

# Hipertensión Pulmonar: Segunda Entrega (Enfoque Diagnóstico)

## *Pulmonary Hypertension: second part (Diagnosis Approach)*

Frank B. Pernet A.\*, Robin A. Rada E\*\*.

### **ENFOQUE DIAGNÓSTICO**

Los mayores obstáculos para establecer un diagnóstico clínico temprano en el curso de la enfermedad son lo inespecífico de sus síntomas y la sutileza de los hallazgos clínicos que pueden ser detectados por el médico en los estadios iniciales de la enfermedad. El tiempo de evolución de los síntomas al momento de establecer el diagnóstico es aproximadamente 2 años y en aproximadamente el 10 % de los pacientes el diagnóstico no se establece hasta después de tres años de iniciados los síntomas (1).

### **SOSPECHA CLINICA**

El síntoma más frecuente es la disnea con ejercicio (2), y por lo tanto, ante un paciente con disnea no explicada, se debe tener en cuenta el diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP). Desafortunadamente muchos pacientes presentan la enfermedad y permanecen asintomáticos hasta fases avanzadas de la enfermedad, cuando ya hay compromiso cardiaco. Por esta razón, los pacientes con factores de riesgo para desarrollar HAP deben tener seguimiento adecuado para detectar la alteración vascular en estadios tempranos. Hasta la fecha hay factores de riesgo y enfermedades que se han identificado claramente, o muy probablemente, como causantes de HAP (Tabla 1) y en este grupo es donde el seguimiento debe ser más estrecho; en los pacientes con factores de riesgo y enfermedades donde no se ha definido claramente su relación con la aparición de esta entidad no es claro cual debe ser el abordaje diagnóstico.

Los signos clínicos iniciales, que requieren de experiencia clínica para ser detectados, son el reforzamiento del segundo ruido en el foco pulmonar, la presencia de latido paraesternal izquierdo, soplo pansistólico de insuficiencia tricuspídea y soplo diastólico de insuficien-

cia pulmonar (3). Los pacientes en estadios más avanzados presentan signos de falla ventricular derecha. Generalmente la auscultación pulmonar es normal.

También es posible que la sospecha surja de resultados paraclínicos solicitados por otras razones. Sea cual sea la forma en que se llegó a la sospecha de Hipertensión Pulmonar, es importante seguir un abordaje diagnóstico racional y coherente, con el fin de llegar al diagnóstico preciso en el menor tiempo posible, y sin dilapidar recursos, procurando siempre el bienestar para el paciente.

### **PARACLÍNICOS**

Ante la sospecha clínica de HAP es necesaria la realización de exámenes adicionales que confirmen el diagnóstico. En la fase inicial de la investigación los paraclínicos principales son el Electrocardiograma (EKG), la radiografía de Tórax y el Ecocardiograma.

#### **Electrocardiograma**

El EKG puede sugerir la presencia de HAP, cuando se encuentra desviación del eje a la derecha, signos de hipertrofia de ventrículo y/o aurícula derechos (1). Desafortunadamente la sensibilidad y especificidad (0.7 y 0.5-0.7, respectivamente) son muy bajas para considerarse el examen ideal para confirmar el diagnóstico (4), o su utilidad como herramienta de seguimiento (4). Por esta razón con un EKG normal no puede descartarse con seguridad la presencia de HAP.

#### **Radiografía de Tórax**

La radiografía de tórax es útil no solamente para buscar signos de HAP, sino para ayudar a descartar patologías que las causen. En el 90% de los casos la

\*Especialista Medicina Interna y Neumología, Servicio de Neumología, Hospital Militar Central, Bogotá

\*\*Especialista Medicina Interna y Neumología, Coordinador Académico de Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Central, Bogotá

