

M.A. Barber
I. Eguiluz
W. Plasencia
A. Rodríguez
A. Martín
J.A. García

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria. España.

Correspondencia:

Dr. M.A. Barber.
Lope de Vega, 9, 1.^o.
35005 Las Palmas de Gran Canaria. España.
Correo electrónico: miguelbarber@ginecologo.com

Fecha de recepción: 28/5/03
Aceptado para su publicación: 20/10/03

RESUMEN

La hipertensión pulmonar primaria se define como un aumento de presión en la arteria pulmonar sin causa que lo justifique. Se trata de una afección de gran gravedad y con alta tasa de mortalidad. La gestación se encontraría contraindicada en estas pacientes por el agravamiento que se produce en el puerperio, que llevaría a la muerte a la mayoría de las pacientes afectadas. Describimos un caso de una paciente diagnosticada posparto de hipertensión pulmonar primaria y fallo cardíaco derecho con desenlace fatal.

PALABRAS CLAVE

Hipertensión pulmonar primaria. Cardiopatías. Embarazo.

ABSTRACT

Primary pulmonary hypertension is defined as high pulmonary arterial pressure with no identifiable cause. This entity causes high mortality in the puerperium. Pregnancy is contraindicated in patients with primary pulmonary hypertension because of the risk of exacerbation in the

Hipertensión pulmonar primaria y gestación

233

Primary pulmonary hypertension and pregnancy

puerperium causing death in most affected patients. We report the case of a patient who was diagnosed with primary pulmonary after delivery and who died from right cardiac failure.

KEY WORDS

Primary pulmonary hypertension. Heart disease. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar primaria se define como la alteración esencial en la que la presión sanguínea de la arteria pulmonar supera los valores normales.

La primera descripción de la hipertensión pulmonar primaria se realizó en 1891, fecha en la que se publicó la descripción de una autopsia que mostraba aumento del tamaño de la arteria pulmonar del cadáver sin signos de enfermedad del pulmón ni del corazón. En 1951 se declararon 39 casos en Estados Unidos, y se le dio nombre a la enfermedad.

Es una afección rara, más frecuente en mujeres de edades comprendidas entre los 21 y los 40 años, y su etiología sigue siendo desconocida. Se postula

234

que podría existir una sensibilidad vascular a determinados factores internos o externos, que supondría vasoconstricción o estenosis de éstos cuando se exponen a dichos factores. Puede existir un factor genético, un factor del sistema inmunológico, o sensibilidad a fármacos u otros productos químicos, aunque sólo se trata de diversas teorías.

CASO CLÍNICO

Se trata de una primigesta de 17 años sin antecedentes personales ni familiares de interés, según nos refiere durante el control de embarazo. Gestación de control ambulatorio en el cupo, sin incidencias de carácter obstétrico. Únicamente existen referencias de la paciente a una astenia leve y ligeros edemas, que en ambos casos se etiquetaron dentro de la normalidad. Inicia trabajo de parto espontáneo en la semana 35 de amenorrea, que finaliza de forma eutóxica sin incidencias, y nace un varón de 1.960 g de peso; test de APGAR, 9/9; pH arterial, 7,18; pH venoso, 7,31. Durante el puerperio la paciente refirió continuar la astenia y tener disnea de grandes esfuerzos. La exploración cardiopulmonar y la radiología de tórax fueron catalogadas como normales. Sólo se evidenciaron edemas maleolares leves. Posteriormente se le dio de alta sin sintomatología alguna. La paciente acudió a nuestro servicio de urgencias 24 h tras el alta, con sensación de disnea de medianos esfuerzos y dolor torácico. Al ingreso, se encontró una ligera cianosis acra, edemas maleolares +, auscultación cardiopulmonar dentro de la normalidad, gasometría con alcalosis respiratoria, hemograma y bioquímica con todos los parámetros dentro de la normalidad, así como un electrocardiograma y radiología de tórax absolutamente normales. Se ingresó en planta con la sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar, para anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. Al día siguiente se le realizó gammagrafía de ventilación-perfusión y se descartó tromboembolismo pulmonar. Ese mismo día, la paciente presentó un cuadro de shock con síncope e hipotensión, del que se recuperó con expansión de volumen. La exploración fue similar pero la disnea de mínimos esfuerzos se agravó y se objetivó una hepatomegalia marcada. Tras un período de observación se produjo una mejoría espectacular del cuadro, y la paciente se encontró,

