



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOCOLOS

HIPERTENSIÓN PULMONAR

Coordinadora

María Victoria Egurbide Arberas

CAPÍTULO III

Hipertensión pulmonar. Cómo se diagnostica. Clínica, diagnóstico y pronóstico

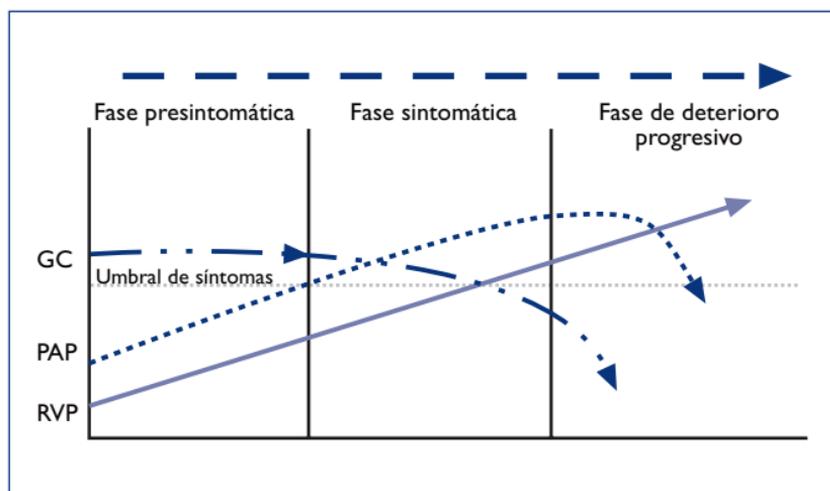
NORBERTO ORTEGO CENTENO, JOSÉ-LUIS CALLEJAS RUBIO
Y RAQUEL RÍOS FERNÁNDEZ
*Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Clínico San Cecilio. Granada.*

Clínica de la hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) hay que entenderla, más que como una enfermedad, como un síndrome caracterizado por un remodelado de la vasculatura pulmonar que puede desarrollarse en muy variadas condiciones médicas y que provoca un ascenso mantenido de la presión en el territorio pulmonar¹. Los síntomas y los signos derivados de esta situación se relacionan tanto con el grado de hipertensión como con su repercusión sobre el ventrículo derecho (VD) y están modulados por la etiología. Dada la capacidad de adaptación del territorio vascular pulmonar, la enfermedad permanece asintomática durante mucho tiempo (fig. 1) y, cuando se hace evidente, las alteraciones histológicas se encuentran en una fase avanzada y la presión de la arteria pulmonar (PAP) prácticamente se ha duplicado.

El síntoma por excelencia de la HP es la disnea de esfuerzo¹. Es un síntoma tan poco específico que, salvo cuando aparece en poblaciones predispuestas al desarrollo de HP, no nos pondrá sobre la pista del problema hasta transcurrido un tiempo considerable

Figura 1. Historia natural de la hipertensión pulmonar.



GC: gasto cardíaco; PAP: presión de arteria pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares.

desde su presentación. Se supone que su origen estriba en la incapacidad del VD de incrementar el gasto en situaciones de estrés. Los otros dos síntomas propios de la HP son el dolor torácico y el síncope. El dolor torácico se cree que es debido a una isquemia relativa en la que participarían un grosor desmedido de la pared del VD y la reducción del gasto cardíaco (GC) y de la presión intraórtica. El síncope implica una enfermedad avanzada y se relaciona con una disminución del volumen sistólico a consecuencia de la incursión del VD en el ventrículo izquierdo (VI), especialmente durante el ejercicio.

Otros síntomas asociados a la disfunción del VD son la edematización de las extremidades inferiores, la distensión abdominal por ascitis o la pérdida de apetito¹. También pueden aparecer tos, palpitaciones y hemoptisis, y no es infrecuente la presencia de fenómeno de Raynaud. Lógicamente, en casos de HP asociada a

diferentes enfermedades (HIV, hepatopatía, cardiopatía, trombo-sis venosa, conectivopatía, etc.), tendremos las manifestaciones propias de éstas.

Los signos asociados a la HP incluyen: palpación de latido cardíaco paraesternal izquierdo o subxifoideo (hipertrofia de VD), onda a (baja distensibilidad del VD) y onda v (regurgitación tricuspídea) prominentes en el yugulograma, refuerzo del componente pulmonar del segundo tono, S4 y S3 derechos, soplo diastólico (reflujo pulmonar) y soplo sistólico (insuficiencia tricuspídea). Los signos propios de disfunción ventricular son: ingurgitación yugular, hepatomegalia, ascitis y edemas de las extremidades inferiores, expresión del incremento de presión en la aurícula derecha (AD). También pueden aparecer acropaquias.

