

GENERALIDADES DIAGNÓSTICAS EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Fernando Pedraza Serrano, Javier de Miguel Díez, Gema Sánchez Muñoz

RESUMEN

En los últimos años, gracias al desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HP), se han publicado varias guías de práctica clínica donde se estandarizan los métodos a seguir para llegar al diagnóstico de este proceso. También, debido a ello se ha conseguido mejorar la calidad de vida de muchos pacientes con HP y prolongar la esperanza de vida en las fases más graves de la enfermedad. Pero, la mayoría de las veces, estos tratamientos requieren formas de administración complejas y presentan, en muchas ocasiones, efectos secundarios que pueden llegar a ser graves. Por todas estas razones se sigue recomendando efectuar el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con HP en unidades de referencia donde haya profesionales expertos en la materia.

Aunque es recomendable realizar el manejo de estos enfermos en unidades de referencia, en los centros menos especializados puede y debe hacerse un diagnóstico correcto. En este capítulo se profundiza en este aspecto, proporcionando pautas y algoritmos diagnósticos que pueden ser útiles para realizar un estudio completo de la enfermedad y, una vez completado el diagnóstico, plantear el tratamiento a seguir.

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

El esquema a seguir para llegar al diagnóstico de la hipertensión pulmonar (HP) consta de 4 fases. A lo largo de este capítulo se desarrollan, una por una, cada una de ellas (Fig. 1)⁽¹⁻⁴⁾.

Sospecha clínica

Es el primer aspecto a tener en cuenta ya que, si no se sospecha la enfermedad, nunca se podrá llegar a diagnosticar. Es imprescindible

incluir esta entidad en nuestro esquema mental de diagnóstico diferencial. Además, se trata de una enfermedad que, en sus fases iniciales, presenta muy pocos síntomas y la exploración física del paciente suele ser bastante anodina, por lo que es necesario estar atentos a pequeños detalles para sospecharla. En otras ocasiones la sospecha clínica aparece ante algún hallazgo electrocardiográfico o en la radiografía de tórax de un paciente que se ha realizado estas pruebas por algún motivo ajeno a la sospecha clínica de HP como, por ejemplo, un estudio preoperatorio.

Muchos pacientes consultan inicialmente por disnea de esfuerzo. Otros, aunque con menos frecuencia, por síncope o presíncope, cansancio, debilidad o dolor torácico. No obstante, en muchas ocasiones no suelen encontrarse signos claros de enfermedad cardíaca o pulmonar.

En la exploración física del paciente rara vez aparecen síntomas que orienten al diagnóstico, pero, en algunas ocasiones, pueden detectarse los siguientes: un segundo ruido aumentado en la auscultación cardíaca, un pulso en el borde paraesternal izquierdo que puede corresponder a la arteria pulmonar, un soplo sistólico de regurgitación tricúspide, uno diastólico de insuficiencia pulmonar o un tercer o cuarto tono cardíaco. Si la enfermedad se encuentra en fases más avanzadas pueden objetivarse signos de insuficiencia cardíaca derecha como edemas en miembros inferiores, hepatomegalia, ascitis, ingurgitación yugular o cianosis. La auscultación pulmonar es normal en la mayoría de las ocasiones. Cuando la enfermedad está más avanzada pueden detectarse crepitantes bibasales.

Debido a que los síntomas y los signos son escasos en la mayoría de las ocasiones, a la