de forma paradójica, totalmente asintomática. La radiología de tórax, el electrocardiograma, las analíticas y la ecografía abdominal, se consideraron dentro de la normalidad. En 24 h, la paciente presentó un episodio similar, del que recuperó la conciencia tras expansión de volumen y estímulo externo, pero no la presión arterial, imposible de registrar de forma repetida. La exploración neurológica y la auscultación cardiopulmonar se encontraban dentro de la normalidad. Se realizó un electrocardiograma que mostró signos de ligera hipertrofia del ventrículo derecho, una radiografía de tórax que resultó dentro de la normalidad y unos análisis que revelaron un aumento marcado de transaminasas, pero el resto de parámetros dentro de la normalidad. Se produjo un deterioro en el estado de la paciente, que presentó cianosis en partes acras, edemas intensos, dolor torácico, disnea en reposo, hipotensión, taquicardia y desaturación de O₂. Ante la existencia de un cuadro de shock, posiblemente de origen cardiogénico se realizó un ecocardiograma que mostró una gran dilatación del ventrículo derecho. Con el diagnóstico de shock obstructivo, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha se envió a la paciente al servicio de medicina intensiva de nuestro complejo hospitalario. A su ingreso se le realizó una tomografía axial computarizada (TAC) helicoidal, que descartó un tromboembolismo pulmonar, y confirmó una gran dilatación de las cavidades derechas. Seis horas después, se produjo el fallecimiento de la paciente. El estudio necrópsico posterior confirmó la existencia de una hipertensión pulmonar primaria al demostrarse histológicamente la existencia de una arteriopatía pulmonar plexogénica (fig. 1).

DISCUSIÓN

Como ya hemos comentado, la hipertensión pulmonar primaria es un estado patológico que se caracteriza por elevaciones de la presión arterial y de la resistencia vascular pulmonar sin que se halle una causa evidente. Entre los criterios para el diagnóstico¹ se incluye una presión media de la arteria pulmonar de más de 25 mmHg en reposo, o más de 30 mmHg con ejercicios, y la exclusión de la existencia de: enfermedad valvular cardíaca izquierda, enfermedad miocárdica, cardiopatía congénita y de cualquier enfermedad respiratoria, del tejido conectivo o

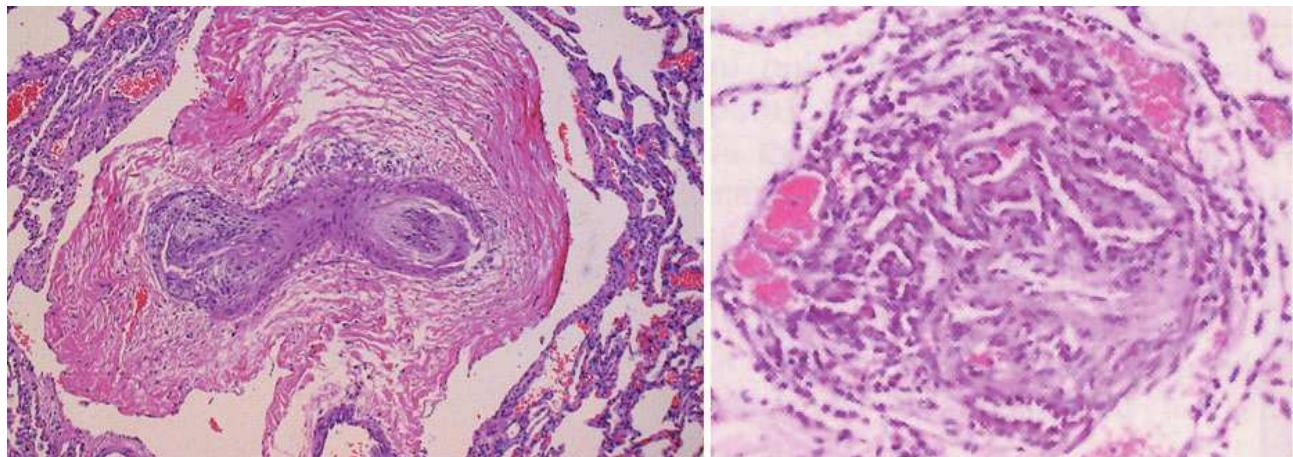


Figura 1. Anatomía patológica. Hipertensión pulmonar.

