Maqueta.qxd 27/11/07 11:04 Página 1

AVANCES EN HIPERTENSIÓN PULMONAR

N.º 12 ENERO 2008

Valoración de la función ventricular derecha en la hipertensión pulmonar por angiorresonancia
J. Sanz

Marcadores biológicos y actividad neurohormonal en la hipertensión pulmonar grave
A. Martínez Martínez

GALERÍA DE IMÁGENES

Hipertensión pulmonar asociada a linfangioleiomiomatosis
C. López García-Gallo

ELSEVIER DOYMA

Elsevier Doyma, S.L.
Travesera de Gracia, 17-21
08021 Barcelona
Tel.: 932 000 711
Fax: 932 091 136
www.doyma.es

Reservados todos los derechos.
Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida de ninguna forma sin el permiso escrito del titular del copyright.

Depósito legal: B - 38.889 - 2003

DIRECCIÓN: DR. MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ SÁNCHEZ

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Valoración de la función ventricular derecha en la hipertensión pulmonar por angiorresonancia

J. Sanz
Cardiovascular Institute. Mount Sinai Hospital. New York. EE.UU.

ANGIORRESONANCIA EN LA VALORACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Diferentes modalidades diagnósticas han demostrado ser útiles en la valoración de la hipertensión pulmonar (HP) y su repercusión sobre las cavidades cardíacas[1]. El cateterismo derecho es la prueba de referencia para la detección de la HP y cuantificación de su gravedad, proporcionando simultáneamente información diagnóstica y pronóstica. Durante el procedimiento es, asimismo, posible obtener índices de función ventricular derecha (VD), como los derivados de curvas presión-volumen. Estas ventajas se ven contrarrestadas en gran medida por la naturaleza invasiva de la técnica, con un riesgo cercano al 1% de complicaciones graves, incluyendo mortalidad. El cateterismo es, además, una prueba costosa que suele requerir radiación ionizante y que proporciona escasa información anatómica sobre el corazón o las arterias pulmonares. El ecocardiograma transtorácico (ETT) es la modalidad de imagen más frecuentemente empleada para el estudio no invasivo de los individuos con HP. Ventajas del ETT incluyen portabilidad, coste relativamente bajo, amplia disponibilidad, ausencia de riesgos y una evaluación global de la anatomía y la fisiología cardíacas. El análisis Doppler de los flujos en las válvulas tricúspidea y pulmonar es un método bien validado y ampliamente utilizado para la cuantificación de las presiones pulmonares. Es posible, asimismo, estimar el grado de dilatación o disfunción del VD. Sin embargo, el ETT visualiza de manera subóptima estructuras extracardíacas (p. ej., el sistema arterial pulmonar); la cuantificación de los volúmenes o la fracción de eyección del VD es únicamente aproximativa, y la presencia de una mala ventana acústica puede impedir la evaluación en un grupo limitado de sujetos. Otras modalidades no invasivas empleadas en la valoración de la HP incluyen la tomografía computarizada de alta resolución o técnicas nucleares de imagen. La tomografía computarizada proporciona una excelente

Maqueta.qxd 27/11/07 11:04 Página 2

visualización del parénquima y vascu-

TABLA 1. Ventajas e incovenientes de la RM en la evaluación de pacientes con HP

Ventajas
Seguridad
Test no invasivo
Ausencia de radiación ionizante/agentes contraste nefrotóxicos[a]
Elevada resolución temporal, espacial y de contraste
Planos de imagen con ilimitada orientación espacial
Ausencia de "mala ventana"
Reproducibilidad
Evaluación simultánea del corazón y estructuras extracardíacas
Imágenes dinámicas de la función cardíaca y la circulación pulmonar
Cuantificación precisa del flujo sanguíneo/gasto cardíaco
Caracterización miocárdica
Limitaciones
Técnica costosa
Disponibilidad limitada
Contraindicado en pacientes portadores de implantes metálicos o dispositivos electrónicos específicos, incapaces de mantener decúbito, con inestabilidad hemodinámica, claustrofóbicos[b], embarazadas[b]
Incapacidad de evaluar "a pie de cama"
Adquisición requiere períodos breves de apnea
Metodología para cuantificar las presiones pulmonares en evolución
Visualización subóptima del parénquima pulmonar

[a]El uso de gadolino es restringido en pacientes con insuficiencia renal avanzada (véase el texto). [b]Contraindicaciones relativas.

latura pulmonares, y los equipos actuales con múltiples detectores y sincronización electrocardiográfica permiten obtener mediciones del tamaño y función ventricular (incluyendo el VD) con razonable precisión. No obstante, la resolución temporal es aún limitada y se precisa administrar radiación ionizante y contraste nefrotóxico. La ventriculografía derecha o el estudio de la relación de ventilación/perfusión pulmonar se incluyen entre las técnicas nucleares empleadas con frecuencia en el sujeto con HP, pero se ven limitadas por el uso de radiosótopos, así como por una evaluación relativamente grosera del VD.

La técnica de resonancia magnética (RM) cardiovascular ha evolucionado rápidamente durante los últimos años, y desempeña un papel de importancia creciente en la valoración de múltiples enfermedades cardíacas, incluida la HP. En la tabla 1 se muestran algunas de las ventajas y los incovenientes de la RM, tanto desde un punto de vista general como en el contexto específico de la HP. Uno de los principales atractivos de la RM es la posibilidad de realizar una valoración exhaustiva de la estructura y la función tanto del corazón como de la circulación pulmonar en un único examen. Las secuencias empleadas en la adquisición de imágenes requieren con frecuencia períodos de apnea de 6-15 s, lo cual puede suponer un desafío para algunos pacientes con HP grave. La capacidad de mantener la respiración durante el tiempo necesario puede incrementarse, en la mayoría de las ocasiones, con una adecuada motivación y entrenamiento del paciente, una breve hiperventilación previa a cada adquisición, realizando apnea en inspiración, o aportando oxígeno inhalado suplementario. Aunque la calidad de la imagen es levemente inferior, muchas de las secuencias empleadas en un estudio rutinario pueden modificarse para disminuir el tiempo de adquisición o incluso adaptarlas a respiración libre. Por ejemplo, un incremento del número de excitaciones a 3 o 4, normalmente, permite obtener imágenes adecuadas de función cardíaca (cine) o de flujos arteriales (contraste de fase) mientras el paciente respira normalmente.