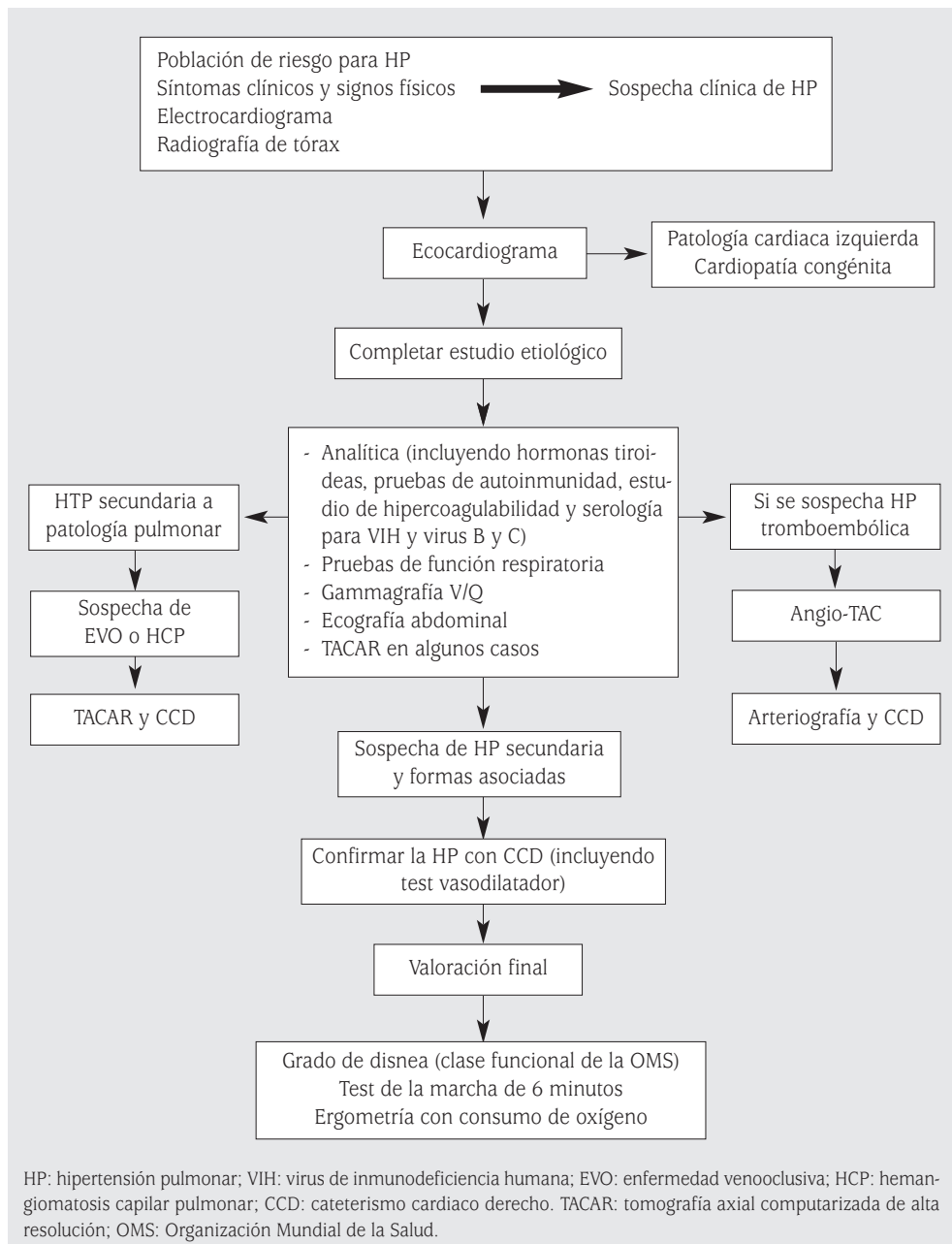


FIGURA 1. Algoritmo de diagnóstico en la hipertensión pulmonar⁽⁴⁾.

vez que poco específicos, debe mantenerse un alto índice de sospecha en aquellas enfermedades que pueden provocar HP secundaria (Tabla 1)⁽⁴⁾.

