hoepfer MM, Galie N, Murali S, et al. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 341-4.
  381. Perrone SV. Estrategia terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4: 33-43.
  382. Gorler H, Struber M, Ballmann M, et al. Lung and heart-lung transplantation in children and adolescents: a long-term single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 243-8.
  383. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 63S-71S.
  384. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and Surgical Modalities of Treatment in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S67-S77.
  385. Pielsticker EJ, Martinez FJ, Rubenfire M. Lung and heart-lung transplant practice patterns in pulmonary hy-

- pertension centers. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1297-304.
386. Orens JB. Lung transplantation for pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2007; 158: 4-9.
387. Conte JV, Borja MJ, Patel CB, Yang SC, Jhaveri RM, Orens JB. Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1673-9.
388. Semeniuk GB. Hipertensión pulmonar: tratamiento a medida. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66: 277-80.
389. Semeniuk GB. Hipertensión pulmonar: tratamiento a medida. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 104.
390. Peacock A. Treatment of pulmonary hypertension. *BMJ* 2003; 326: 835-6.
391. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 557-64.
392. Gammie JS, Keenan RJ, Pham SM, et al. Single- versus double-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 397-402.
393. Higenbottam T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* 1984; 1: 1046-7.
394. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
395. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
396. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-502.
397. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
398. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
399. Hoeper MM, Galie N, Simonneau G, Rubin LJ. New treatments for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1209-16.
400. Recommended adult immunization schedule: United States, October 2007-September 2008. *Ann Intern Med* 2007; 147: 725-9.
401. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1650-7.
402. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005; 102: 1133-7.
403. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761-81.
404. Pritts CD, Pearl RG. Anesthesia for patients with pulmonary hypertension. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 411-6.
405. Murcia Sanchez E, German MJ, Ibanez V, Perez-Cerda F. Manejo anestésico para la realización de mediastinoscopia en un caso de hipertensión pulmonar severa. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2007; 54: 55-6.
406. Osseyran Samper F, Vicente Guillen R. Hipertensión pulmonar severa: implicaciones anestésicas en cirugía laparoscópica. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2008; 55: 438-41.
407. Williams GD, Maan H, Ramamoorthy C, et al. Perioperative complications in children with pulmonary hypertension undergoing general anesthesia with ketamine. *Paediatr Anaesth* 2010; 20: 28-37.
408. Shinohara H, Hirota K, Sato M, Kakuyama M, Fukuda K. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine of a patient with severe pulmonary arterial hypertension for inguinal hernioplasty. *J Anesth* 2010; 24: 611-3.
409. Laguillo Cadenas JL, Martínez Navas A, de la Tabla González RO, Ramos Curado P, Echevarría Moreno M. Bloqueo combinado del plexo lumbar por vía posterior y plexo sacro para tratamiento quirúrgico urgente de la fractura de cadera. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009; 56: 385-8.
410. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787-92.
411. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1759-64.
412. Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Romanazzi S, Branzi A. Pharmacological impact on right ventricular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2007; 9(suppl H): H68-H74.
413. Rhodius E, Cánave J, Sivori M. Consenso Argentino de Oxigenoterapia Crónica Domiciliaria. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 85-94.
414. Perel C, Casey M. Anticoagulación en la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2008; 3: 125-8.
415. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-11.
416. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J* 2007; 30: 1103-10.
417. Jones DA, Benjamin CW, Linsemann DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995; 48: 890-6.
418. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994; 121: 409-15.
419. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-34.
420. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1846-50.
421. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858-65.
422. 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: 604-6.
423. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999; 30: 641-8.
424. Olschewski H, Walrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and

- iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124: 820-4.
425. Cánavea JO, Osses JM. El papel de la prostaciclina y sus derivados en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 233-6.
  426. Newman SP, Pellow PG, Clarke SW. Droplet size distributions of nebulised aerosols for inhalation therapy. *Clin Phys Physiol Meas* 1986; 7: 139-46.
  427. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-63.
  428. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136: 515-22.
  429. Gómez Sánchez MA. Treprostinil en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2008; 3: 102-4.
  430. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1188-92.
  431. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; 76: 135-41.
  432. Galie N, Manes A, Branzi A. Medical therapy of pulmonary hypertension. The prostacyclins. *Clin Chest Med* 2001; 22: 529-37.
  433. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273-7.
  434. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1866-70.
  435. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
  436. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002; 121: 1860-8.
  437. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
  438. Grignola JC, Gómez Sánchez MA. Bosentan. Rol en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4: 11-22.
  439. Jais X, Ghofrani A, Hoeper MM, et al. Bosentan for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): A randomized, placebo-controlled trial: BENEFIT. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A896 (Abst D82).
  440. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010-9.
  441. Ignarro LJ, Napoli C, Loscalzo J. Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide: an overview. *Circ Res* 2002; 90: 21-8.
  442. Echazarreta D, Mancini L, Curró M, et al. Administración crónica de sildenafil en la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2006; 1: 23-7.
  443. Echazarreta DF, Mancini LF, Curró MF, et al. Tratamiento crónico con inhibidores de la PDE-5 en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca avanzada. *Insuf Card* 2008; III: 16-20.
  444. Lema LR. Experiencia clínica con inhibidores de la PDE-5 en hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2007; 2: 163-7.
  445. Sarjanovich RJ, Lema L. ¿Sildenafil para todos? *Insuf Card* 2010; 5: 32-41.
  446. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-903.
  447. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 887-91.
  448. Howell K, Costello CM, Sands M, Dooley I, McLoughlin P. L-Arginine promotes angiogenesis in the chronically hypoxic lung: a novel mechanism ameliorating pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296: L1042-50.
  449. Hoeper MM. Drug treatment of pulmonary arterial hypertension: current and future agents. *Drugs* 2005; 65: 1337-54.
  450. Rakotoniaina Z, Guerard P, Lirussi F, et al. The protective effect of HMG-CoA reductase inhibitors against monocrotaline-induced pulmonary hypertension in the rat might not be a class effect: comparison of pravastatin and atorvastatin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2006; 374: 195-206.
  451. Xing XQ, Gan Y, Wu SJ, Chen P, Zhou R, Xiang XD. Statins may ameliorate pulmonary hypertension via RhoA/Rho-kinase signaling pathway. *Med Hypotheses* 2007; 68: 1108-13.
  452. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
  453. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
  454. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 691-4.
  455. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1915-22.
  456. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521-30.
  457. Galie N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-100.
  458. Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. New Prognostic Factors for Pulmonary Hypertension. *Circ J* 2010; 74: 1965-71.
  459. Franke U, Wiebe K, Harringer W, et al. Ten years experience with lung and heart-lung transplantation in primary

- and secondary pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 447-52.
460. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1031-49.
461. Lopez-Meseguer M, Roman A, Monforte V, Bravo C, Sole J, Morell F. Doble trasplante de pulmón en 15 pacientes con hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 366-70.
462. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 73S-80S.
463. Blazquez JA, Escribano P, Perez E, Lopez MJ, Gomez MA, Cortina JM. Hipertension pulmonar tromboembolica cronica: tratamiento mediante tromboendarterectomia quirurgica. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 496-501.
464. Lagiola AM, Atamañuk N, Bortman G. Tratamiento intervencionista de la hipertension pulmonar. *Insuf Card* 2007; 2: 137-40.
465. Reichenberger F, Pepke-Zaba J, McNeil K, Parameshwar J, Shapiro LM. Atrial septostomy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2003; 58: 797-800.
466. Ciarka A, Vachiery JL, Houssiere A, et al. Atrial septostomy decreases sympathetic overactivity in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 131: 1831-7.
467. Moscucci M, Dairywala IT, Chetcuti S, et al. Balloon atrial septostomy in end-stage pulmonary hypertension guided by a novel intracardiac echocardiographic transducer. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 530-4.
468. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 547-60.
469. Conte JV, Gaine SP, Orens JB, Harris T, Rubin LJ. The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 679-85.
470. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, February 2008, Dana Point, California, USA. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S1-117.

## Glosario

Abreviatura	Significado en español	Nomenclatura internacional
5-HT	Receptores de 5-hidroxitriptamina	
5-HTT	5 hidroxitriptamina o serotonina	
ALK 1	Gen de la cinasa 1 análoga al receptor de la activina	<i>Activin receptor-like kinase 1</i>
AMPc	Adenosin monofosfato cíclico	<i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
ANA	Anticuerpos antinucleares	
ANCA	Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos	<i>Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i>
AP	Arteria pulmonar	
AuD	Aurícula derecha	
AuI	Aurícula izquierda	
BMP	Proteína ósea morfogenética	<i>Bone Morphogenetic Proteins</i>
BMPR 1	Gen del receptor 1 de la proteína morfogenética ósea	<i>Bone Morphogenetic Proteins Receptor 1 gene</i>
BMPR 2	Gen del receptor 2 de la proteína morfogenética ósea	<i>Bone Morphogenetic Proteins Receptor 2 gene</i>
BNP	Péptido natriurético cerebral	<i>Brain natriuretic peptide</i>
Ca <sup>++</sup>	Calcio	
CCR5	Receptor de citocinas tipo 5	<i>Chemokine receptor type 5</i>
CD	Antígenos de diferenciación leucocitaria	<i>Cluster of differentiation</i>
CI	Índice cardíaco	<i>Cardiac index</i>
CIA	Comunicación interauricular	
CPET	Prueba de ejercicio cardiopulmonar	<i>Cardiopulmonary exercise testing</i>
CTGF	Factor de crecimiento del tejido conectivo	<i>Connective tissue growth factor</i>
CX3CL1	Fractalcina	
CX3CR1	Receptor transmembrana de fractalcina	
DLCO	Capacidad de difusión de monóxido de carbono	<i>Diffusing capacity for carbon monoxide</i>
ECA	Estudios controlados y aleatorizados	
ECG	Electrocardiograma	
ENG	Endoglina	<i>Endoglin</i>
eNOS	óxido nítrico endotelial	
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
EPVO	Enfermedad pulmonar venooclusiva	
ET-1	Endotelina 1	
EV	Endovenoso	
FEV1	Volumen espiratorio forzado en el 1º segundo	<i>Forced expiratory volume at 1º second</i>
FKN o CX3CL1	Fractalcina o neurotactina	<i>Quimioquina (C-X3-C motif) ligando 1</i>
GMPc	Monofosfato de guanidina cíclico	<i>Cyclic guanosine monophosphate</i>
HAART	Terapia antirretroviral altamente activa	<i>Highly active antiretroviral therapy</i>
HAP	Hipertensión arterial pulmonar	
HAPA	Hipertensión arterial pulmonar asociada	
HAPH	Hipertensión arterial pulmonar hereditaria o familiar	
HAPI	Hipertensión arterial pulmonar idiopática	
HCP	Hemangiomas capilar pulmonar	
HHT	Telangiectasia hereditaria hemorrágica	<i>Hereditary hemorrhagic telangiectasia</i>
HIF	Factor inducido por la hipoxia	<i>Hypoxia inducible factor</i>
HIV	Virus de la inmunodeficiencia humana	
HLA	Antígenos leucocitarios humanos	<i>Human leucocyte antigen</i>
HP	Hipertensión pulmonar	
HPPRN	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido	
HVD	Hipertrofia ventricular derecha	
IL8	Interleucina 8	
INDEC	Instituto Nacional de Estadística y Censos	
Inh	Inhalado	
INR	Cociente internacional normalizado	<i>International Normalized Ratio</i>
Kv	Canales de salida de potasio	