La RM posee un excelente perfil de seguridad en ausencia de contraindicaciones claramente definidas, como marcapasos, desfibriladores, clips metálicos cerebrales, etc. Una contraindicación específica a menudo presente en los pacientes con HP es el uso de bombas de infusión intraarterial de epoprostenol, incompatibles con el potente campo magnético. En estos casos, el estudio puede realizarse manteniendo la bomba de infusión en el exterior de la sala de examen y conectada al catéter central mediante líneas de infusión adicionales. En nuestro laboratorio empleamos este abordaje de manera sistemática y no hemos experimentado complicaciones asociadas al procedimiento. La evaluación de la función y los volúmenes biventriculares, así como la medida de velocidades y flujos sanguíneos, no precisan la administración de contraste. Otras aplicaciones de la RM, como la angiografía pulmonar o la técnica de realce tardío miocárdico, requieren del uso de compuestos que contienen gadolinio. Recientemente se ha descrito una asociación entre estos agentes y el desarrollo de fibrosis sistémica nefrogénica, una entidad caracterizada por depósito de tejido fibroso en la piel y diversos órganos internos en sujetos con insuficiencia renal avanzada. Pese a que el papel etiológico del gadolinio aún no está firmemente establecido, la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Española

Maqueta.qxd 27/11/07 11:04 Página 3

de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomiendan, a fecha de la redacción de este artículo, evitar el uso de estos contrastes en pacientes con filtrado glomerular renal < 30 ml/min/1,7 m^2.

Medición de la masa, volumen y función del ventrículo derecho

La manera más habitual de cuantificar los volúmenes y las masas biventriculares con RM se basa en el método de Simpson, que no precisa asunciones geométricas. El método es igual para el ventrículo izquierdo (VI) o el VD. Múltiples imágenes de cine en eje corto son adquiridas en contigüidad desde la base hasta el ápex (fig. 1). Secuencias de precesión libre en estado de equilibrio *(steady state free precession)* son de elección en la actualidad debido a una mayor relación señal-ruido, así como una superior delimitación de la interfase sangre-endocardio en comparación con el eco-gradiente convencional. La obtención de las imágenes se completa en ~ 10 min y no precisa agentes de contraste. La resolución temporal puede ser modificada en función de la frecuencia cardíaca y capacidad de apnea del individuo y es habitualmente < 50 ms. Las fases con mayor dilatación y contracción de la cavidad ventricular (telediástole y telesístole, respectivamente) son identificadas visualmente y en cada uno de los ejes cortos se trazan los contornos del epicardio y endocardio utilizando un *software* apropiado. El área incluida en el contorno endocárdico de cada sección es multiplicada por el grosor de la misma (habitualmente 6-10 mm) para obtener un volumen. La suma de los volúmenes de cada eje corto en telediástole y telesístole permite derivar, respectivamente, el volumen telediastólico (VTD) y telesistólico (VTS). El volumen-latido es igual a VTD-VTS, y la fracción de eyección (FE) se calcula con la fórmula (VTD-VTS)/VTD. Aplicando un método equivalente, a partir del área contenida entre los contornos epicárdico y endocárdico, es posible conocer la masa miocárdica, que es igual al volumen multiplicado por la densidad específica del miocardio (1,05 g/cm^3). Para una mayor precisión los músculos papilares deben ser incluidos dentro del contorno endocárdico (y, por tanto, en la masa miocárdica), aunque esto puede resultar arduo en el VD, dada la variabilidad de su arquitectura, particularmente en los casos de HP. Por este motivo, en nuestro laboratorio incluimos músculos papilares y trabeculaciones en la cavidad al analizar las imágenes, lo cual disminuye la variabilidad de las mediciones a expensas de un mínimo error. Por convenio, el septo interventricular es considerado parte del VI, por lo que las mediciones de masa del VD normalmente se refieren a la pared libre. Cuando los contornos endocárdicos son trazados en todas las fases del ciclo cardíaco es posible estudiar los cambios de volumen en el tiempo y obtener así índices adicionales de función sistólica y diastólica, como las tasas de vaciado y llenado ventriculares. En la actualidad, hay disponibles valores de normalidad de referencia para todos estos parámetros[2].

La RM se considera en la actualidad el método de referencia para la cuantificación de masa, volúmenes y FE del VD. Una de las principales ventajas de la RM es una alta reproducibilidad interestudio, lo que permite realizar estudios seriados y evaluar cambios secundarios a la historia natural de la enfermedad o al efecto de intervenciones terapéuticas[3]. Los coeficientes de variabilidad para el VTD, VTS y FE del VD son, respectivamente, del 6, el

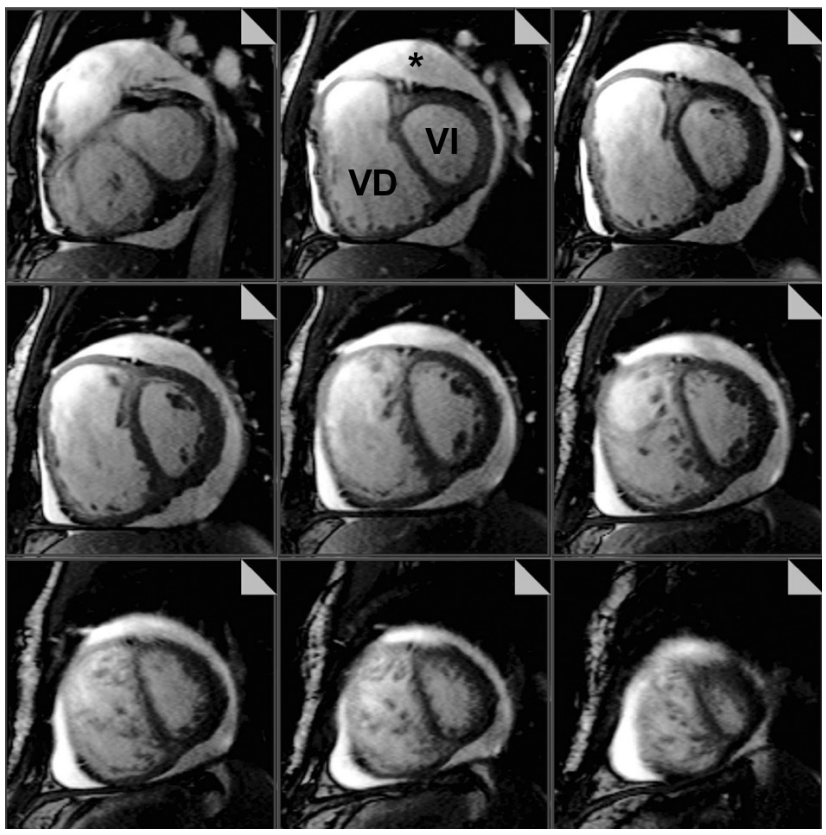

Figura 1. *Ejes cortos biventriculares en telediástole desde la base hasta el ápex (de izquierda a derecha y en orden descendente). Puede observarse la dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho (VD), la rectificación del septo interventricular causando forma de "D" del ventrículo izquierdo (VI), y un derrame pericárdico severo (asterisco).*