Detección de la hipertensión arterial pulmonar

Los tres estudios iniciales que deben solicitarse para llegar a detectar una HP son el

TABLA 1. Patologías que asocian hipertensión pulmonar con más frecuencia

- Cardiopatías congénitas con cortocircuito sistémico-pulmonares.
- Hipertensión arterial pulmonar familiar.
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Hipertensión portal/cirrosis hepática.
- Enfermedades del tejido conectivo.
- Exposición a fármacos y tóxicos:
 - Aminorex
 - Femfluramina
 - Defemfluramina
 - Aceite de colza desnaturalizado
 - Anfetaminas
 - Metaanfetaminas
 - Quimioterápicos
 - Cocaína

electrocardiograma (ECG), la radiografía de tórax y el ecocardiograma transtorácico (ETT), siendo este último el más importante de todos.

Electrocardiograma

El electrocardiograma puede orientar hacia el diagnóstico de sospecha de HP, pero tiene baja sensibilidad y especificidad (del 55 al 70 % en ambos casos)⁽⁵⁾. De esta manera, no puede considerarse como una herramienta óptima para la detección de una HP significativa. En esta exploración podemos observar signos de sobrecarga del ventrículo derecho con crecimiento de la aurícula derecha, desviación del eje del QRS hacia la derecha, ondas R altas o patrón qR en las derivaciones precordiales derechas, junto con alteraciones de la repolarización en dichas precordiales.

Radiografía de tórax

En algunos casos de HP, la radiografía simple de tórax puede ser normal o mostrar escasas alteraciones. Sin embargo, en el 90 % de los pacientes con HP idiopática esta explo-

ración es anormal en el momento del diagnóstico⁽⁶⁾. Al igual que en el caso del ECG, la información que nos aporta esta prueba es orientativa y sirve como sospecha. Entre las imágenes que pueden apreciarse en esta prueba se encuentran las siguientes: aumento del índice cardiotorácico, dilatación del ventrículo derecho (la superficie de contacto entre el borde cardiaco anterior y el esternón supera el tercio de la longitud total de éste en el plano radiológico lateral) y dilatación de la arteria pulmonar central.

Ecocardiograma transtorácico

Es una herramienta diagnóstica fundamental e imprescindible en la actualidad para llegar al diagnóstico de HP o, al menos, ponernos sobre la pista de ella. Al no ser invasiva, es una prueba excelente para detectar inicialmente una HP. Con el ecocardiograma puede estudiarse la presión sistólica en la arteria pulmonar (PSP). Para ello, el explorador debe encontrar el flujo de regurgitación de la válvula tricúspide, es decir, es necesario que exista insuficiencia tricúspide para poder calcular dicha presión. Aplicando el Doppler del ecógrafo se puede estimar la presión en la arteria pulmonar. Se considera que puede existir HP si la PSP es mayor de 36 mmHg, aunque se considera significativa si es superior a 45-50 mmHg, lo que correspondería a una velocidad de regurgitación tricúspide de 2,8-3,4 m/seg⁽⁷⁾. En la mayor parte de los estudios se ha observado que hay una buena correlación entre este valor, calculado mediante el Doppler del ecocardiógrafo y el obtenido mediante un estudio invasivo^(8,9). Sin embargo, hay que tener en cuenta también las limitaciones de la ecografía. Éstas son, sobre todo, que la presión calculada aumenta con la edad del paciente y con el índice de masa corporal, lo que puede dar lugar a la existencia de falsos positivos. Por consiguiente, para llegar al diagnóstico definitivo de HP, es necesario realizar un estudio hemodinámico en todos los pacientes sintomáticos. Por el contrario, el Doppler puede tener también falsos negativos por lo que, sólo con

esta prueba, no podría excluir una HP si la sospecha clínica es elevada⁽¹⁰⁾.