Diagnóstico

Hay al menos 4 grupos de pacientes en los que nos podemos plantear el diagnóstico de una HP: a) los que tienen antecedentes personales o familiares que les confieren alto riesgo de desarrollar una hipertensión arterial pulmonar (HAP) (esclerodermia [ES] y familiares de pacientes con HAP heredable), o en los que su presencia modificaría de forma notable la actuación terapéutica (candidatos a trasplante hepático), en los que hay que hacer una búsqueda activa y protocolizada de la enfermedad; b) los que pertenecen a grupos de riesgo (VIH, cardiopatía congénita, tromboembolismo pulmonar, esplenectomía, conectivopatías diferentes de la ES, etc.) en los que no está justificada una búsqueda activa, pero en los que la presencia de disnea nos debe poner sobre aviso de su presencia; c) los que presentan enfermedades que pueden complicarse con HP pero que provocan disnea por sí mismas (cardiopatías y neumopatías), en las que el diagnóstico es especial-

mente complicado, y d) los que consultan por primera vez por disnea, inicialmente de esfuerzo, sin factores de riesgo de HP.

Cuando la HAP es una complicación “esperada”, el diagnóstico puede y debe hacerse en fases tempranas de la enfermedad. Cuando se trata de una forma idiopática, el diagnóstico sigue haciéndose en fases avanzadas (grado III/IV) porque la disnea se suele atribuir a problemas más comunes.

En todos los casos, el estudio del paciente con disnea implica la puesta en marcha de una serie de exploraciones complementarias que se realizarán de una forma escalonada, y nunca exhaustiva, en función de la sospecha diagnóstica y de los resultados de las pruebas iniciales:

Electrocardiograma

Suele mostrar signos de crecimiento de cavidades derechas: rotación horaria, eje derecho, p prominente (sobre todo en II), ondas R altas o patrón QR y depresión del segmento ST en las precordiales derechas. Sin embargo, puede ser normal en las fases iniciales. Las arritmias son poco frecuentes, posiblemente porque, si se desarrollan, suelen ser fatales.

Radiografía de tórax

Los hallazgos característicos serían el crecimiento de las cavidades derechas y de los hilios por aumento de las arterias pulmonares, junto con oligoemia periférica². El crecimiento de la AD es muy difícil de valorar en la radiografía de tórax; el del VD se traduce en desplazamiento de la punta cardíaca hacia arriba y afuera, en la placa PA, y contacto de la silueta cardíaca con más de la mitad del cuerpo del esternón en la lateral. En la radiografía PA, la rama

arterial del lóbulo inferior derecho puede ser mayor de 1,7 cm, pero puede ser normal en las fases iniciales.

Gasometría

La pO_2 está baja, como consecuencia del bajo gasto, y la pCO_2 también disminuye por la hiperventilación.

Pruebas de función respiratoria

Tienen utilidad, sobre todo, para descartar una enfermedad respiratoria asociada. Los hallazgos de la HP son una ligera restricción (con descenso de la capacidad vital forzada [CVF] y la capacidad pulmonar total [CPT]), atribuida a una menor distensibilidad por engrosamiento de los vasos pulmonares, y un discreto descenso en la capacidad de difusión (DLCO). Estos hallazgos son comunes a los de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y, en enfermedades como la ES, es difícil saber el origen de los hallazgos, aunque un cociente $CVF/DLCO > 1,6$ orientará más a una HAP.

En pacientes con HAP con hipoxemia importante y descenso desproporcionado de la DLCO debemos considerar la presencia de enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

Tomografía computarizada pulmonar

El hallazgo característico de la HP es un crecimiento de la arteria pulmonar (AP) con disminución de la vasculatura periférica³. Una AP > 29 mm tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad del 89% para el diagnóstico de HP. Otros signos de HP son: relación arteria pulmonar/aorta (AP/Ao) > 1 , relación VD/VI > 1 , abombamiento del septo interventricular hacia la izquierda o pared de

VD > 4 mm. La presencia de adenopatías, patrón reticulonodular difuso y derrame pleural puede orientar a una enfermedad venooclusiva (EVOP) o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

Ecocardiografía transtorácica

Es la prueba por excelencia en la evaluación de los pacientes en los que se sospeche HP y la que nos orientará hacia esta posibilidad cuando no sea así⁴. Nos permite medir la presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPs), y también ofrece mucha información sobre posibles cardiopatías causantes de la HP al evaluar la función sistólica y diastólica de ambos ventrículos, la posible dilatación de la aurícula izquierda (AI), la presencia de una valvulopatía o de un cortocircuito intracardíaco o intrapulmonar⁴.