Maqueta.qxd 27/11/07 11:04 Página 4

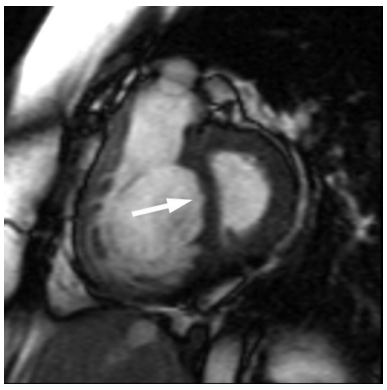

Figura 2. *Eje corto biventricular basal, que demuestra la curvatura anormal del septo interventricular (flecha), con desplazamiento paradójico hacia el ventrículo izquierdo (VI) en telesístole.*

14 y el 8%, cifras que se comparan favorablemente con la reproducibilidad del ETT para el VI[4]. Los valores de la masa del VD obtenidos in vivo con RM se han comparado con mediciones directas en especímenes de autopsia, y se ha demostrado una excelente concordancia (errores medios incluso < 1 g)[5]. La relación entre la masa del VD y del VI puede considerarse un índice de la gravedad de la HP, y muestra una fuerte correlación con el grado de elevación de las presiones pulmonares. Una relación > 0,6 se ha propuesto como un marcador de HP con una sensibilidad equivalente y una especificidad superior a la cuantificación con Doppler de la velocidad de regurgitación tricuspídea[6]. Los volúmenes y FE del VD derivados con RM muestran igualmente importantes correlaciones inversas con el grado de HP[7].

De mayor importancia son las potenciales implicaciones en cuanto al pronóstico de las mediciones obtenidas con RM. La presencia de dilatación o disfunción del VD evaluada con ETT no ha proporcionado de forma consistente valor pronóstico independiente de otros índices como la clase funcional, la elevación de la presión auricular derecha, el gasto cardíaco o la presencia de derrame pericárdico. Probablemente, en relación con una mayor precisión y reproducibilidad, datos preliminares en pacientes con HP idiopática demuestran que la dilatación del VD (VTD ≥ 84 ml/m^2), un volumen-latido disminuido (≤ 25 ml/m^2) o un llenado inadecuado del VI (VTD ≤ 40 ml/m^2) se asocian a mayor mortalidad a medio plazo, incluso teniendo en cuenta parámetros hemodinámicos determinados de forma invasiva o la distancia recorrida en la prueba de 6 min. Aun más fuertemente predictores de un curso clínico ominoso son la progresiva dilatación del VD o la progresiva reducción del volumen-latido del VD o del VTD del VI pese a la instauración de tratamiento[3].

La RM puede ser empleada para visualizar y cuantificar el movimiento paradójico septal secundario a la sobrecarga de presión derecha durante el ciclo cardíaco (fig. 2), y que junto con la dilatación del VD condiciona un llenado inadecuado del VI. La curvatura de un arco se puede definir como el inverso del radio y puede calcularse con métodos geométricos sencillos. El grado de curvatura septal se correlaciona fuertemente con el grado de HP, de forma que el abombamiento telesistólico del septo interventricular hacia el VI se ha asociado a una presión sistólica pulmonar > 67 mmHg[8]. Asimismo, el grado de deformación del VI en telesístole puede expresarse como la relación entre la curvatura del septo (que refleja el gradiente de presiones interventriculares) y la de la pared libre del VI (que refleja la diferencia de presión entre el VI y el espacio intrapericárdico). Asumiendo una influencia despreciable de la presión intrapericárdica, la relación de curvaturas se puede emplear para determinar la presión sistólica pulmonar con excelente precisión[9].

Valor adicional de la resonancia magnética en la evaluación de la hipertensión pulmonar

Además de la medición de la función del VD, la RM aporta una extensa e importante información sobre otras

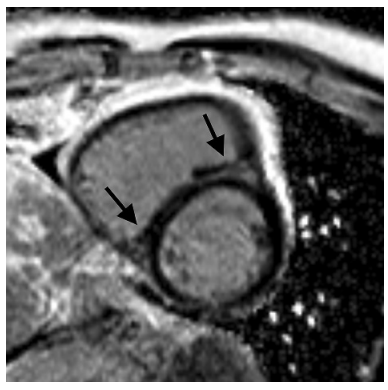

Figura 3. *Eje corto biventricular que muestra el fenómeno de realce tardío intramiocárdico (acumulación de contraste indicado por las flechas), que denota la presencia de fibrosis en el septo interventricular, particularmente en los puntos de inserción del ventrículo derecho (VD).*

alteraciones presentes en estos pacientes. La etiología de la elevación de presiones pulmonares puede determinarse con frecuencia (p. ej., enfermedad cardíaca izquierda o cardiopatías congénitas). La técnica de contraste de fase permite obtener mediciones precisas del gasto cardíaco (incluyendo la relación Qp/Qs), y demostrar características del flujo pulmonar asociadas con HP[10]. Angiografías pulmonares de alta resolución tras la inyección de contraste intravenoso permiten valorar tanto la anatomía del árbol arterial como la perfusión pulmonar, lo que es útil en la diferenciación de la HP idiopática de aquella de etiología tromboembólica[11]. La acumulación de contraste en el miocardio minutos después de su administración ("realce tardío") es un método altamente preciso para detectar la presencia de fibrosis. Recientemente se ha demostrado que en el contexto de HP existe con frecuencia realce tardío en el septo interventricular, particularmente en los puntos de inserción del VD (fig. 3), un hallazgo que probablemente refleja el incremento de estrés mecánico en esta zona y que se correlaciona con la gravedad de la HP[12]. Por último, la combinación de secuencias de flujo y cine con mediciones directas de presión mediante catéteres compatibles con

Maqueta.qxd 27/11/07 11:04 Página 5

RM permite obtener curvas de presión-volumen y estudiar exhaustivamente las propiedades contráctiles del VD[13]. Éstos y otros avances, tanto tecnológicos como en el diseño de agentes de contraste, prometen incrementar enormemente el papel de la RM en la valoración de los pacientes con HP en un futuro cercano.

Bibliografía

1. Galie N, Manes A, Branzi A. Evaluation of pulmonary arterial hypertension. Curr Opin Cardiol. 2004;19:575-81.

2. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, et al. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. Eur Heart J. 2006;27:2879-88.

3. Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2007; 28:1250-7.

4. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. Am Heart J. 2004; 147:218-23.

5. Shors SM, Fung CW, Francois CJ, et al. Accurate quantification of right ventricular mass at MR imaging by using cine true fast imaging with steady-state precession: study in dogs. Radiology. 2004;230:383-8.

6. Saba TS, Foster J, Cockburn M, et al. Ventricular mass index using magnetic resonance imaging accurately estimates pulmonary artery pressure. Eur Respir J. 2002;20:1519-24.

7. Kreitner KF, Ley S, Kauczor HU, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pre- and postoperative assessment with breath-hold MR imaging techniques. Radiology. 2004;232:535-43.

8. Roeleveld RJ, Marcus JT, Faes TJ, et al. Interventricular septal configuration at MR imaging and pulmonary arterial pressure in pulmonary hypertension. Radiology. 2005;234:710-7.