El estudio de la ecocardiografía, no sólo informa sobre la existencia de una HP de un modo bastante fiable, sino que también puede proporcionar información sobre su origen, en el caso de que se aprecien miocardiopatías, enfermedades valvulares del corazón izquierdo o anomalías congénitas, entre otras alteraciones. Por lo tanto, dentro del estudio ecocardiográfico, además de la velocidad de regurgitación de la válvula tricúspide, deben valorarse otros parámetros, como la dimensión y la función de los ventrículos derecho e izquierdo, la presencia de anomalías valvulares, la eyección del ventrículo derecho, las características de llenado del ventrículo izquierdo, el tamaño de la vena cava inferior y la posible existencia de un derrame pericárdico^(11,12).

En ocasiones, la información que aporta el ecocardiograma transtorácico se puede mejorar o potenciar utilizando suero salino agitado intravenoso (a modo de contraste). Esta técnica puede ayudar a identificar una comunicación interauricular tipo seno venoso de pequeño tamaño, o un foramen oval permeable que podrían haber pasado desapercibidos con el ecocardiograma convencional. Si, a pesar del suero salino agitado, persisten dudas acerca de la existencia de una malformación congénita, habría que recurrir al ecocardiograma transesofágico.

Identificación del tipo de HP

Una vez que con las pruebas anteriores, sobre todo con el ecocardiograma, se ha detectado la presencia de HP, hay que intentar clasificarla y englobarla en uno de los cinco grupos de la nueva clasificación de Danna Point. Para ello debería realizarse una batería de pruebas diagnósticas que irán orientando hacia cada uno de ellos (Tabla 2).

Se debe realizar una analítica sanguínea con hematología, bioquímica sanguínea y estudio de la función tiroidea. También es conveniente estudiar el potencial trombótico, mediante la determinación de los anticuerpos

antifosfolípidos (anticoagulante lúdico y anticardiolipina). Para descartar la existencia de enfermedades del tejido conectivo (ETC) se debería contar, además de con diversos criterios clínicos, con algunas pruebas de laboratorio, como anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticentrómero, anti-SCL70 y RNP. Asimismo, conviene solicitar también serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y para los virus de las hepatitis B y C.

El estudio de las pruebas de función respiratoria (espirometría forzada, volúmenes pulmonares, test de difusión del monóxido de carbono), incluyendo la gasometría arterial, permite descartar una enfermedad respiratoria como causa de HP. Si se sospecha un síndrome de apnea/hipopnea del sueño (SAHS) se deberá realizar una poligrafía o una polisomnografía, ya que esta enfermedad puede causar también HP.

Con la gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q) pulmonar puede diagnosticarse una HP secundaria a un tromboembolismo crónico⁽¹³⁾. Esta prueba tiene una gran sensibilidad y especificidad para distinguir entre una HP idiopática y una HP secundaria a un embolismo crónico. Debe siempre completarse con una tomografía axial computarizada (TAC) helicoidal con contraste, para así poder detectar posibles trombos en arterias pulmonares. En otras ocasiones se apreciarán defectos de llenado excéntricos compatibles con trombos, signos de recanalización o la presencia de estenosis o redes vasculares^(14,15).

La arteriografía pulmonar, a pesar de ser una técnica invasiva, debe realizarse a los pacientes con sospecha de HP tromboembólica crónica, sobre todo si pueden beneficiarse de una tromboendarterectomía⁽¹³⁾. Esta prueba es más precisa que la TAC helicoidal con contraste para identificar obstrucciones distales de las arterias pulmonares. También permite cuantificar mejor el tamaño de los trombos y la extensión de los mismos. Aspectos útiles en relación con la técnica de realización de esta prueba son la inyección selectiva del contraste en las ramas principales izquierda y derecha y la práctica de múltiples angulacio-

TABLA 2. Pruebas complementarias útiles para el estudio del tipo de hipertensión pulmonar

1. Analítica:

- Hemograma y bioquímica básicas
- Determinación de hormonas tiroideas
- Serologías: VIH, herpes virus tipo 8 y virus de las hepatitis B y C
- Inmunología: anticuerpos antinucleares (ANA), incluyendo anticuerpos anticentrómero, anti-SCL70 y RNP
- Estudio de hipercoagulabilidad: anticuerpos antifosfolípido