tromboembólica crónica clínicamente importantes². Se puede producir una enfermedad vascular pulmonar con características clínicas y patológicas similares a las de la hipertensión pulmonar primaria en pacientes con hipertensión portal, con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), o con antecedentes de inhalación de cocaína, y en aquellas personas que toman medicamentos anorexígenos³⁻⁶. Su incidencia se ha estimado en 1 a 2 casos por millón en la población general, aunque es mayor en pacientes con hipertensión portal, infección por VIH, uso de anorexígenos, y enfermedades del tejido conectivo, como son: la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Sharp. Se ha descrito una fuerte asociación con fármacos supresores del apetito como son la fenfluramina y la dexfenfluramina, que son inhibidores de la asimilación de la serotonina, ampliamente utilizados para tratar la obesidad. Debido a que la hipertensión pulmonar aparece solamente en un pequeño porcentaje de personas con otras enfermedades, se ha propuesto que esta forma de hipertensión requiere de cierta predisposición, posiblemente determinada genéticamente. Dentro de la hipertensión pulmonar primaria no asociada a otras enfermedades hay 2 tipos, una esporádica y otra familiar, hereditaria autosómica dominante. En la tabla 1 se recoge la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la hipertensión pulmonar primaria. Las características histopatológicas y clínicas de la forma congénita de la enfermedad son idénticas a

las de la forma esporádica, aunque, el diagnóstico se realiza más tempranamente en la forma genética. La forma genética tiene un patrón de herencia autosómico dominante y se asocia con un fenómeno de “anticipación genética”, con un empeoramiento de la enfermedad en las generaciones siguientes, manifestado por una mayor gravedad o un comienzo más temprano⁷. La anticipación genética se debe a un patrón de repetición de trinucleótidos. En la fisiopa-

Tabla 1 Clasificación de la hipertensión pulmonar adaptada de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1998

Hipertensión pulmonar primaria
Esporádica
Familiar
Hipertensión pulmonar primaria asociada
Colagenosis
Derivaciones sistemicopulmonares congénitas
Hipertensión portal
Infección por el VIH
Anorexígenos
HTP del recién nacido
Hipertensión venosa pulmonar
Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del aparato respiratorio y/o hipoxemia
Hipertensión pulmonar causada por enfermedad trombótica y/o embólica crónica
Hipertensión pulmonar asociada con otras enfermedades

HTP: hipertensión pulmonar; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

236

tología se encuentran englobados 3 elementos, que se combinan para producir un aumento de la resistencia vascular pulmonar: vasoconstricción, remodelaje de la pared vascular y trombosis *in situ*⁸. Esa resistencia vascular va a producir de forma progresiva, una reducción en el gasto cardíaco, sobrecarga crónica de presión en el ventrículo derecho y fracaso de éste. La función pulmonar de estas pacientes suele ser normal, aunque en algunos casos se puede encontrar un patrón levemente restrictivo. En cuanto a la clínica de la hipertensión pulmonar primaria, lo más destacable es la gran variabilidad de las manifestaciones entre los individuos afectados y la inespecificidad de los síntomas⁹. Los síntomas más comunes de la hipertensión pulmonar serían: astenia, disnea, mareos, síncope, edemas, cianosis, angina, taquicardia, y sensación de ahogo¹⁰. Generalmente las pacientes presentan historia de disnea de esfuerzo que va empeorando. El agravamiento de la sintomatología indicaría que la enfermedad está en etapas más avanzadas. Los pacientes presentan disnea de reposo, mal estado general y prostración^{9,10}. El diagnóstico de hipertensión pulmonar primaria a veces es muy difícil de realizar; el principal obstáculo para un diagnóstico precoz es la naturaleza inespecífica de los síntomas⁹. El tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad es de, aproximadamente, 2 años y medio¹¹. La disnea es normalmente el síntoma de inicio de la enfermedad, el más común, y lo refieren casi todos los pacientes en algún momento de su enfermedad. La fatigabilidad es otro síntoma precoz y común. El resto de los síntomas son: angina, síncope y edema^{9,10}. En la exploración física encontramos aumento de la presión venosa yugular, pulso arterial pequeño, incremento del componente pulmonar del segundo tono cardíaco y del tercero y cuarto tonos derechos. Y otros signos de insuficiencia cardíaca derecha como hepatomegalia, ascitis y edemas. Podemos encontrar estigmas de otras enfermedades asociadas como collagenosis, hepatopatías o cardiopatías congénitas. En la tabla 2 se resumen las pruebas complementarias necesarias ante una sospecha de hipertensión pulmonar; las más importantes serían: el electrocardiograma, que suele mostrar desviación del eje a la derecha e hipertrofia ventricular derecha; la radiología de tórax, que muestra unas arterias pulmonares dilatadas y campos pulmonares claros; la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión, que es útil para