9. Dellegrottaglie S, Sanz J, Poon M, et al. Pulmonary hypertension: accuracy of detection with left ventricular septal-to-free wall curvature ratio measured at cardiac MR. Radiology. 2007;243:63-9.

10. Sanz J, Kuschnir P, Rius T, et al. Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. Radiology. 2007;243:70-9.

11. Nikolaou K, Schoenberg SO, Attenberger U, et al. Pulmonary arterial hypertension: diagnosis with fast perfusion MR imaging and high-spatial-resolution MR angiography—Preliminary experience. Radiology. 2005;236:694-703.

12. Sanz J, Dellegrottaglie S, Kariisa M, et al. Prevalence and correlates of septal delayed contrast enhancement in patients with pulmonary hypertension. Am J Cardiol. 2007; 100:731-5.

13. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. Circulation. 2004;110:2010-6.

Maqueta.qxd 27/11/07 11:04 Página 6

Marcadores biológicos y actividad neurohormonal en la hipertensión pulmonar grave

A. Martínez Martínez
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad rara y progresiva que conlleva una alta mortalidad sin el tratamiento adecuado, lo que generalmente sucede en relación con el fracaso secundario del ventrículo derecho (VD). El diagnóstico de seguridad requiere siempre la realización de un cateterismo derecho, con una prueba de respuesta vasodilatadora, en la que se evidencie una presión sistólica pulmonar media superior a 25 mmHg en reposo o 30 mmHg tras el esfuerzo[1,2]. La HP puede considerarse idiopática en su origen o estar relacionada con muchos y diferentes procesos, tal y como se muestra en la reciente clasificación (tabla 1). La aparición, en los últimos años, de nuevos y efectivos tratamientos farmacológicos ha modificado la historia natural de la enfermedad, y ha mejorado la calidad de vida (capacidad de esfuerzo) e incluso la supervivencia de los pacientes, aunque esta respuesta no sea homogénea entre los diferentes tipos de HP existentes[3]. Por tanto, el pronóstico sigue siendo malo, en general, y sobre todo resulta heterogéneo y dependiente de múltiples factores. Reconocer la progresión clínica de la enfermedad y, por tanto, la disfunción temprana del VD podría ser de crucial importancia para poder adecuar el tratamiento. Tradicionalmente, este aspecto se ha basado en el estudio de diferentes parámetros, bien de carácter hemodinámico, derivados del cateterismo cardíaco derecho (CAD) o analizados mediante ecocardiografía Doppler (ED), o bien funcionales, como la estimación de la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) o la distancia recorrida por el paciente en la prueba de 6 min (P6M). Entre los

TABLA 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar

I. Hipertensión arterial pulmonar
Idiopática
Familiar
Asociada a:
Enfermedades del tejido conectivo
Cortocircuitos congénitos entre circulación sistémica y pulmonar
Hipertensión portal
Infección por el VIH
Fármacos o tóxicos
Otros (trastornos tiroideos, enfermedades del depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía)
Asociada con alteración capilar o venosa significativa
Enfermedad venooclusiva pulmonar
Hemangiomatosis capilar pulmonar
Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
II. Hipertensión pulmonar con enfermedad cardíaca izquierda
Enfermedad auricular o ventricular del lado izquierdo del corazón
Enfermedad valvular del lado izquierdo del corazón
III. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Neumopatías intersticiales
Trastornos respiratorios durante el sueño
Hipoventilación alveolar
Exposición crónica a grandes alturas
Anomalías del desarrollo
IV. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica
Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales
Embolia pulmonar no trombótica (tumor, parásitos, material extraño)
V. Miscelánea
Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosante)

Maqueta.qxd 27/11/07 11:04 Página 7

primeros, se han utilizado diversos parámetros hemodinámicos (índice cardíaco, presiones de llenado de VD, resistencias vasculares [RV], etc.), junto al análisis del VD, este último tanto en sus dimensiones (diámetros sistólicos o diastólicos, volúmenes o su relación con el VI) como en su función (FE de VD, dp/dT de VD o el conocido índice Tei). Todos ellos son de carácter invasivo y no exento de riesgos o dependen mucho del operador, caso de la ED. Por tanto, tendría un tremendo interés disponer de marcadores biológicos con capacidad pronóstica que sustituyeran a los previamente comentados. Estos marcadores deberían tener independencia del operador, una sensibilidad y una especificidad favorables, una buena reproducibilidad, y todo ello con un bajo coste y una sencillez de manejo. Por tanto, disponer de marcadores sensibles para predecir la evolución y poder monitorizar con ellos de forma no invasiva la respuesta al tratamiento serían herramientas muy útiles en el manejo de esta enfermedad.

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

El péptido atrial natriurético (ANP) fue aislado en forma de gránulos en el interior de los miocitos auriculares hace ya más de 20 años[4]. Pronto se demostró que se trataba de una familia completa de péptidos (BNP, CNP, DNP y, últimamente, uroguanilina) de los que algunos se sintetizaban también en el miocardio ventricular. En sujetos normales el ANP es sintetizado y secretado casi exclusivamente en la aurícula, pero en presencia de insuficiencia cardíaca (IC) hay una sobreproducción en ambas cámaras cardíacas en respuesta a la distensión auricular. El BNP es un péptido que se sintetiza en el miocardio y se segrega tanto en la zona auricular como en la ventricular, muy especialmente en presencia de disfunción de la cámara ventricular izquierda[5].

En sujetos normales la concentración plasmática de BNP es inferior al 20% del ANP, pero se iguala o supera a las de ANP en pacientes con IC. Mientras la respuesta a la sobrecarga de volumen es similar para ANP y BNP, este último responde especialmente a la sobrecarga de presión[6]. Entre todos los péptidos identificados, en el campo de la HP sólo nos interesarían el BNP (péptido que se libera a partir del miocardio ventricular en relación con sobrecargas de presión o de volumen del VD) y el NT-proBNP (fragmento inactivo procedente de la rotura de la molécula original de proBNP). Este último péptido, comparado con el BNP, es más estable tanto in vivo como in vitro, y tiene una vida media más larga (120 frente a 20 min), lo que lo haría más atractivo para su estudio y aplicación; sin embargo, sus valores se incrementan con la edad y se elimina por aclaramiento renal, hechos que se deben tener en cuenta a la hora de considerar puntos de corte. En la tabla 2 se exponen los factores que incrementan o disminuyen los valores plasmáticos de BNP. Valores de BNP elevados en plasma se han observado en pacientes con disfunción de VI, IC, infarto agudo de miocardio, angina inestable, hipertensión e hipertrofia de VI[7,8]. Estos valores suelen ser mayores en las mujeres y en los ancianos. Se dispone de una experiencia bien avalada en la literatura médica sobre la utilidad de estos péptidos en el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento de la IC de origen izquierdo. Sin embargo, su papel en el campo de la HP y en la valoración de la función de VD no está todavía suficientemente aclarado. En el mercado hay numerosos *kits* comerciales ya preparados para una estimación, cualitativa o semicuantitativa, de los niveles plasmáticos de BNP y NT-proBNP. Hay que prestar atención a las unidades de valoración, que pueden variar entre los diferentes estudios e introducir confusión en su lectura.