Hay varios métodos de medir la PAPs. El más extendido es el del jet tricuspídeo. Los pacientes con HP suelen tener insuficiencia tricuspídea (IT). La PAPs, en ausencia de obstrucción, es equivalente a la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD). La PSVD se calcula conociendo la velocidad máxima del flujo de IT, según la fórmula:

$$PSVD = 4v^2 + PAD$$

donde PAD es la presión de la AD, que puede asumirse como 5-10 mmHg de forma fija, o calcularse en función del diámetro y las variaciones respiratorias del calibre de la vena cava inferior⁵. La correlación entre la PAPs, mediante ecocardiografía, y la PAPm, mediante cateterismo, es alta ($r = 0,57-0,99$)⁶. Chemla et al propusieron una fórmula para conocer la PAP media (PAPm) partiendo de la PAPs ($PAPm = 0,6 \times PAPs + 2$ mmHg)⁷, si bien hay otros métodos de mayor complejidad, pero más precisos^{7,8}.

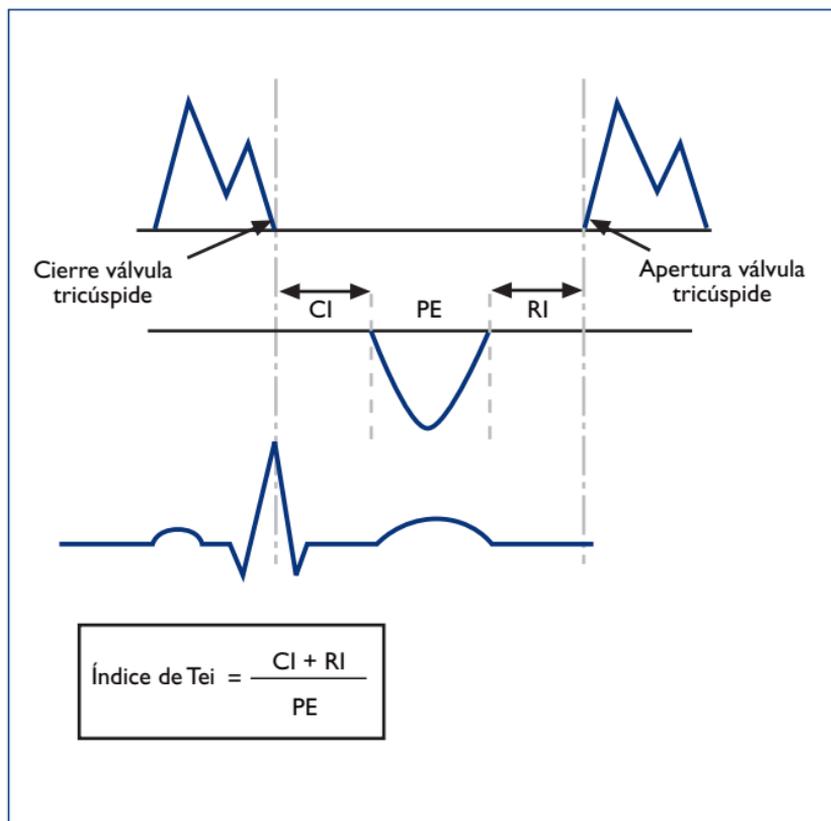
Se considera que hay una HP ecocardiográfica moderada cuando la velocidad de regurgitación se sitúa en 2,8-3,4 m/s (PAPs de 36-51 mmHg, asumiendo una PAD de 5 mmHg) pero nunca debemos considerarla sinónima de una HAP mediante cateterismo. Su prevalencia se relaciona con la edad, el sexo y el peso, y es más frecuente en mayores y obesos⁹.

En casos sin IT o con mal registro de la curva, la administración de contraste (suero salino agitado) por una vía periférica puede ser de gran utilidad.