Tabla 2 Evaluación diagnóstica de la hipertensión pulmonar primaria

Analítica: ANA, VIH, PF tiroideas, PF hepáticas
ECG
Radiografía de tórax
Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión
TAC helicoidal
Ecocardiografía
Prueba de esfuerzo
Pruebas de función pulmonar
Cateterismo cardíaco

ANA: anticuerpos antinucleares; ECG: electrocardiograma; TAC: tomografía axial computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

excluir la enfermedad tromboembólica pulmonar. También puede ser útil para este fin la realización de una TAC helicoidal. Si la gammagrafía pulmonar o la TAC helicoidal no son concluyentes para descartar un tromboembolismo pulmonar, debe realizarse una arteriografía pulmonar^{12,13}. El ecocardiograma es fundamental en el diagnóstico¹²; descarta patología cardíaca izquierda, miocardiopatías, valvulopatías o cardiopatías congénitas; estima la gravedad de la hipertensión pulmonar y valora el tamaño y la función de las cavidades derechas. Los test de función pulmonar son cruciales para evaluar la existencia de enfermedad pulmonar asociada. Debido a que la tolerancia al esfuerzo se correlaciona bien con la gravedad de la hipertensión pulmonar primaria y el pronóstico, es importante hacer una prueba de esfuerzo cuando se sospeche esta entidad. Se deben realizar estudios serológicos para descartar la presencia de una anomalía del tejido conectivo o una enfermedad por el VIH. En la hipertensión pulmonar primaria es común un título de anticuerpos antinucleares positivo, aunque los títulos elevados y los patrones específicos de anticuerpos deben hacernos sospechar una collagenosis.

El cateterismo cardíaco es esencial en todos los pacientes en los que se sospecha que existe hipertensión pulmonar primaria, para confirmar el diagnóstico y establecer su gravedad. Los principales obstáculos para establecer un diagnóstico clínico temprano en la evolución de la enfermedad son la naturaleza inespecífica de los síntomas y signos de la enfermedad menos avanzada⁹. La duración media entre el comienzo de los síntomas y el estableci-

Tabla 3 Vasodilatadores utilizados con más frecuencia en hipertensión pulmonar primaria

Medicamento	Vía	Rango de la dosis	Vida media
Epoprostenol	Intravenosa	2-20 ng/kg de peso/min	3-5 min
Adenosina	Intravenosa	50-200 mg/kg de peso/min	5-10 s
Óxido nítrico	Inhalado	5-80 ppm	15-30 s
Nifedipina	Oral	30-240 mg/día	2-5 h