TABLA 2. Factores que modifican los niveles plasmáticos de BNP

Aumentan	Disminuyen
Edad	Obesidad
Mujeres	Tratamiento con IECA
Insuficiencia renal	Espironolactona
Enfermedad pulmonar	Bloqueadores beta
Hipertensión arterial	Diuréticos
Hipertiroidismo	
Corticoides	
Cirrosis con ascitis	
Síndrome paraneoplásico	
Hemorragia subaracnoidea	

IECA: inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina

Péptidos natriuréticos y función ventricular derecha

Ya que el VD es el que determina el pronóstico de los pacientes con HP y de éste procede la secreción de marcadores biológicos, como el BNP y NT-proBNP, en respuesta a sobrecargas de presión o de volumen, parecería lógico utilizar estos marcadores para detectar precozmente la disfunción ventricular.

El primero en investigar la secreción de BNP en sobrecarga aislada de VD fue Nagaya et al[6], que analizaron a 44 pacientes con HP secundaria a sobrecarga de volumen o de presión. Estos autores demostraron una corre-

Maqueta.qxd 27/11/07 11:04 Página 8

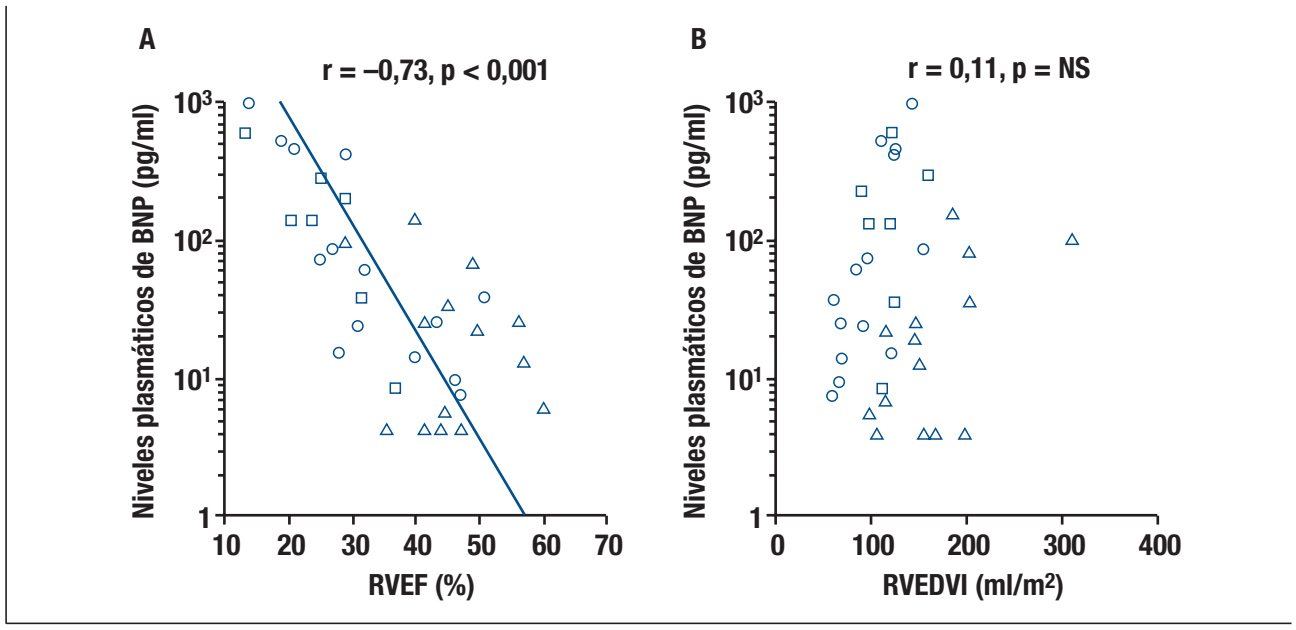

Figura 1.*Correlación entre los valores de BNP y fracción de eyección (FE) del ventrículo derecho (VD) en pacientes con sobrecarga del VD (A). Correlación entre los valores plasmáticos de BNP y el índice de volumen telediastólico del VD (B). NS: no significativo; cuadrados: HP primaria; círculos: HP tromboembólica crónica; triángulos: defecto septal auricular. Modificada de Nagoya et al[6]. (Véase texto para detalles.)*

lación entre los niveles de BNP y distintos parámetros hemodinámicos de VD (PmTAP, RPT y masa y FE de VD analizada mediante tomografía computarizada [TC]) (fig. 1). Posteriormente, en el año 2001, Tulevski et al[9] estudiaron los valores plasmáticos de ANP y BNP en 21 sujetos asintomáticos con sobrecarga crónica de presión de VD secundaria a diferentes cardiopatías congénitas. La FE de VD, determinada mediante resonancia magnética (RM), se correlacionó inversamente con los valores de ANP y BNP, mientras que no hubo correlación entre los péptidos y el pico de presión sistólica de VD. Los autores concluyen que la monitorización de estos biomarcadores podría servir para detectar disfunción sistólica temprana de VD.

Más recientemente, Fijalkowska et al[10], en 55 pacientes consecutivos con HP, han correlacionado prospectivamente los valores de NT-proBNP con índices de función de VD, situación funcional basal y seguimiento a largo plazo (36 meses). El valor plasmático del péptido se correlacionó con la distancia recorrida en la P6M, con la RVP y la presión media de AD, pero no con la presión arterial pulmonar. Los autores identificaron un pico ≥ 1.400 pg/ml de NT-proBNP para predecir la muerte, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 53%. Además, en un análisis multivariado, sólo la presión media en la AD y el NT-proBNP se identificaron como marcadores significativos de mal pronóstico. Trabajos muy recientes han vuelto a validar la importancia pronóstica del VD en los pacientes con HP. Así, Van Wolferen et al[11] han demostrado la importancia pronóstica de un índice de VTDVD > 84 ml/m^2 en la supervivencia a largo plazo (32 meses) en 64 pacientes con HP.

Pese a todo, hay que señalar que hay una enorme variabilidad individual en las concentraciones de los péptidos natriuréticos en plasma, lo que podría dificultar su utilidad en la práctica clínica. Esta variabilidad parece estar determinada congénitamente[12] o estar en relación con procesos independientes a la enfermedad de base HP.