2. Pruebas de función respiratoria:

- Espirometría forzada
- Pletismografía para medir volúmenes pulmonares
- Test de difusión del monóxido de carbono
- Gasometría arterial

3. Ecografía abdominal y Doppler de vena porta

4. Gammagrafía de ventilación/perfusión. Si se sospecha HP tromboembólica, además:

- Angio-TAC para visualizar bien las arterias pulmonares
- Arteriografía pulmonar
- Estudio de hipercoagulabilidad

5. TAC de alta resolución en algunos casos:

- En pacientes con colagenosis para valorar si existe fibrosis pulmonar

nes y proyecciones. En cualquier caso, siempre es recomendable realizarla en el centro de referencia donde se vaya a efectuar la intervención quirúrgica, en el caso de que finalmente se precise ésta.

La TAC de alta resolución (TACAR) es otra prueba a realizar si se quiere valorar adecuadamente el parénquima pulmonar, para así poder detectar la existencia de una enfermedad pulmonar intersticial difusa. También permite apreciar signos de hipertensión venosa pulmonar, como el engrosamiento de los septos, lo que puede sugerir la presencia de una enfermedad venooclusiva pulmonar. Si, además, se acompaña de opacidades centroacinares, puede tratarse de una hemangiomasia capilar pulmonar⁽¹⁶⁾.

Con la ecografía abdominal puede detectarse una cirrosis hepática y/o una hipertensión portal. Aplicando en ella el Doppler, se

puede distinguir también la hipertensión portal pasiva o secundaria a un fallo cardíaco derecho de la hipertensión portal, que tiene su origen en el aumento del gradiente venoso transhepático asociado con la cirrosis^(17,18).

Evaluación funcional y hemodinámica

Pruebas de tolerancia al ejercicio

Intentar cuantificar de forma objetiva la capacidad de ejercicio de los pacientes con HP es un aspecto muy importante dentro de esta enfermedad. Con ello puede valorarse, no sólo la gravedad de la misma^(19,20), sino también la eficacia del tratamiento^(21,22). Entre las pruebas que pueden emplearse se encuentran el test de la marcha de 6 minutos y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. A continuación se describen cada una de ellas por separado.

TABLA 3. Limitaciones de la prueba de marcha de 6 minutos

- Variables antropométricas: edad, sexo, talla
- No se puede identificar el elemento fisiopatológico de base donde radica la limitación al ejercicio
- “Efecto aprendizaje” en los pacientes que han realizado varias veces esta prueba, lo que puede sesgar los valores obtenidos
- “Efecto techo” que impide detectar variaciones en aquellos pacientes que caminan más de 450 metros

a) *Prueba de marcha de los 6 minutos*: con ella se intenta reflejar la capacidad que tiene el paciente de realizar actividades de la vida diaria. Se trata de una prueba muy sencilla, poco agresiva, de bajo coste y fácilmente reproducible. Permite efectuar una aproximación a la supervivencia del paciente que se encuentra en fases avanzadas de la enfermedad y valorar la eficacia del tratamiento. Sin embargo, esta prueba cuenta con importantes limitaciones (Tabla 3), ya que existen múltiples circunstancias que pueden modificar la distancia recorrida⁽²⁵⁾. Algunas de ellas son inherentes al propio paciente e imposibles de evitar, tales como la edad, el peso o el sexo del paciente. Sin embargo, existen factores independientes de las condiciones del paciente que pueden producir variaciones en los resultados, entre las que se encuentran la longitud del pasillo donde se realiza la prueba o el personal técnico encargado de la supervisión de la misma. Son estos factores los que se deben intentar controlar a la hora de realizar el test. Entre los factores que pueden reducir la distancia total recorrida pueden citarse la edad avanzada, el sobrepeso, el sexo femenino, la escasa longitud del pasillo y las enfermedades cardiopulmonares o musculoesqueléticas. Por otra parte, sería aconsejable la realización de al menos dos

pruebas, tomando como válida aquella en la que el paciente haya caminado una distancia mayor⁽²⁴⁾. Además, es recomendable que transcurra un período de tiempo prudencial de descanso entre una prueba y otra.