**Tabla 1.** Factores de Riesgo y Enfermedades Asociadas clasificadas según el nivel de evidencia

<p>1. Fármacos y Toxinas</p> <p>1.1. Definitivo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aminorex</li> <li>- Fenfluramina</li> <li>- Desfenfluramina</li> <li>- Aceite Tóxico</li> </ul> <p>1.2. Muy probable</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anfetaminas</li> <li>- L-Triptofano</li> </ul> <p>1.3. Posible</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metanfetaminas</li> <li>- Cocaína</li> <li>- Agentes de quimioterapia</li> </ul> <p>1.4. Improbable</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antidepresivos</li> <li>- Anticonceptivos Orales</li> <li>- Terapia Estrogénica</li> <li>- Tabaquismo</li> </ul>
<p>2. Condiciones demográficas y médicas</p> <p>2.1. Definitivo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo</li> </ul> <p>2.2. Posible</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Embarazo</li> <li>- Hipertensión Arterial sistémica</li> </ul> <p>2.3. Improbable</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obesidad</li> </ul>
<p>3. Enfermedades</p> <p>3.1. Definitivo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección por VIH</li> </ul> <p>3.2. Muy probable</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertensión portal/ Enfermedad hepática</li> <li>- Enfermedades del tejido conectivo</li> <li>- Cortocircuitos cardiacos sistémico-pulmonares congénitos</li> </ul> <p>3.3. Posible</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedades del tiroides</li> <li>- Enfermedades hematológicas             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asplenia secundaria a esplenectomía quirúrgica</li> <li>- Anemia de células falciformes</li> <li>- Talasemia <math>\beta</math></li> <li>- Enfermedades crónicas mieloproliferativas</li> </ul> </li> <li>- Enfermedades genéticas y metabólicas raras             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de deposito del glucógeno tipo 1<sup>a</sup></li> <li>- Enfermedad de Gaucher</li> <li>- Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria</li> </ul> </li> </ul>

Modificado de Galie N, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Rev Esp Cardiol 2005; 58(5): 523-66.

radiografía es anormal (5). En los casos de Hipertensión Pulmonar Arterial Idiopática (HAPI) la sensibilidad de esta prueba es del 45% y la especificidad del 88% (5).

Las medidas más útiles son las siguientes (Figura 1):  
1) Grado de protrusión del 2 arco izquierdo, por encima de una línea perpendicular que va desde el punto



**Figura 1.** Medidas que se deben evaluar en la radiografía de un paciente con HAP: 1. Grado de protrusión del 2º arco izquierdo, por encima de una línea perpendicular que va desde el punto más bajo del 1º arco izquierdo hasta el punto más externo del 3º arco izquierdo. 2. El ancho de la arteria interlobar derecha. 3. El índice cardiorádico. 4. El ancho del 2º arco derecho medido desde la parte más externa de este, perpendicular a la vértebra torácica

más bajo del 1º arco izquierdo hasta el punto más externo del 3º arco izquierdo. 2) El ancho de la arteria interlobar derecha. 3) El índice cardiorádico. 4) El ancho del 2º arco derecho medido desde la parte más externa de este, perpendicular a la vértebra torácica. Estas medidas son útiles tanto para evaluar la presencia de HAP como para descartar crecimiento ventricular derecho (5).

## Ecocardiograma

Cuando el cuadro clínico y/o los paraclínicos sugieren HAP es importante definir si es posible este diagnóstico y las principales guías de manejo están de acuerdo en que la Ecocardiografía es el examen más útil para este propósito (6-8).

La Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar (PSAP) se considera igual a la Presión Sistólica del Ventrículo Derecho (PSVD), en ausencia de obstrucción del tracto de salida de la pulmonar. La PSVD se calcula mediante la ecuación de Bernoulli de la siguiente manera:  $PSVD = 4v^2 + PAD$ , donde  $v$  = velocidad del flujo de regurgitación tricuspídeo y  $PAD$  = Presión Auricular Derecha, la cual puede tener un valor estándar o ser