Además de medir la PAPs, el ecocardiografista debe evaluar otros parámetros que reflejan las consecuencias de la HP sobre la morfología y la función de las cavidades cardíacas. El grosor de la pared del VD mide el grado de hipertrofia ventricular. El índice de Tei analiza, de forma conjunta, la función sistólica y diastólica del VD (para su cálculo se mide el intervalo que va desde el final del flujo tricuspídeo hasta el comienzo del siguiente flujo [ciclo sistodiastólico]). En este ciclo hay 3 fases: a) contracción isovolumétrica (CI); b) período eyectivo (PE), y c) relajación isovolumétrica (RI). Si al ciclo sistodiastólico le restamos el tiempo de eyección, tenemos un tiempo que expresa la suma de la CI y la RI. El índice de Tei se calcula dividiendo este tiempo por el PE = $(CI + RI)/PE$ (fig. 2). El índice TAPSE se mide en modo M y representa la distancia que se mueve el anillo tricuspídeo desde el final de la diástole al final de la sístole. Otras mediciones de interés son: el índice de remodelado (relación entre el eje menor y el mayor del VD), el área de la AD en el plano apical o el tiempo de aceleración del flujo pulmonar, que se acorta cuanto mayor es la impedancia de los vasos pulmonares, y si es < 80 ms indica una HP importante.

La valoración de las cavidades izquierdas es también fundamental. El índice de excentricidad mide el grado de desviación septal. Es el

Figura 2. Cálculo del índice de Tei.



CI: contracción isovolumétrica; RI: relajación isovolumétrica; PE: período eyectivo.

cociente entre ejes D2/D1 (D2 es el eje paralelo al septo; D1 es el eje perpendicular al septo) del VI, que en condiciones normales es > 1 , y que disminuye en caso de abombamiento del septo por crecimiento del VD.

En la tabla I se recoge el grado de sospecha de HP en función de los hallazgos ecocardiográficos.

Tabla 1. Criterios ecocardiográficos para evaluar la posibilidad de hipertensión pulmonar

	Nivel de evidencia	Recomendación
<i>HP improbable</i>		
Velocidad de regurgitación tricuspídea $\leq 2,8$ m/s, PAPs ≤ 36 mmHg y sin otros datos ecocardiográficos que sugieran HP	I	B
<i>HP posible</i>		
Velocidad de regurgitación tricuspídea $\leq 2,8$ m/s, PAPs ≤ 36 mmHg y con otros datos ecocardiográficos que sugieran HP	IIa	C
Velocidad de regurgitación tricuspídea de 2,9-3,4 m/s, PAPs 37-50 mmHg, con datos ecocardiográficos que sugieran HP	IIa	C
<i>HP probable</i>		
Velocidad de regurgitación tricuspídea $> 3,4$ m/s, PAPs > 50 mmHg, con o sin otros datos sugestivos de HP	I	B

*HP: hipertensión pulmonar.
Adaptada de Galìè N, et al⁹.*

Ecocardiografía transesofágica

Es de especial interés en pacientes con sospecha de cortocircuito en los que la eco con contraste no haya sido demostrativa.

Gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q)

Es útil en la valoración de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). En la HAP puede ser normal o mostrar zonas

parcheadas de hipoperfusión, pero nunca segmentarias, como se observan en casos de HPTEC².

Angio-TC multicorte

En caso de sospecha de HPTEC, la angio-TC usando multidetectores (4 a 320) es una técnica no invasiva de gran utilidad en la evaluación de los pacientes².

Resonancia magnética

Es una técnica poco extendida, pero de gran futuro. Permite evaluar la forma y la función del VD y su interacción con el VI¹⁰.