b) *Prueba de esfuerzo cardiopulmonar*: aporta información más precisa que la anterior sobre la tolerancia al ejercicio, principalmente en las clases funcionales iniciales, es decir, en los pacientes con HP con pocos síntomas, donde la prueba de marcha de los 6 minutos puede ser normal. Con la prueba de esfuerzo cardiopulmonar puede medirse la ventilación y el intercambio de gases durante el ejercicio. Estudia de forma no invasiva la fisiopatología de los sistemas respiratorios y cardiovasculares en condiciones de estrés físico, evaluando objetivamente el grado de limitación funcional y su mecanismo. Esta prueba es bastante más compleja de realizar que el test de los 6 minutos y requiere un análisis preciso del pico del consumo de oxígeno (VO_2), el consumo máximo del oxígeno ($VO_{2\max}$), la producción de dióxido de carbono (VCO_2), la medición del pulso de oxígeno y el umbral de anaerobiosis, entre otros parámetros. Para su realización es preciso disponer, por lo tanto, de personal entrenado en dicha técnica y con experiencia a la hora de interpretarla.

Estudio hemodinámico

Si la ecografía transtorácica es, como se ha explicado anteriormente, la prueba fundamental para el diagnóstico de sospecha de la HP, el estudio hemodinámico mediante cateterismo cardiaco derecho (CCD) es la prueba que confirma definitivamente esa sospecha, ya que determina directamente de forma invasiva el valor de la presión arterial pulmonar^(3,25). Además de confirmar el diagnóstico, esta prueba permite valorar la severidad de la enfermedad y ayuda a establecer su pronóstico.

Las mediciones que se realizan durante este estudio hemodinámico son:

- a) Presión arterial pulmonar (PAP).
- b) Presión en la aurícula derecha (PAD).
- c) Presión de enclavamiento pulmonar (PCP). Este parámetro es muy útil porque puede distinguir entre un origen arterial o venoso de la HP en los pacientes con patología del corazón izquierdo. Si la PCP es normal se deberá a una elevación de las resistencias vasculares pulmonares y, si está elevada, se trataría de una hipertensión venosa pulmonar. En este último caso, cuando la PCP está elevada, se debería realizar también un cateterismo cardiaco izquierdo para medir la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y con ella poder excluir la existencia de disfunción del ventrículo izquierdo, estenosis mitral o enfermedad venooclusiva.
- d) Gasto cardiaco (GC). Se puede medir mediante termodilución, inyectando a través del catéter suero frío y midiendo las diferencias de temperatura en función del tiempo. Con este método se debe tener en cuenta siempre la cantidad exacta de suero administrado y la temperatura de dicho suero. Este método de medida por termodilución puede aportar datos inexactos cuando el GC es muy alto o muy bajo. Tampoco es útil en presencia de cortocircuitos intracardiacos o si la regurgitación valvular de la tricúspide o de la pulmonar es excesiva. Para estos casos el GC se debe calcular mediante la fórmula de Fick (Tabla 4).
- e) Resistencias vasculares pulmonares (RVP). $RVP = PAP \text{ media} - PCP \text{ media}/GC$.
- f) Saturación venosa mixta ($SatO_2AP$), que es la saturación de oxígeno en la arteria pulmonar.

Durante todo el procedimiento del cateterismo cardiaco el paciente debe estar monitorizado. Se debe registrar y controlar la frecuencia cardiaca, la tensión arterial sistémica y la saturación de oxígeno.