calculada según las características de la vena cava inferior o el grado de ingurgitación yugular al examen físico (6). La posibilidad de evaluar la presencia de Jet de regurgitación es variable, pero se estima en promedio de 86% de los casos no seleccionados (9), aunque en cardiólogos expertos puede llegar a 96%. La correlación entre las medidas por Ecocardiograma Doppler y medición directa por Cateterismo Cardíaco Derecho (CCD) es de 0.57-0.93 (10). Teniendo en cuenta los datos de individuos sanos se puede considerar HAP por Ecocardiograma valores superiores a 36-40 mmHg, con este último valor la sensibilidad y especificidad son del 63% y 98% respectivamente (11). Incluso con estos valores como referencia es posible, que se tenga un número considerable de falsos positivos, por lo que se recomienda, en pacientes asintomáticos, reevaluar en 6 meses con nuevo ecocardiograma y en pacientes sintomáticos con clase funcional II-III-IV se deben llevar a CCD para confirmar el diagnóstico.

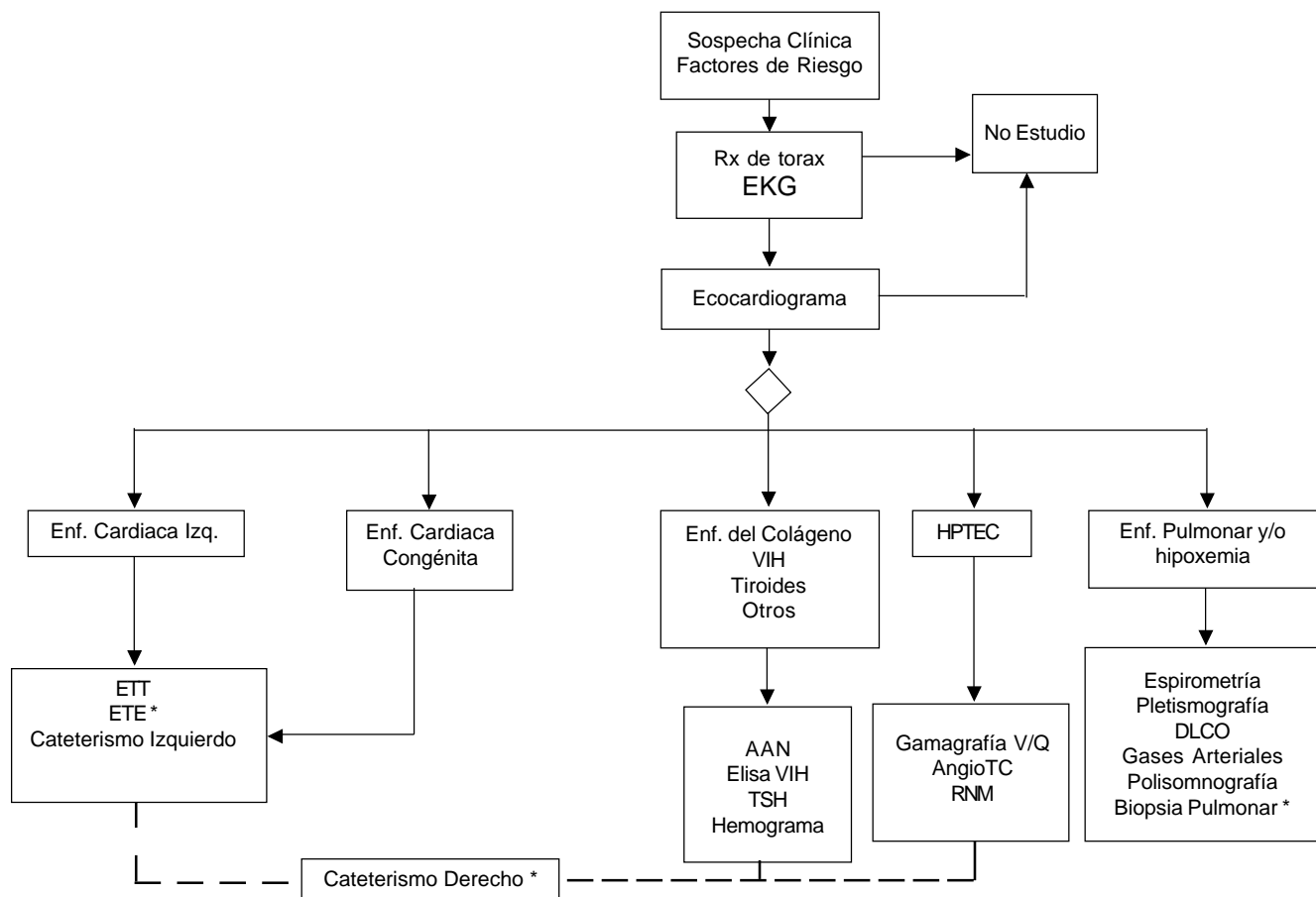
Aparte de ser muy útil para evaluar la PSAP esta herramienta diagnóstica también es útil para evaluar la función ventricular izquierda, detectar anomalías valvulares y con el uso de contraste (solución salina agitada), detectar incluso anomalías congénitas con corto circuito sistémico (3). Rara vez se requiere la realización de un Ecocardiograma Transesofágico (ETE) y se usa generalmente es para confirmar la presencia y valorar el tamaño de pequeños defectos del septum auricular.