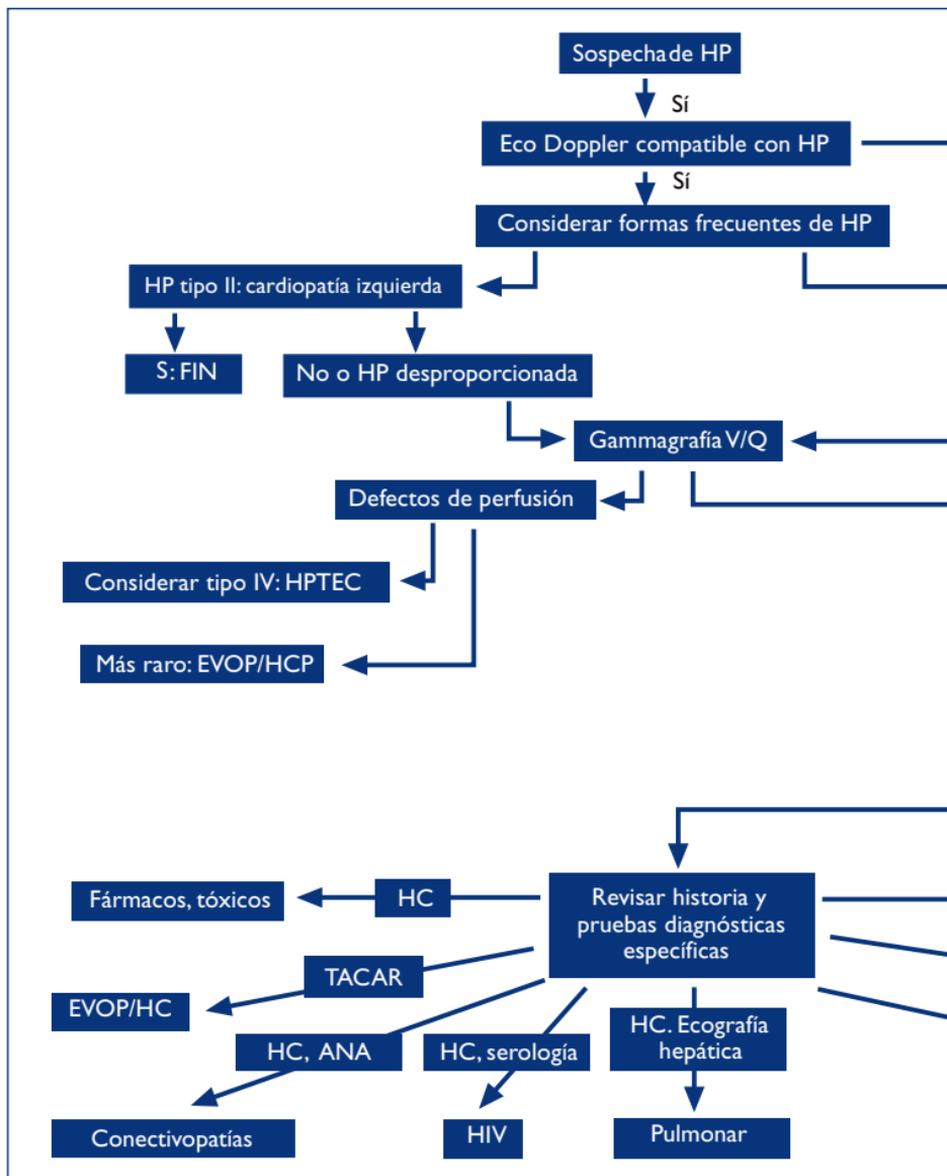
En la figura 3 se recoge un algoritmo diagnóstico de gran utilidad. Ante la sospecha de HP, la ecocardiografía nos dará la primera pista. Mediante la historia clínica y las pruebas complementarias comentadas previamente descartaremos las causas más comunes de HP (grupos 2 y 3). Si se observa una de estas causas, pero la HP es desproporcionada, debemos valorar, en primer lugar, una HPTEC mediante una gammagrafía de V/Q. Llegados a este punto, si persiste la sospecha de HP, debemos hacer un **cateterismo cardíaco derecho (CCD)**. En los pacientes en los que se haya establecido la sospecha de HAP del grupo I, el CCD es preceptivo para la confirmación del diagnóstico (tabla 2). También está indicado en caso de HPTEC. Cuando la HP está asociada a cardiopatía izquierda, está indicado si hay dudas sobre el posible origen precapilar. En los casos de pacientes con enfermedad respiratoria, se realizará si la PAPs está elevada de forma desproporcionada (PAPs > 55 mmHg); en caso de presiones inferiores, debe valorarse según la sospecha clínica y siempre antes de iniciar un tratamiento específico.

El CCD debe realizarse sin tratamiento vasodilatador. Nos permite medir la presión de la AD, la presión sistólica y diastólica de VD, la presión sistólica, diastólica y media de la arteria pulmonar, la presión capilar pulmonar (PCP), las resistencias vasculares pulmonares, la saturación de oxígeno sistémica y de la arteria pulmonar, y el gasto cardíaco. Es la única técnica que nos permite establecer el diagnóstico de HAP. Además, puede poner de manifiesto la presencia de cortocircuitos que pudieran haber pasado desapercibidos y, sobre todo, identificar la disfunción diastólica (PCP medida al final de la espiración > 15 mmHg) como causa de la HP detectada en la ecocardiografía. No obstante, la PCP puede infraestimar la presión telediastólica del VI. En caso de fuerte sospecha de insuficiencia diastólica como causa de la HP, se recomienda estudiar la función diastólica mediante Doppler pulsado y tisular del flujo mitral, el anillo mitral y las venas pulmonares⁴. Del mismo modo, en estos pacientes es importante realizar el CCD con sobrecarga de volumen (1.000 ml de suero salino en 20 min con mediciones cada 250 ml, hasta la aparición de síntomas y/o PCP > 18 mmHg).