Péptidos natriuréticos en la hipertensión pulmonar

En general, la aplicación de los valores plasmáticos de BNP y NT-proBNP en el campo de la HP se ha circunscrito a su potencial capacidad pronóstica y a su posibilidad de monitorizar la respuesta al tratamiento. Ha quedado mucho menos claro su papel en el cribado y la detección temprana de la enfermedad, donde prácticamente han quedado relegados. Recientemente, en un estudio de cribado de HP, se ha demostrado que un valor de NT-proBNP superior a 395 pg/ml, en pacientes diagnosticados de esclerodermia (y, por tanto, con un alto riesgo para desarrollar HP), tiene una sensibilidad del 56% y una especificidad del 95% para predecir la presencia de HP[13]. Estos datos, no obstante, deberían validarse con nuevos estudios con un mayor número de pacientes.

Una de las primeras referencias en la aplicabilidad de los péptidos al estudio de la HP fue la de Nagaya et al[6], quienes observaron que los valores de BNP estaban elevados en pacientes

Maqueta.qxd 27/11/07 11:04 Página 9

con HP frente a controles, en presencia de normofunción del VI, y que además éstos valores se correlacionaban de forma inversa con la PTD y la FE de VD.

Similares conclusiones se han alcanzado analizando el NT-proBNP. En una serie de 61 pacientes con HP precapilar de diversa etiología se analizaron los valores de NT-proBNP, cateterismo derecho y una prueba de esfuerzo cardiopulmonar[14]. Se siguió a los pacientes un promedio de 25 meses. Los valores de NT-proBNP estaban elevados en todos los subtipos de HP analizados frente a un grupo control. La mejoría clínica y hemodinámica se acompañaba de disminución paralela en los niveles plasmáticos del péptido. En el grupo fallecieron 15 pacientes de causa cardiopulmonar. Los valores basales superiores o inferiores a un punto de corte de 168 pmol/l separaban, en las curvas de supervivencia Kaplan-Meier, ambos grupos de pacientes (fig. 2). Los autores concluyen que en un grupo heterogéneo de HP precapilar los valores de NT-proBNP discriminan la gravedad clínica del proceso y establecen un pronóstico a largo plazo.

Dada la eliminación renal del NT-proBNP se ha estudiado también este péptido en pacientes con HP e insuficiencia renal (IR)[15]. Este grupo estudió a 118 pacientes consecutivos, valorando concentraciones de BNP, NT-proBNP, función renal y parámetros hemodinámicos. Los pacientes se agruparon según el grado de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/m, se consideró IR moderada a severa). La afectación renal interfería la correlación de NT-proBNP, como era de esperar, pero no la de BNP, con los parámetros hemodinámicos analizados. Sin embargo, valores tanto de BNP como de NT-proBNP, 2,5 veces superiores a lo normal identificaban a una población con mayor mortalidad en el seguimiento. También la afectación renal se mostraba en el estudio como un eficaz marcador pronóstico. Finalmente, en el análisis multivariable tan sólo NT-proBNP predecía de forma independiente la mortalidad.

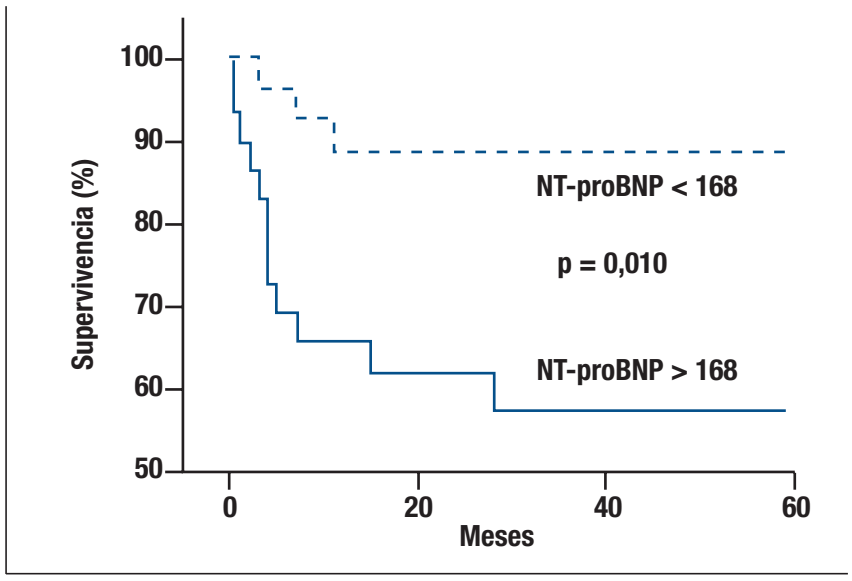

Figura 2. *Curvas de supervivencia Kaplan-Meier acumulativas según el punto de corte de NT-proBNP en 61 pacientes con diversas formas de hipertensión pulmonar precapilar crónica. Modificada de Andreassen et al[14]. (Véase texto para detalles.)*

En las guías de práctica clínica sobre pronóstico de HP en relación con la aplicabilidad de biomarcadores se realiza el siguiente comentario: un nivel plasmático de BNP > 180 pg/ml incrementa la mortalidad en pacientes con HP. Calidad de la evidencia baja y grado de recomendación también baja (grado *C*)[3]. Es obvio que muy probablemente en las actualizaciones futuras esta parquedad informativa se tendrá que modificar.

En resumen, tanto el BNP como el NT-proBNP reflejan la gravedad de la HP. Ambos se correlacionan con diversos parámetros hemodinámicos de VD y también con parámetros funcionales (CF NYHA y distancia recorrida en la P6M). Ambos han mostrado, a partir de diferentes puntos de corte, una adecuada sensibilidad para predecir la evolución a largo plazo o la mortalidad cardiovascular en los pacientes con HP. Aunque menos estudiado, el BNP y el NT-proBNP podrían servir para monitorizar la respuesta al tratamiento, y reducir la necesidad de nuevos estudios ED o de pruebas funcionales[16-18]. Conviene, finalmente, recordar que ambos se ven sometidos a cambios plasmáticos secundarios a procesos no relacionados con la HP, lo que dificulta su aplicabilidad en el caso clínico concreto. Por todo ello, se requiere de nuevos estudios con mayor número de casos y seguimiento a más largo plazo para establecer con seguridad su aplicación clínica.

OTROS BIOMARCADORES EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Son muy pocos los biomarcadores diferentes a los péptidos utilizados en el diagnóstico y el seguimiento de la HP. La troponina T (TnT) ha sido uno de ellos.

El valor pronóstico de esta proteína contráctil se ha valorado en 56 pacientes con disfunción de VD secundaria a HP crónica[19]. Valores plasmáticos elevados de TnT en estos pacientes identificaron en 2 años de seguimiento aquellos que presentaron eventos fatales. Curiosamente, los parámetros hemodinámicos habitualmente estudiados con los péptidos

Maqueta.qxd 27/11/07 11:04 Página 10

plasmáticos no se diferenciaron por los niveles plasmáticos de TnT observados. Cabe pensar que la liberación de esta proteína guarda relación con un daño estructural todavía más avanzado que el que provoca el aumento de los péptidos natriuréticos. Probablemente, los valores de TnT tendrían utilidad en sujetos muy evolucionados y con muy mal pronóstico a corto plazo. Desconocemos su comportamiento en poblaciones con HP de riesgo moderado.