## DETERMINACION DEL TIPO DE HAP

Una vez se ha confirmado la sospecha clínica es importante determinar el tipo de HAP de acuerdo a la clasificación de Venecia (12). A pesar de lo inespecífico del cuadro clínico, es muy importante basarse en la historia clínica para iniciar un abordaje sistemático y racional del paciente. Desde la realización del Ecocardiograma Transtorácico (ETT) ya se está buscando la etiología y según los resultados de los estudios iniciales se avanzara hacia estudios más complejos. (Figura 2)

### Pruebas de función pulmonar y Gasimetría arterial

La realización de pruebas de función pulmonar son esenciales en el diagnóstico y seguimiento de la HAP ya porque pueden contribuir a identificar enfermedades asociadas, ya sea de la vía aérea o del parénquima, pero además son importantes porque nos permiten evaluar, en cierto grado, el compromiso de la hipertensión pulmonar. Estas pruebas, en los estadios iniciales, usualmente pueden encontrarse normales (1). La mayoría de estos pacientes presentan disminución de la



**Figura 2.** Algoritmo Diagnóstico. Ver texto para detalles. Rx = Radiografía; EKG = Electrocardiograma; Enf. = Enfermedad; Izq. = Izquierda; HPTEC = Hipertensión Pulmonar asociada a Enfermedad Tromboembólica Crónica; ETT = Ecocardiograma Trans Torácico; ETE = Ecocardiograma Trans Esofágico; AAN = Anticuerpos Anti Nucleares; VIH = Virus de la Inmunodeficiencia Humana; TSH = Hormona Tiroestimulante; V/Q = Ventilación/ Perfusión; RNM = Resonancia Nuclear Magnética; DICO = Difusión de Monóxido de Carbono. \* Depende de cada paciente. Línea discontinua = Depende de cada paciente

difusión de monóxido de carbono en el rango de 40% - 80%, reducción leve a moderada de los volúmenes pulmonares, la presión parcial de oxígeno se encuentra normal o ligeramente disminuida al igual que la presión parcial de Dióxido de Carbono ( $\text{CO}_2$ ) siendo esta última alteración explicada por la hiperventilación alveolar (13). En los pacientes con HAP hipóxica en asocio con enfermedad pulmonar obstructiva crónica se diagnostica demostrando la presencia de alteración obstructiva irreversible de las vías aéreas asociada a disminución de la difusión de monóxido de carbono (DICO), incremento de el volumen residual y presión de  $\text{CO}_2$  normal o elevada (14). La presencia de volúmenes pulmonares disminuidos junto con disminución de la DICO pueden sugerir compromiso intersticial y es en estas situaciones donde la Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) se constituye en una importante herramienta diagnóstica. La presencia de hipercapnia nos debe hacer sospechar el síndrome de hipoventilación alveolar y/o Síndrome de Apnea Hipopnea Obstruktiva del Sueño (SAHOS) (13).