miento del diagnóstico es de aproximadamente 2 años¹¹ y, en aproximadamente el 10% de los pacientes, el diagnóstico no se establece hasta después de, al menos, 3 años de haber comenzado los síntomas¹¹⁻¹³. La hipertensión vascular primaria es una enfermedad progresiva para la cual no existe tratamiento curativo. Si bien se han descrito resoluciones de forma espontánea en los casos relacionados con la toma de fármacos anorexígenos¹⁴, y se han logrado progresos considerables en el tratamiento en el curso de los últimos años, existen estrategias nuevas para su tratamiento. Hasta hace relativamente poco tiempo, el único tratamiento disponible para la hipertensión pulmonar era el epoprostenol¹⁵. En general ofrece buenos resultados ya que detiene los síntomas durante un período considerable, aunque presenta efectos secundarios indeseables, dificultad en la administración y alto costo económico. El medicamento debe ser administrado mediante infusión intravenosa (i.v.), durante 24 h al día¹⁵. La interrupción de la infusión puede llevar a la rápida aparición de los síntomas y poner la vida en riesgo. Los efectos secundarios inducidos por el medicamento son frecuentes y entre ellos se incluyen: dolor mandibular, eritema cutáneo, diarrea y artralgias¹⁵. El tratamiento a largo plazo con el epoprostenol produce respuestas hemodinámicas sostenidas incluso en pacientes que tienen una escasa o ninguna respuesta a la infusión aguda¹⁵. Recientemente se ha aprobado el uso de un nuevo fármaco administrado por vía oral; se trata del bosentan¹⁶, que aunque no es efectivo en todos los casos, y no está indicado en los de hipertensión pulmonar avanzada, es mucho más sencillo de usar y, por lo tanto, ofrece una mejor calidad de vida. También se han usado otros fármacos vasodilatadores (el principio fundamental para el tratamiento con vasodilatadores se basa en la observación de que la vasoconstricción es un hecho fundamental en esta enfermedad), como son los vasodilatadores de corta acción y potentes, cuya

concentración se puede medir, como es el caso del óxido nítrico, o la adenosina. Los medicamentos más ampliamente utilizados para el tratamiento a largo plazo son los bloqueadores de los canales del calcio: nifedipino y diltiazem¹⁷, que producen una mejoría en el estado de estas pacientes en el 25-30% de los casos. En cambio las experiencias con el verapamil han sido desalentadoras debido a sus efectos inotrópicos negativos. En contraste con sus importantes beneficios en pacientes con una enfermedad vascular sistémica, los efectos de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina parecen ser reducidos en la hipertensión pulmonar primaria. En la tabla 3 se enumeran los vasodilatadores más frecuentemente utilizados. El tratamiento con vasodilatadores orales debe ser ajustado sobre la base de los síntomas y los hallazgos objetivos, incluyendo la presión arterial, la saturación del oxígeno y los resultados del examen físico. Sin embargo, la evaluación de las mediciones hemodinámicas por medio de la cateterización sigue siendo la mejor prueba para evaluar la respuesta al tratamiento.

Se han realizado trasplantes de pulmón y trasplantes combinados de corazón y pulmón para tratar la hipertensión pulmonar primaria¹⁸; las tasas de supervivencia después de practicar ambos procedimientos son similares. La disponibilidad limitada de corazones para realizar el trasplante hace que el trasplante de pulmón sea particularmente atractivo. Las tasas de supervivencia un año después de un trasplante de pulmón para tratar la hipertensión pulmonar primaria, fluctúan entre el 65 y el 70%. La bronquiolitis obliterante es la principal complicación a largo plazo del trasplante. No se ha descrito recidiva alguna de la enfermedad tras un trasplante¹⁸. El enfoque habitual es iniciar el tratamiento con epoprostenol e incluir a los pacientes en lista de espera para trasplante con una evaluación periódica de su estado clínico. La anticoagulación ha sido recomendada como forma de tratamiento, debido a que se

238 produce un aumento del riesgo de trombosis y de tromboembolias *in situ* debido a la disminución en el flujo sanguíneo pulmonar, a la dilatación de las cámaras derechas del corazón, a la estasis venosa y a las limitaciones a la actividad física impuestas por la enfermedad. La warfarina es el anticoagulante de elección¹⁹. Los diuréticos son de utilidad para reducir la excesiva precarga en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha, especialmente cuando están presentes ascitis y congestión hepática. Los pacientes con hipoxemia en reposo o inducida por ejercicios, pueden presentar una mejoría sintomática con oxígeno suplementario. Se ha informado de los beneficios en la realización de una derivación derecha-izquierda por medio de una septostomía atrial²⁰.