Finalmente, señalar que se ha utilizado también el ácido úrico como marcador biológico en el estudio de la HP, con el que se ha podido demostrar una correlación con la presión media de AD y la supervivencia[20].

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Pese a la amplia bibliografía disponible todavía quedan problemas por resolver. Una de las cuestiones pendientes sería la estandarización de los métodos y la unificación de unidades de medida entre los diferentes *kits* existentes en el mercado. Sería también necesario aumentar los conocimientos sobre la síntesis, secreción, heterogeneidad molecular y, sobre todo, acerca de las variaciones biológicas observadas en los péptidos natriuréticos. Finalmente, desde un punto de vista clínico, las posibles diferencias entre BNP y NT-proBNP, los límites reales sobre los que adoptar decisiones clínicas en cada caso en particular y su uso en combinación con otros biomarcadores biológicos serían aspectos a considerar en estudios futuros.

Finalmente, podría afirmarse que la utilidad del BNP y NT-proBNP en el pronóstico y seguimiento de los pacientes con HP cada día parece más concluyente.

Bibliografía

1. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hipertensión. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hipertensión of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004;25:2243-78.

2. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004;126 Suppl 1:7S-10S.

3. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al; American College of Chest Physicians. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004;126 Suppl 1:78S-92S.

4. De Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. Science. 1985;230:767-70.

5. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. Circulation. 1994;90:195-203.

6. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hipertensión. J Am Coll Cardiol. 1998;31:202-8.

7. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Lancet. 2003;362:316-22.

8. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowack R, et al. Rapide measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med. 2002;347:161-7.

9. Tulevski I, Groenink M, Van der Wall EE, Van der Veldhuisen D, Boomsma F, Stoker J, et al. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. Heart. 2001;86:27-30.

10. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicky A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. Chest. 2006;129:1313-21.

11. Van Wolferen S, Marcus JT, Boonstra A, Marques K, Bronzwaer J, Spreeuwenberg M, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2007;28:1250-7.

12. Want TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin E, Corey D, Leip EP, et al. Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels. Circulation. 2003;108:13-6.

13. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith C, Das C, Smee J, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2006;27:1485-94.

14. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. Am J Cardiol. 2006;98:525-9.

15. Leuchte H, Nounou M, Tuerce J, Hartmann B, Baumgartner R, Vogeser M, et al. N-terminal pro-Brain Natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hipertensión. Chest. 2007;131:402-9.

16. Leuchte H, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43:764-70.

17. Souza R, Bogossian HB, Humbert M, Jardim C, Rabelo R, Amato MB, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic merker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2005; 25:509-13.

18. Hargett CW, Tapson VF. Brain natriuretic peptide: diagnostic and therapeutic implications in pulmonary arterial hypertension. Semin Respir Crit Care Med. 2005;26:385-93.

19. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florzcyk M, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. Circulation. 2003;108:844-8.

20. Nagoya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanhisi N, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. Am J Respire Crit Care Med. 1999;160: 487-92.

Maqueta.qxd 27/11/07 11:04 Página 11

Hipertensión pulmonar asociada a linfangioleiomiomatosis

C. López García-Gallo
Servicio de Neumología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

Mujer de 45 años, comercial de profesión. Exfumadora de 30 paquetes-año que consultó, en febrero de 2001, por disnea progresiva de aproximadamente 15 meses de evolución. En ese momento, fue diagnosticada de hipertensión pulmonar grave mediante cateterismo cardíaco (presión arterial pulmonar sistólica [PAPs] 74 mmHg y presión arterial pulmonar media [PAPm] 52 mmHg). La paciente ya presentaba insuficiencia respiratoria en el momento del diagnóstico, por lo que precisó oxigenoterapia domiciliaria. Entre las exploraciones realizadas para filiar el posible origen de la enfermedad destacó la existencia de un trastorno obstructivo leve, con aumento de los volúmenes pulmonares y un descenso grave de la capacidad de difusión pulmonar. Se realizó una gammagrafía de ventilación/perfusión pulmonar que fue de baja probabilidad para tromboembolia pulmonar (TEP) y una poligrafía respiratoria nocturna que descartó la existencia de síndrome de apnea del sueño. El test de la marcha mostró una marcada limitación al ejercicio, con una distancia recorrida de 270 m, y con marcado y mantenido descenso de la saturación de oxígeno, que llegó a ser hasta del 74% a pesar del aporte suplementario de oxígeno a 5 l/min durante la realización de la prueba. El ecocardiograma transtorácico descartó lesiones estructurales y mostró cifras de PAPs similares a las medidas en el cateterismo cardíaco.

Figura 1.

La radiografía de tórax mostraba las arterias pulmonares aumentadas de tamaño y patrón intersticial en bases (fig. 1). En la tomografía computarizada (TC) de tórax se observó una afectación bilateral y difusa, sobre todo de los 2 tercios inferiores del parénquima pulmonar, con un patrón de pequeños quistes con paredes finas (figs. 2A y 2B), así como un importante aumento del calibre de ambas arterias pulmonares sin datos de TEP crónica (figs. 3A y 3B).

Ante los hallazgos del TC de tórax y sin ninguna otra causa aparente de la hipertensión pulmonar, se realizó una biopsia pulmonar mediante toracotomía izquierda, y se obtuvo parénquima pulmonar con existencia de proliferación multifocal de fibras de músculo

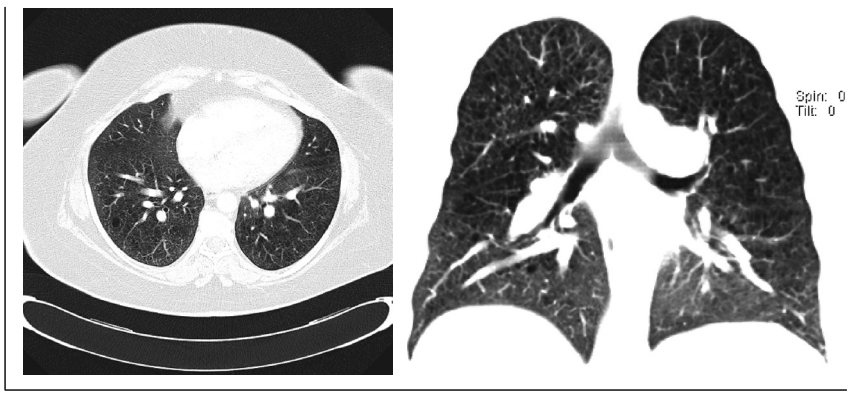

Figura 2 a y b.