## Gamagrafía de Ventilación Perfusión (V/Q) Pulmonar

La gamagrafía V/Q puede ser completamente normal y en dicho caso se descartaría con seguridad la HAP asociada a Trombo Embolismo Venoso Crónico (HPTEC). También en la HAP se pueden encontrar pequeños defectos no segmentarios y periféricos de la perfusión. Cuando se observan defectos segmentarios de la perfusión, con ventilación normal la sensibilidad de la prueba es del 90-100% y la especificidad del 94-100% para diferenciar entre HAPI e HPTEC (15). En la HPTEC se observa una considerable desproporción segmentaria o subsegmentaria en las relaciones ventilación perfusión. Si la Gamagrafía muestra una o mas desproporciones segmentarias de ventilación perfusión se debe realizar angiografía pulmonar para descartar embolismo crónico, que debe ser realizada por personal experto, lo cual disminuye en forma importante la morbilidad asociada a este procedimiento (16).

## Tomografía computarizada de alta resolución pulmonar

La experiencia reciente indica que la tomografía de alta resolución ofrece una alternativa para investigar los pacientes con HAP porque permite obtener imágenes detalladas del parénquima pulmonar y facilita el diagnóstico de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) y del enfisema pulmonar; además, en los pacientes en quienes la gammagrafía V/Q muestra defectos de perfusión con ventilación normal, lo cual puede sugerir enfermedad veno oclusiva pulmonar, la TACAR es una herramienta importante para el diagnóstico al demostrar la presencia opacidades centrales, engrosamiento difuso de los septos interlobulillares, linfadenopatías y derrame pleural (17).

## Tomografía Computarizada Espiral Pulmonar mejorada con Contraste, Resonancia Nuclear Magnética y Angiografía Pulmonar

La Tomografía Computarizada Espiral Pulmonar mejorada con Contraste (AngioTC) es útil en pacientes con Gammagrafía V/Q no conclusiva, pero es difícil definir su utilidad contra una Gammagrafía V/Q de alta probabilidad, porque no hay estudios concluyentes. La angiografía pulmonar todavía es necesaria en pacientes con HPTEC que pueden beneficiarse de una intervención como la endarterectomía (15). Este procedimiento en manos expertas es muy seguro; algunos aspectos técnicos de utilidad incluyen el uso de medios de contraste hidrosolubles no iónicos, la inyección selectiva de las ramas pulmonares y realización de múltiples angulaciones (3).

Los estudios con Resonancia Nuclear Magnética, se están utilizando cada vez más de manera experimental, pero aún faltan estudios para recomendarla como una práctica rutinaria en la evaluación del paciente con HAP (18).

## Analítica Sanguínea e Inmunología

Principalmente en pacientes con clase funcional I, es importante evaluar y descartar otras enfermedades que producen HAP, antes de ser llevados a estudios más invasivos. El cuadro hemático nos ayuda a descartar anomalías que nos pueden hacer pensar en enfermedades del colágeno como la presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia y/o leucopenia. También nos informa de la presencia de poliglobulia que se relaciona con enfermedades asociadas a hipoxemia crónica. En nuestro medio también es importante descartar hemoglobinopatías como la anemia de células falciformes (19), que pueden cursar

con un cuadro hemático inicialmente normal. Es importante también realizar un tamizaje para enfermedades del tiroides, debido a que tanto en el hipotiroidismo como en el hipertiroidismo podemos encontrar HAP. Dentro de las enfermedades del colágeno que más se asocian con HAP, están la Esclerodermia, principalmente con el síndrome de CREST, el Lupus Eritematoso sistémico (LES) y la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) (20). Por lo que además de buscar los criterios clínicos, se deben realizar estudios inmunológicos como los Anticuerpos Anti-Nucleares que incluyan anticuerpos anticentrómero Anti-SCL 70 y RNP. A todos los pacientes se les debe pedir consentimiento para realizar una prueba de ELISA para VIH.