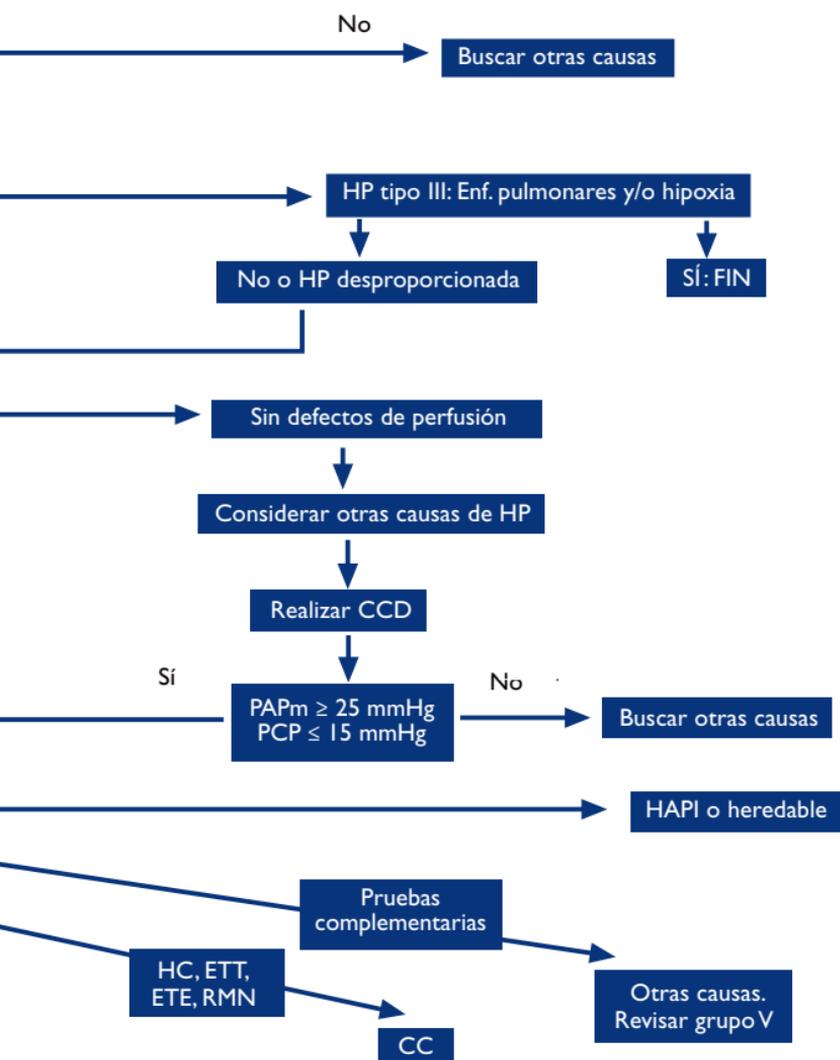
De haber HAP se debe realizar, durante el CCD, una prueba de vasodilatación aguda que ayude a identificar a los pacientes subsidiarios de tratamiento con antagonistas del calcio (AC). La prueba se lleva a cabo con fármacos de actuación rápida y con el menor efecto sistémico posible. Se ha ido imponiendo el óxido nítrico (ON), pero con frecuencia se utilizan epoprostenol o adenosina, que tienen más efectos sistémicos. Se considera respuesta positiva cuando la PAPm disminuye al menos 10 mmHg respecto a la basal, la PAPm alcanza un valor ≤ 40 mmHg y el GC se mantiene o aumenta. Sólo se aprecia en el 10-12% de los casos. Estos pacientes se tratarán con AC sólo si no tienen datos hemodinámicos de mal pronóstico y se efectuará un seguimiento estrecho a fin de valorar si la respuesta se mantiene en el tiempo (50% de los respondedores)¹¹.

PROTOCOLOS. HIPERTENSIÓN PULMONAR

Figura 3. Algoritmo diagnóstico en hipertensión pulmonar (HP).



ANA: anticuerpos antinucleares; CC: HP asociada a cardiopatías congénitas; CCD: cateterismo ETT: ecocardiografía transtorácica; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar idiopática; HC: historia clínica; PAPm: presión arteria pulmonar media; PCP: presión Adaptada de Galìè N, et al.



cardíaco derecho; EVOP: enfermedad venoclusiva pulmonar; ETE: ecocardiografía transesofágica; pulmonar tromboembólica crónica; HCP: hemangiomas capilares; HAPI: hipertensión arterial de enclavamiento capilar.