Desde el punto de vista obstétrico: el embarazo es una contraindicación formal de la hipertensión pulmonar²¹; ya que las tensiones hemodinámicas del embarazo son deficientemente toleradas por las mujeres con hipertensión pulmonar primaria y el súbito deterioro, especialmente en el período posparto inmediato, puede ser fatal²². Incluso hay autores que recomiendan la ligadura tubárica bilateral en las pacientes con dicha enfermedad, por el alto riesgo de muerte que implica²³. Tampoco se recomienda el uso de anticonceptivos orales debido a que pueden exacerbar la hipertensión pulmonar²⁴.

Como hemos comentado, la hipertensión pulmonar primaria en combinación con el embarazo presenta una mortalidad extremadamente alta, alrededor del 60%. Es fundamental el consejo preconcepcional, y desaconsejar a estas pacientes el embarazo²¹⁻²³. Parece lógica la recomendación de retrasar el embarazo, si se insistiese en ello, al menos hasta después de la realización de un trasplante pulmonar o doble cardiopulmonar. Si se produce el embarazo, se debe considerar a estas pacientes de alto riesgo obstétrico; se debe llevar a cabo un control gestacional estricto y una evaluación detallada de estas pacientes, que incluye: historia clínica con anamnesis exhaustiva, valoración del grado de disnea, exploración general y obstétrica que haga constar la existencia de edemas, cianosis o hepatomegalia. Se dará gran importancia al control ponderal y al volumen plasmático⁷. Hay que limitar la actividad física y evitar el calor excesivo, realizar profilaxis de la anemia del embarazo y controles cardiológicos cada trimestre; se debe realizar un estrecho control en colaboración con el especialista en cardiología^{7,21-23}.

Como pruebas complementarias adicionales estaría indicada la realización de un electrocardiograma y una radiografía de tórax, para determinar la alteración del ventrículo derecho. La evaluación de la hipertensión debe hacerse, si fuera necesario, con un cateterismo de la arteria pulmonar. Es necesario mantener el tratamiento de la hipertensión pulmonar durante la gestación. Entre los fármacos utilizados para reducir la resistencia vascular pulmonar se incluyen: diltiazem 20 mg/h, isoproterenol 0,4 mg/h o prostaciclina 10 mg/kg/h. La existencia de una eventual insuficiencia ventricular derecha debe manejarse con reposo en cama, digitálicos y diuréticos, evitar en toda medida la hipoxia, administrar O₂ continuamente y 10.000 U de heparina/12 h de forma profiláctica. El parto debe atenderse en un centro hospitalario de tercer nivel, y se recomienda realizar el ingreso hospitalario alrededor de las 28 semanas de gestación para un mejor control y manejo de la paciente.

Durante el trabajo de parto se debe intentar mantener un ambiente de tranquilidad para la paciente y, si es posible, colocarla en decúbito lateral izquierdo. Tras valorar los riesgos y beneficios de la anestesia epidural en estas pacientes, la mayoría de autores están de acuerdo en que está indicada la analgesia epidural^{7,21,22}, aunque para ello se debe realizar un estricto balance de líquidos durante todo el control de dilatación, con un control exhaustivo de la diuresis y de las constantes de forma horaria. Es importante la detección precoz de signos de insuficiencia cardíaca, hipotensión y arritmia. La oxitocina causa un aumento grave en la resistencia vascular pulmonar y debe evitarse hasta donde sea posible²², aunque su uso no constituye una contraindicación en estas pacientes, debe hacerse un uso individualizado y racional. La profilaxis de endocarditis bacteriana se debe llevar a cabo con ampicilina 2 g i.v. y gentamicina 80 mg i.v. Ha de evitarse la sobrecarga cardíaca que representa el período de expulsión, y reducir su duración con un parto instrumental. Se debe evitar el sangrado excesivo y la depleción de volumen^{21,22}. Puede estar indicada la realización de un alumbramiento dirigido con 5 U i.v. de oxitocina y, en todo caso, se realizará masaje uterino enérgico tras el alumbramiento⁷. La vía del parto debe elegirse únicamente bajo criterios obstétricos, la anestesia epidural se ha utilizado con éxito en el caso de ser necesario realizar una cesárea. El puerperio y el pos-

toperatorio, en el caso de una cesárea, son los momentos más conflictivos para estas pacientes, debido al incremento que el posparto produce en el gasto cardíaco y al estado de hipercoagulabilidad existente. Se debe realizar un control muy estricto con monitorización de las constantes vitales (presión arterial, presión venosa central, pulso y oxigenación), control del sangrado y de la diuresis.