## Ecografía Abdominal

Su principal utilidad es descartar la presencia de cirrosis hepática e hipertensión portal, este procedimiento es mucho más confiable si se utiliza doppler color, que permite diferenciar la hipertensión portal pasiva por falla ventricular derecha de la secundaria a cirrosis

## VALORACIÓN FUNCIONAL

Adicional al diagnóstico etiológico de la HAP, es de vital importancia valorar el compromiso funcional del paciente, porque esto tiene profundas implicaciones en el pronóstico (3, 13, 21, 22), en el tratamiento y su evolución (22-32).

## Prueba de Ejercicio Cardiopulmonar Integrado (PECPI)

Esta prueba permite medir variables fisiológicas importantes como la ventilación y el intercambio gaseoso, durante el ejercicio, lo cual permite evaluación completa del compromiso funcional. En los pacientes con HAP, se encuentra generalmente disminuido el consumo máximo de Oxígeno ( $VO_{2\max}$ ), el Umbral Anaeróbico, el delta de consumo/ el delta de trabajo y el Oxígeno latido. También se encuentra aumentado el equivalente ventilatorio de la producción de  $CO_2$  ( $VE/VCO_2$ ). La presencia de  $VO_{2\max}$  disminuido, tiene implicaciones pronósticas (33). Esta prueba es técnicamente compleja y requiere personal altamente entrenado, adicionalmente en los estudios multicéntricos (34, 35) en que se ha utilizado, no se ha podido evidenciar mejoría, lo que sí se observa con pruebas como la caminata de 6 minutos. Probablemente esto se deba a que la PECPI es para evaluar ejercicio máximo, y las intervenciones terapéuticas mejoran el ejercicio sub-máximo, que es mejor evaluado con otras pruebas.

## Prueba de Caminata de 6 minutos

Esta es una prueba sencilla y fácil de realizar en cualquier parte, por lo tanto, cada vez se utiliza más para evaluar la clase funcional, siendo inversamente proporcional a esta. Una distancia menor de 332 metros, se asocia de manera fuerte con mayor mortalidad (36). La desaturación mayor del 10% se asocia también con un riesgo de muerte 2.9 veces mayor (37). En los estudios recientes en que se ha utilizado (28, 38, 39), se ha encontrado mejoría en la distancia caminada con la intervención terapéutica y generalmente se aplica junto con la escala de Borg para evaluar la disnea.

## VALORACIÓN HEMODINÁMICA

### Prueba de Vasorreactividad Aguda Pulmonar

A pesar de que esta prueba, tiene implicaciones principalmente terapéuticas, es muy útil en la evaluación del paciente, porque además de realizar la confirmación del diagnóstico, al medir directamente las presiones pulmonares, se asocia con mayor supervivencia en los pacientes respondedores cuando se les da terapia a largo plazo con bloqueadores de canales de calcio (40).

Se puede realizar durante la angiografía pulmonar o posteriormente con un catéter de arteria pulmonar. Durante la realización de esta prueba, se recomienda medir: frecuencia cardiaca, Presión Auricular Derecha

(PAD), Presión Arterial Pulmonar (PAP) sistólica, diastólica y media, Presión de Oclusión Arterial Pulmonar (POAP), presión arterial sistémica, gasto cardiaco y saturación arterial y venosa mixta. Además se deben calcular las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas. Como se mencionó en la primera entrega el diagnóstico de HAP se hace con una PAPm > 25 mmHg en reposo o >30 mmHg en ejercicio, con una POAP = 15 mmHg (2). Para la realización de esta prueba solo se deben usar vasodilatadores de acción corta por vía endovenosa (epoprostenol y adenosina) o Inhalada (iloprost) (Tabla 2). Una respuesta positiva se considera cuando se verifica disminución de la PAPm en 10 mmHg, siempre y cuando sea menor esta cifra de 40 mmHg, y el Gasto Cardiaco, aumente o no se modifique. Debido a que esta prueba requiere monitoreo invasivo, las guías de la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Europea de Cardiología (3, 41), recomiendan solo realizarla en pacientes con clase funcional II, III y IV, siendo estos dos últimos grupos en los que se han realizado la mayoría de estudios y en los que los nuevos fármacos han demostrado mayor beneficio.