Tabla 2. Actuación práctica para el diagnóstico de hipertensión arterial factores de riesgo y las manifestaciones clínicas

Probabilidad de HAP	Sospecha ecocardiográfica de HAP	Síntomas	Presencia de factores de riesgo o enfermedades asociadas a HAP
Baja probabilidad	Improbable	No	No
	Improbable	Sí	Sí
	Improbable	Sí	No
Probabilidad intermedia	Posible	No	No
	Posible	Sí	Sí
	Posible	Sí	No
Probabilidad alta	Probable	Sí	Sí/no
	Probable	No	Sí/no

CCD: cateterismo cardíaco derecho; HAP: hipertensión arterial pulmonar.

Adaptada de: Galìè N, et al³.

Si se confirma la HAP, deben descartarse razonablemente las posibles enfermedades asociadas mediante las pruebas correspondientes (fig. 3). La analítica recomendada es la siguiente: hemograma y bioquímica básica, incluidas la función hepática, la función tiroidea, la serología de virus de la hepatitis B (VHB), C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y ecografía hepática. Se recomienda realizar un estudio de trombofilia, con especial atención a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico¹² [AL] y anticuerpos anticardiolipina [ACA]) y la determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), muy especialmente anticentrómero, anti-Scl70 y anti-RNP.

pulmonar en función de los hallazgos ecocardiográficos, la presencia de

Actuación	Nivel de evidencia	Recomendación
No más estudios	I	C
Seguimiento ecocardiográfico	I	C
Búsqueda de otras causas	I	C
Búsqueda de otras causas	I	C
Valorar CCD	IIb	C
Buscar otras causas		
Puede considerarse CCD	IIb	C
CCD recomendado	I	C
Valorar CCD	IIa	C

Pronóstico

La presencia de HP ensombrece, en general, el pronóstico de las enfermedades asociadas. En el caso de la HAP, la hereditaria o la asociada a anorexígenos, a pesar de los modernos tratamientos, apenas se ha modificado la mortalidad respecto a la observada en la década de 1980¹³ y por eso debe considerarse como una entidad maligna que requiere un diagnóstico ágil y un inicio de tratamiento temprano. La intensidad de dicho tratamiento debe basarse en la presencia de factores de gravedad (tabla 3), valorados siempre de forma crítica.

Tabla 3. Factores asociados a mal pronóstico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Parámetros clínicos y de laboratorio

- Clase funcional de la OMS III/IV
- Clínica de insuficiencia cardíaca derecha
- Deterioro clínico rápido
- Presencia de síncope y/o hemoptisis
- BNP/NTpro-BNP, endotelina I, noradrenalina y troponina elevados

Capacidad de ejercicio

- Desaturación de O_2 >10% durante el test de la marcha de 6 min
- Distancia recorrida en el test de la marcha de 6 min < 325 m
- Consumo máximo de O_2 < 10,4 ml/kg/min
- Presión arterial sistólica < 120 mmHg

Parámetros ecocardiográficos

- Hallazgo de derrame pericárdico
- Índice de excentricidad del VD
- TAPSE < 1,5 cm
- Índice Tei de VD > 0,83

Parámetros hemodinámicos

- Presión de AD >12-15 mmHg
- PAPm > 65 mmHg
- Saturación arteria pulmonar < 63%
- Índice cardíaco < 2 l/min/m²

AD: aurícula derecha; TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricuspídeo.

Clínica

Son datos de mal pronóstico la edad avanzada, la velocidad de instauración de la clínica, la presencia de IC, hemoptisis o síncope, así como de arritmias auriculares. Los pacientes en clase funcional III y IV tienen peor pronóstico.

Capacidad de ejercicio

Test de la marcha de 6 min

Es un test de ejercicio submáximo fácil de realizar y relativamente reproducible que se ha utilizado de manera amplia para evaluar la respuesta a los tratamientos en diferentes ensayos clínicos. Se debe iniciar tras 10 m de reposo, preferentemente en un pasillo de 50 m. Se le pide al paciente que camine dentro de sus posibilidades durante 6 min. Se miden la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la saturación de O_2 , basales y al final de la prueba (tras 1 min de reposo), y la distancia caminada. Se relaciona con el pronóstico de una forma umbral más que lineal, de tal manera que el hecho de caminar menos de unos 325 m ensombrece el pronóstico. Un reciente metaanálisis confirma que los pacientes que mejoran este parámetro poco después de iniciar el tratamiento tienen mayor supervivencia¹⁴.