CONCLUSIONES

Como ya hemos comentado, el pronóstico de la hipertensión pulmonar primaria en general es malo, con una supervivencia media en el Registro NIH de 2,8 años. Las tasas de supervivencia a los 1, 3 y 5 años son del 68%, 48% y 34%, respectivamente. Las

causas más comunes de muerte serían la insuficiencia cardíaca derecha progresiva y la muerte súbita. La neumonía y el embolismo pulmonar son especialmente graves en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria. El embarazo, y en particular el puerperio, serían factores agravantes de la enfermedad y podrían ser el desencadenante de la muerte de estas pacientes.

Aunque el pronóstico se ve influido por la existencia de un tratamiento temprano de la enfermedad; entre los factores de pronóstico de supervivencia en la hipertensión pulmonar primaria, se encuentran la gravedad de la enfermedad, que puede evaluarse por la medición de las características hemodinámicas, por el tipo funcional, por la tolerancia a los ejercicios, por el tratamiento con anticoagulantes y por la respuesta a los vasodilatadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubin LJ, Barst RJ, Kaiser LR. Primary pulmonary hypertension. Chest 1993;104:236-50.
2. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987; 107:216-23.
3. Petipretz P, Brenot F, Azarian R. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection: comparison with primary pulmonary hypertension. Circulation 1994;89:2722-7.
4. Abenaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996;335:609-16.
5. Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. Br Heart J 1958;20:557-70.
6. Rich S. Hipertensión pulmonar primaria. Enfermedades del aparato respiratorio. En: De Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editores. Principios de Medicina interna. Harrison. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill, 1994.
7. Matorras G. Cardiopatías y embarazo. Enfermedades maternas en el embarazo. En: De Usandizaga JA, De la Fuente P, editores. Tratado de obstetricia y ginecología. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1997.
8. Voelkel NF, Tuder RM, Weir EK. Pathophysiology of primary pulmonary hypertension: from physiology to molecular mechanisms. En: Rubin LJ, Rich S, editors. Primary pulmonary hypertension. New York: Marcel Dekker, 1997; p. 83-133.
9. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991;115:343-9.
10. Bourdillon PD, Oakley CM. Regression of primary pulmonary hypertension. Br Heart J 1976;38:264-70.
11. 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.
12. McLaughlin V. Pulmonary arterial hypertension: current diagnosis and management. ACC Rev 2002;11:19-21.

240

13. Nicod P, Peterson K, Levine M. Pulmonary angiography in severe chronic pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1987; 107:565-8.
14. Nall KC, Rubin LJ, Lipskind S, Sennesh JD. Reversible pulmonary hypertension associated with anorexigen use. Am J Med 1991;91:97-9.
15. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol): results of a randomized trial. Ann Intern Med 1990;112:485-91.
16. Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1996;124:820-4.
17. 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.
18. Hosenpud JD, Novick RJ, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Daily OP. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirteenth official report-1996. J Heart Lung Transplant 1996;15:655-74.
19. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, Mc Goon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996;334:296-301.
20. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, Frosolono M, Handel F, Cato AE. Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilatation in primary pulmonary hypertension. Circulation 1982;66:334-8.
21. Valdes G, Matthei R, Fernández MS, Schaht C, Corthorn J, Germain AM. Pulmonary hypertension and pregnancy. Rev Med Chil 2002;130:201-8.
22. Nelson DM, Main E, Crafford W, Ahumada GG. Peripartum heart failure due to primary pulmonary hypertension. Obstet Gynecol 1983;62(Suppl):58S-63S.
23. Sinenberg RJ. Pulmonary hypertension in pregnancy. South Med J 1980;71:1529-31.
24. Oakley C, Somerville J. Oral contraceptives and progressive pulmonary vascular disease. Lancet 1968;1:890-3.