Maqueta.qxd 27/11/07 11:04 Página 12

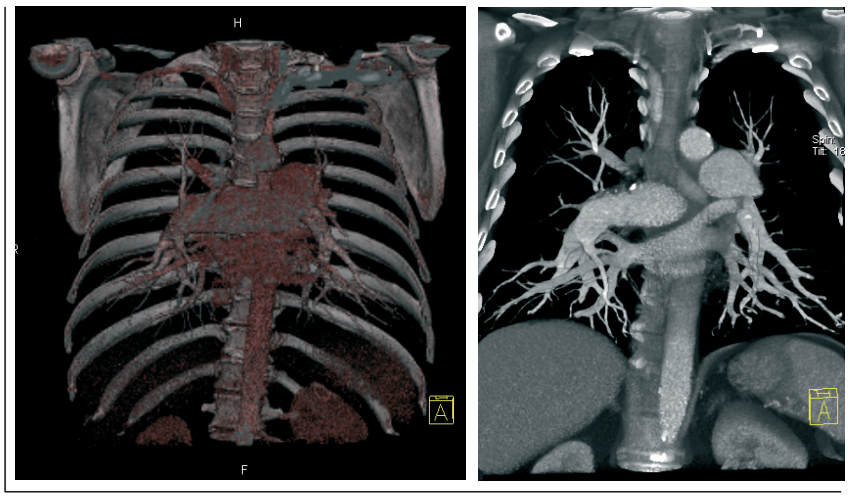

Figura 3 a y b.

liso aisladas y asociadas al árbol bronquiolovascular compatible con el diagnóstico de linfangioleiomiomatosis. Además, los vasos arteriales mostraron datos sugestivos de hipertensión pulmonar con hiperplasia concéntrica de la capa muscular y aumento de su tamaño y su tortuosidad.

Con estos resultados fue diagnosticada de hipertensión pulmonar secundaria a linfangioleiomiomatosis pulmonar.

Se inició tratamiento con progesterona, con mejoría clínica inicial y estabilidad radiológica y funcional. Tras un año de tratamiento, éste tuvo que suspenderse por metrorragias.

Posteriormente, la paciente empeoró clínicamente, llegando a una clase funcional III de la New York Heart Association (NYHA). Además, presentó deterioro de la prueba de la marcha, cifras elevadas de BNP y aumento de la PAPs, por lo que se inició tratamiento con bosentán, con mejoría de la distancia recorrida en la prueba de la marcha y normalización de las cifras de BNP. En la actualidad, se encuentra en estudio para realizar un trasplante pulmonar.

DISCUSIÓN

La linfangioleiomiomatosis pulmonar es una enfermedad muy poco frecuente que afecta casi exclusivamente a mujeres en edad fértil[1]. El síntoma más habitual es la disnea progresiva (80%), seguida de tos, dolor torácico y hemoptisis[2]. Según progresa la enfermedad, los pacientes desarrollan insuficiencia respiratoria. La alteración patológica inicial se caracteriza por la proliferación de células musculares lisas atípicas en el intersticio pulmonar y alrededor de las estructuras broncovasculares. La compresión de estas estructuras por el crecimiento anómalo de estas células es la causa de la obstrucción al flujo aéreo, el atrapamiento aéreo y la formación de los quistes que caracterizan esta enfermedad[3].

Las pruebas de función respiratoria pueden ser normales hasta en el 30% de los casos, pero la mayor parte de los pacientes presenta un trastorno ventilatorio obstructivo (60%), y datos de atrapamiento aéreo con un incremento de los volúmenes pulmonares. No obstante, el parámetro que con más frecuencia se altera en el transcurso de la enfermedad es la difusión pulmonar, que suele estar gravemente deprimida hasta en un 85% de los casos[4]. El TACAR es muy útil en el diagnóstico al mostrar quistes localizados de forma homogénea en ambos campos pulmonares, de pequeño tamaño y paredes finas. Aunque el diagnóstico de certeza se obtiene mediante la biopsia, en los pacientes con síntomas sugestivos de la enfermedad, la presencia de hallazgos compatibles en las técnicas de imagen, en ocasiones, puede ser suficiente para el diagnóstico de la enfermedad[2].

Las complicaciones más frecuentes son el neumotórax espontáneo y el quilotórax[5]. La hipertensión pulmonar está descrita con menos frecuencia, pero la linfangioleiomiomatosis está incluida como causa de hipertensión pulmonar secundaria en la clasificación de Venecia del año 2003.

Igual que en otros casos de hipertensión pulmonar secundaria, la asociada a la linfangioleiomiomatosis suele ser moderada (PAPs < 55 mmHg). Sin embargo, en el caso de esta paciente fue de 70 mmHg desde el momento del diagnóstico, lo que hizo pensar inicialmente que pudiera tratarse de una hipertensión arterial pulmonar primaria.

Se han descrito múltiples mecanismos causantes del desarrollo de hipertensión pulmonar asociada a las enfermedades respiratorias. Uno de los más importantes es la vasoconstricción pulmonar por la hipoxia alveolar mantenida secundaria a la enfermedad de base. Por tanto, se recomienda aportar oxígeno suplementario a todos aquellos pacientes con hipoxemia en reposo o con el ejercicio[6]. En los casos con hipertensión pulmonar grave que se encuentren en clase funcional III-IV de la NYHA tras la optimización del tratamiento de la enfermedad de base y corrección de la hipoxia, podría plantearse la administración de fármacos vasodilatadores[7].

El pronóstico es muy variable, y se han descrito como posibles factores de mal pronóstico el aumento de la capacidad pulmonar total (TLC) y el descenso en el cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1)/capacidad vital forzada (FVC), así como el predominio de un patrón quístico comparado con aquellos pacientes en los que predomina el patrón muscular[8]. Sin embargo, el papel

Maqueta.qxd 27/11/07 11:04 Página 13

pronóstico del desarrollo de hipertensión pulmonar no ha sido claramente definido hasta la actualidad en esta enfermedad.

Nuestra paciente presentó desde el inicio una marcada hipertensión pulmonar, mayor de lo que es habitual en la hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades respiratorias, lo que hizo sospechar la presencia de una enfermedad vascular primaria.

Finalmente, la paciente experimentó un deterioro clínico progresivo, lo que llevó a iniciar un tratamiento con bosentán y presentó mejoría. En casos seleccionados el tratamiento con fármacos vasodilatadores podría ser útil en estos pacientes como paso intermedio hasta que puedan ser sometidos a un trasplante pulmonar.

Bibliografía

1. Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. Chest. 1999;115:1041-52.

2. Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J. 2006;27:1056-65.

3. Kitaichi M, Nishimuns K. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:527.

4. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI Lymphangioleiomyomatosis Registry: characteristics of 230 patients at enrollment. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:105.

5. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. Thorax. 2000;55:1052.

6. Strange C, Highland KB. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med. 2005;11:452.

7. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004;126:35S.

8. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:527-33.