### Biopsia Pulmonar

No se recomienda la realización rutinaria de biopsia pulmonar; solo está indicada cuando la confirmación histológica altere de alguna manera el manejo o la evolución, como ante la sospecha de vasculitis, EPID no clara, enfermedad veno-oclusiva pulmonar o hemangiomatosis capilar pulmonar (6).

**Tabla 2.** Fármacos utilizados para la realización de la prueba de vasorreactividad aguda pulmonar, donde se especifica la vía, vida media, rango utilizado, incremento de la dosis y duración de cada incremento de la dosis.

Fármaco	Vía	Vida Media	Rango de dosis	Incremento	Duración
Adenosina	Intravenoso	5-10 seg.	50-350 mcg/kg/min.	50 mcg	2 min.
Epoprostenol	Intravenoso	3 min.	2-12 ngr/kg/min.	2 ngr	10 min.
Oxido Nítrico	Inhalado	15-30 seg.	10-20 ppm		5 min.

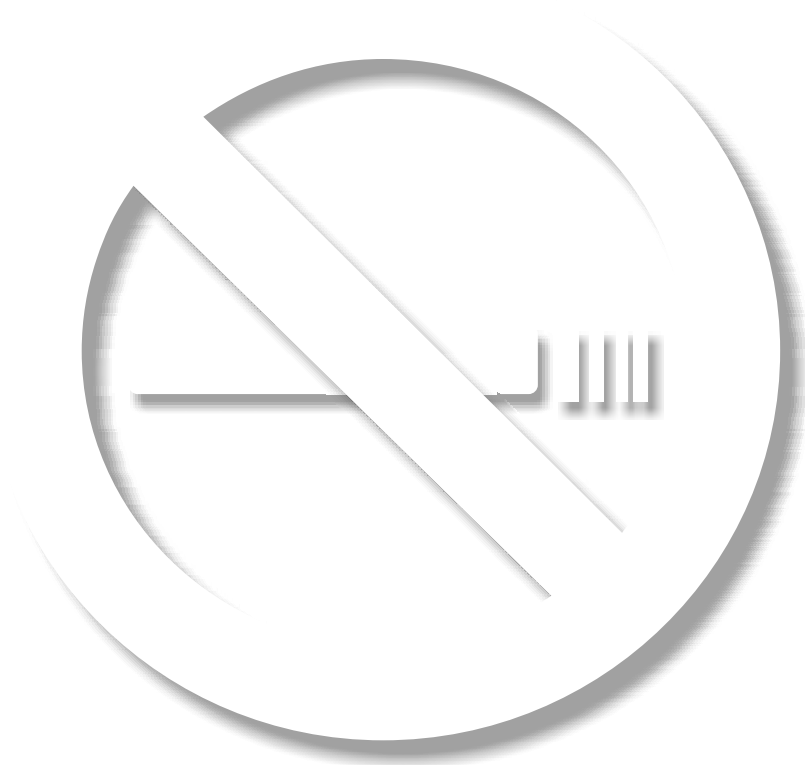
Modificado de referencia [3]

## REFERENCIAS

- Rich S, et al. *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study.* Ann Intern Med, 1987; 107(2): 216-23.
- Rubin L.J. and D.B. Badesch, *Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension.* Ann Intern Med, 2005; 143(4): 282-92.
- Galie N, et al. *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension.* Rev Esp Cardiol 2005; 58(5): 523-66.
- Ahearn GS, et al. *Electrocardiography to Define Clinical Status in Primary Pulmonary Hypertension and Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Collagen Vascular Disease.* Chest 2002; 122(2): 524-527.