En cuanto a las indicaciones, habría que realizar un estudio hemodinámico a todos los pacientes del grupo 1 y 4 de la clasificación de

TABLA 4. Ecuación de Fick para el cálculo del gasto cardiaco (GC)

$$VO_2 = GC (CaO_2 - CvO_2)$$

De ahí que el GC sea igual a:

$$GC = VO_2 / (CaO_2 - CvO_2)$$

Cálculo de CaO_2 :

$$CaO_2 = (1,34 \times Hb \times Sat O_2) + (PaO_2 \times 0.0031)$$

Abreviaturas. GC: gasto cardiaco; CaO₂: contenido arterial de oxígeno; CvO₂: contenido de oxígeno en sangre venosa mezclada; Hb: concentración de hemoglobina; Sat O₂: saturación de oxígeno.

Dana Point: aquellos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) y los pertenecientes al grupo de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). En los casos en los que se observe una PSP menor de 50 mmHg estimada por ecocardiografía, se debe individualizar la decisión de realizar el estudio invasivo hemodinámico en función de la edad, la comorbilidad y el fundamento de la sospecha clínica.

A los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardiaca izquierda (grupo 2 de Dana Point), no es necesario realizarles un cateterismo cardiaco derecho, salvo que existan dudas sobre si el origen de la HP es pre o postcapilar. En los del grupo 3 con enfermedades respiratorias asociadas, tampoco es necesario efectuarles un estudio hemodinámico invasivo, salvo en aquellos casos en los que el valor de la PSP estimado por ecocardiograma sea desproporcionadamente elevado (por encima de 55 mmHg) en relación con su enfermedad respiratoria, ya que la HP puede ser un proceso asociado y podría beneficiarse de un tratamiento específico.

Test vasodilatador agudo

Una vez confirmada la presencia de HP y obtenido un valor objetivo de ésta, debería realizarse una medición de la reversibilidad de la misma, ya que el resultado puede influir en el manejo y el pronóstico de estos pacientes. Con

TABLA 5. Vasodilatadores más usados en el test vasodilatador agudo

	Epoprostenol	Adenosina	Óxido nítrico
Vía de administración	Intravenosa	Intravenosa	Inhalada
Vida media	3 minutos	5-10 segundos	15-30 segundos
Rango de dosis	2-12 ng/kg/min	50-350 µg/kg/min	10-80 ppm
Incremento de dosis	2 ng/kg/min cada 10 min	50 µg/kg/min cada 2 min	10-80 ppm durante 5 min
Duración	1 minuto	2 minutos	5 minutos
Efectos secundarios	Cefalea, rubor facial, náuseas	Disnea, opresión torácica	Escasos

este test se intenta identificar a los individuos que van a poder beneficiarse de un tratamiento prolongado con bloqueadores de los canales de calcio (BCC).

La prueba de la vasodilatación debe realizarse exclusivamente con vasodilatadores pulmonares de acción rápida, en el mismo proceso del cateterismo del lado derecho en el que se ha obtenido el valor de la hipertensión. Los fármacos usados en este test son adenosina intravenosa, prostaglandina intravenosa y óxido nítrico inhalado, siendo estos dos últimos los más empleados en la actualidad. En la tabla 5 se describen las dosis, la vida media, la vía de administración y los efectos adversos de estos fármacos.

Para considerar la prueba como positiva se necesitan tres requisitos^(2,26,27):

- Disminución de la presión arterial pulmonar media igual o mayor a 10 mmHg.
- Que la presión arterial pulmonar media alcance un valor absoluto igual o menor a 40 mmHg.
- Que el gasto cardiaco no se modifique o que aumente.

Sólo un 10-15% de los pacientes con HP idiopática o los relacionados con la toma de anorexígenos van a cumplir estos criterios^(26,28). Además, de ese pequeño porcentaje, sólo la mitad van a mostrar una respuesta mantenida al tratamiento prolongado con dosis elevadas de BCC.