Ergoespirometría

En pacientes en clase funcional II y capaces de caminar > 450 m en el test de la marcha de 6 min, esta prueba pierde capacidad discriminatoria y es necesario utilizar otros test más precisos. La ergoespirometría es un método no invasivo que evalúa, de forma conjunta, los sistemas respiratorio y cardiovascular. El consumo de O_2 (VO_2) se refiere a la cantidad de O_2 , en litros, extraída del aire inspirado en la unidad de tiempo en condiciones estándar. Normalmente se expresa en función de la masa corporal (ml/kg/min). Un descenso del valor normal implica que los tejidos inician antes el metabolismo anaeróbico. El VO_2 máximo hace referencia al valor más alto de consumo de O_2 durante una prueba de esfuerzo progresivo: $VO_2 = Q$ (ml/min) \times Dif a-v O_2 ($Q = FC$ [frecuencia cardíaca] \times VES [volumen de eyección sistólica]). Un $VO_2 < 10,4$ ml/kg/min se ha relacionado con una mayor mortalidad.

Biomarcadores

De los diferentes posibles, los más ampliamente utilizados son el péptido natriurético de tipo B (BNP) y el NT pro-BNP (fragmento inactivo). Los valores circulantes de ambos péptidos se correlacionan con la PAPm y la resistencia vascular pulmonar (RVP). Los valores elevados se correlacionan con la mortalidad, y el descenso después de iniciar el tratamiento es un signo de buen pronóstico¹⁵.

Parámetros ecocardiográficos

Son marcadores de mal pronóstico un índice TAPSE < 18 mm, un índice de Tei > 0,83 o la presencia de derrame pericárdico.

Parámetros hemodinámicos

Son parámetros de mal pronóstico: presión arterial diastólica (PAD) > 12 mmHg, PAPm > 65 mmHg; saturación de AP < 63% o un índice cardíaco < 2 l/min/m².

Detección temprana de hipertensión arterial pulmonar en poblaciones de riesgo

En los pacientes con ES, la HAP es una complicación relativamente frecuente (10-12%) y se asocia a una elevada mortalidad. Las recientes pruebas científicas sobre el beneficio de un tratamiento temprano¹⁶ hacen especialmente atractiva la búsqueda de técnicas que permitan realizar un diagnóstico precoz. En este sentido, la ecocardiografía de esfuerzo podría identificar a pacientes con una HAP latente cuyo tratamiento podría retrasar el desarrollo de HAP con el reposo, aunque este extremo aún no esté demostrado¹².

Bibliografía

1. Peacock AJ. Clinical features. En: Peacock AJ RL, editor. Pulmonary circulation: diseases and their treatment. Londres: Edward Arnold; 2004. p. 73-88.
2. Musset D, Maître S. Imaging of pulmonary hypertension. En: Humbert M, Lynch III J, editores. Pulmonary hypertension. Nueva York: Informa Healthcare USA, INC; 2009. p. 95-121.
3. Autores/miembros Task Force, Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, 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.
4. Escribano Subias P, Barbera Mir JA, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:583-96.
5. Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG, Klarich KW. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:24-9.
6. Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*. 1997;36:239-43.
7. Chemla D, Castelain V, Provencher S, Humbert M, Simonneau G, Herve P. Evaluation of various empirical formulas for estimating mean pulmonary artery pressure by using systolic pulmonary artery pressure in adults. *Chest*. 2009;135:760-8.
8. Aduen JF, Castello R, Daniels JT, Diaz JA, Safford RE, Heckman MG, et al. Accuracy and precision of 3 echocardiographic methods for estimating mean pulmonary artery pressure. *Chest*. 2010 Jul 22. Epub ahead of print.
9. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104:2797-802.
10. Mertens LL, Friedberg MK. Imaging the right ventricle-current state of the art. *Nat Rev Cardiol*. 2010 Aug 10. Epub ahead of print.

11. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(I Suppl):S43-54.
12. Steen V, Chou M, Shanmugam V, Mathias M, Kuru T, Morrissey R. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Chest*. 2008;134:146-51.
13. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156-63.
14. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394-403.
15. Casserly B, Klinger JR. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Des Devel Ther*. 2009;3:269-87.
16. Galiè N, Rubin LJ, Hooper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, 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.