5. Satoh T, et al. *Descriptive patterns of severe chronic pulmonary hypertension by chest radiography*. Respiratory Medicine 2005; 99(3): 329-336.
6. McGoon M, et al. *Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest 2004; 126(1\_suppl): 14S-34.
7. Galie N, 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(24): 2243-78.
8. Rubin LJ, *Executive Summary: Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest 2004; 126(1\_suppl): 4S-6.
9. Borgeson DD, et al. *Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures*. J Am Soc Echocardiogr 1996; 9(6): 832-7.
10. Denton CP, et al. *Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis*. Rheumatology 1997; 36(2):239-243.
11. Pilatis ND, et al. *Clinical predictors of pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplant evaluation*. Liver Transpl 2000; 6(1): 85-91.
12. Simonneau G, et al. *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 2004; 43(12 Suppl S): 5S-12S.
13. Manes A, Campana C. *Pulmonary hypertension: classification and diagnostic algorithm*. Ital Heart J 2005; 6(10): 834-9.
14. Pauwels RA, et al. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary*. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2001; 163(5): 1256-1276.
15. Fedullo PF, et al. *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. N Engl J Med 2001; 345(20): 1465-1472.
16. Dartevelle P, et al. *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Eur Respir J 2004; 23(4): 637-648.
17. Resten A, et al. *Pulmonary Hypertension: CT of the Chest in Pulmonary Venoocclusive Disease*. Am. J. Roentgenol 2004; 183(1): 65-70.
18. Ley S, et al. *Value of high spatial and high temporal resolution magnetic resonance angiography for differentiation between idiopathic and thromboembolic pulmonary hypertension: initial results*. Eur Radiol 2005; 15(11): 2256-63.
19. Castro O, Gladwin MT. *Pulmonary hypertension in sickle cell disease: mechanisms, diagnosis, and management*. Hematol Oncol Clin North Am 2005; 19(5): 881-96, vii.
20. Bull TM, Fagan KA, Badesch DB., *Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease*. Rheum Dis Clin North Am, 2005; 31(3): 451-64, vi.
21. Strange C, Highland KB. *Pulmonary hypertension in interstitial lung disease*. Curr Opin Pulm Med 2005; 11(5): 452-5.
22. Lee SH, Rubin LJ. *Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension*. J Intern Med 2005; 258(3): 199-215.
23. Wilkins MR, et al. *Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) Study*. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2005; 171(11): 1292-1297.
24. Sitbon O, et al. *Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol*. Thorax 2005; 60(12): 1025-1030.
25. Paramothayan NS, et al. *Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2005(2): p. CD002994.
26. Liu C, Cheng J. *Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension*. Cochrane Database Syst Rev 2005(1): CD004434.
27. Lee AJ, Chiao TB, Tsang MP. *Sildenafil for Pulmonary Hypertension*. Ann Pharmacother 2005; 39(5): 869-884.
28. Galie N, et al. *Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension*. N Engl J Med 2005; 353(20): 2148-2157.
29. Galie N, et al. *Ambrisentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology 2005; 46(3): 529-535.
30. Humbert M, et al. *Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2*. Eur Respir J 2004. 24(3): 353-359.
31. Simonneau G, 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(6): 800-804.
32. Rubin LJ, et al. *Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension*. N Engl J Med 2002; 346(12): 896-903.
33. Wensel R, et al. *Assessment of Survival in Patients With Primary Pulmonary Hypertension: Importance of Cardiopulmonary Exercise Testing*. Circulation 2002; 106(3): 319-324.
34. Barst RJ, et al. *Sitaxsentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension*. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2004; 169(4): 441-447.
35. Barst RJ, et al. *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension*. Journal of the American College of Cardiology 2003; 41(12): 2119-2125.
36. Miyamoto S, 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(2): 487-492.
37. Paciocco G, et al. *Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension*. Eur Respir J 2001; 17(4): 647-652.

38. Barst RJ, et al. *Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension With the Selective Endothelin-A Receptor Antagonist Sitaxsentan*. Journal of the American College of Cardiology 2006; 47(10): 2049-2056.
39. Hoeper MM, et al. *Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J 2004; 24(6): 1007-1010.
40. 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(2): 76-81.
41. Badesch DB, et al. *Medical Therapy For Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest 2004; 126(1\_suppl): 35S-62.



¡Se puede lograr!