Continuación

Abreviatura	Significado en español	Nomenclatura internacional
MaxiK o BK	Canales de conductancia mayor del potasio	
MMP	Metaloproteinasas de matriz	<i>Matrix metalloproteinases</i>
MPI	Índice de rendimiento miocárdico	<i>Myocardial performance index</i>
mRNA	Acido ribonucleico mensajero	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
NT-pro BNP	Propéptido natriurético de tipo B N-terminal	<i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i>
NYHA		<i>New York Heart Association</i>
O de E	Opinión de expertos	
O <sub>2</sub>	Oxígeno	
OMS	Organización Mundial de la Salud	
ON	Oxido nítrico	<i>Nitric Oxide</i>
PAF	Factor derivado de plaquetas	<i>Platelet derived factor</i>
PaO <sub>2</sub>	Presión arterial de oxígeno	
PAP	Presión arterial pulmonar	
PAPd	Presión diastólica de la arteria pulmonar	
PAPm	Presión arterial pulmonar media	
PAPs	Presión arterial pulmonar sistólica	
PAuD	Presión auricular derecha	
PAul	Presión de aurícula izquierda	
PCP	Presión capilar pulmonar enclavada	
PDE-5	Fosfodiesterasa 5	<i>Phosphodiesterase type 5</i>
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas	<i>Platelet-derived growth factor</i>
PKA	Proteincinasa A	<i>Protein kinase A</i>
PKC	Proteincinasa C	<i>Protein kinase C</i>
PM6M	Prueba de marcha de los 6 minutos	<i>6 minutes walking test</i>
PvO <sub>2</sub>	Presión venosa de oxígeno	
PVRP	Prueba aguda de vasorreactividad pulmonar	
R2	2º ruido cardíaco	
RAA	Renina-Angiotensina-Aldosterona	<i>Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted</i>
RANTES o CCL5	Proteínas reguladas en la activación T normal, expresadas y secretadas	
RF	Factor reumatoide	<i>Rheumatoid factor</i>
RIN	Razón internacional normalizada	<i>International Normalized Ratio</i>
RVP	Resistencia vascular pulmonar	
SAS	Síndrome de apnea del sueño	
sFKN	Fractalcina soluble	<i>Soluble fractalkine</i>
SMAD	Proteínas citoplasmáticas	
TACAR	Tomografía computarizada de tórax de alta resolución	
TAPSE	Desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo	<i>Tricuspid annular plain systolic excursion</i>
TEP	Tromboembolia pulmonar	
TGF-β	Factor de crecimiento beta	<i>Transforming growth factor beta</i>
TIE	Receptores de angiopoyetinas	
TIPG	Gradiente pico de regurgitación tricuspídea	<i>Tricuspid insufficiency peak gradient</i>
TJV	Velocidad del chorro de regurgitación tricuspídeo	<i>Tricuspid Jet Velocity</i>
EE.UU.	Estados Unidos de Norte América	<i>United States of America</i>
V/Q	Ventilación/Perfusión	
VD	Ventrículo derecho	
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial	
VEGFR	Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VI	Ventrículo izquierdo	
VIP	Péptido intestinal vasoactivo	<i>Vasoactive intestinal peptide</i>
VM	Volumen minuto cardíaco	
VO	Vía oral	
VO <sub>2</sub> max	Consumo máximo de oxígeno	