Por lo tanto, se ha protocolizado la necesidad de reevaluar la eficacia del tratamiento con estos fármacos a los 3 y 6 meses de iniciar la medicación en aquellos pacientes con un test positivo inicial⁽²⁶⁾. Por otra parte, hay que tener en cuenta que el tratamiento empírico con BCC a los pacientes a los que no se les haya hecho previamente el test vasodilatador está totalmente desaconsejado, debido a los posibles efectos adversos graves de estos fármacos.

En otras enfermedades que cursan con HP, como las asociadas a enfermedades del tejido conectivo o las secundarias a malformaciones congénitas, la utilidad del test vasodilatador agudo es menos clara que en la HP idiopática. Aun así, los expertos siguen recomendando realizarlo y, en los casos en los que sea positivo, buscar una respuesta a largo plazo de los BCC en los pacientes adecuados.

Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar abierta entraña riesgos importantes de morbilidad y mortalidad, por lo que se desaconseja realizarla de forma sistemática a los pacientes con HP. Si se recomienda efectuarla en aquellos casos en los que se requiere una confirmación histológica⁽²⁹⁾, para establecer el diagnóstico de vasculitis pulmonar activa, enfermedad intersticial pulmonar difusa, enfermedad venooclusiva o hemangiomas capilar pulmonar, siempre que hayan fracasado otras técnicas diagnósticas

de menor riesgo para el paciente y exista un alto grado de sospecha clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la SEPAR y la SEC. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61:170-84.
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assesment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: S40-7.
- Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58: 523-66.
- Gómez Sánchez MA, Escribano Subías P. Protocolos de actuación en hipertensión arterial pulmonar. Madrid: Editores Médicos SA; 2008.
- Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, et al. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002;122: 524-7.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 216-23.
- Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, et al. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiography.* 2007; 20: 857-61.
- Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1997; 36: 239-43.
- Vachierey JL, Brimiouille S, Crasset V, et al. False-positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography. *Eur Respir J.* 1998; 12: 1476-8.
- Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening test for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2004; 43: 461-6.
- Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation.* 1997; 95: 1479-86.
- Galie N, Hinderliter AN, Torbiki A, et al. Effect of the oral endotelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:1380-6.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001; 345:1465-72.
- Ley S, Kreitner KF, Fink C, et al. Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging. *Eur Radiol.* 2004; 14: 359-68.
- Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004; 23: 637-48.
- Resten A, Maitre S, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT finding in pulmonary veno-occlusive disease. *J Radiol.* 2003; 84: 1739-45.
- Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet.* 1999; 353:1579-83.
- Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hipertensión. *Swiss Medical Weekly.* 2003; 133: 163-9.
- 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 Respire Crit Care Med.* 2000; 161: 487-92.
- Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of pulmonary exercise testing. *Circulation.* 2002; 106:319-24.
- Galie N, Manes A, Branzi A. The new clinical trials on pharmacological tratment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2002; 20: 1037-49.
- Peacock A, Naeije R, Galie N, et al. End-points for clinical trials in pulmnary arterial hypertension: The way forward. *Eur Respir. J* 2004; 23: 947-53.
- ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. ATS committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. *Am J Respire Crit Care Med.* 2002; 166:111-17.
- Guyyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, et al. Effect of encouragement of walking test performance. *Thorax.* 1984; 39: 818-22.

25. Guillinta P, Peterson KL, Ben-Yehuda O. Cardiac catheterization techniques in pulmonary hypertension. *Cardiol Clin.* 2004; 22: 401-15.
26. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005; 111: 3105-11.
27. Galie N, Seeger W, Naeije R, et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: S81-8.
28. Galie N, Ussia G, Passarelli P, et al. Role of pharmacologic test in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1995; 75: A55-62.
29. McGoon M, Guterman D, Steen V, et al. Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Guidelines. *Chest.* 2004; 126: S14-34.