

CONCEPTUALIZANDO LA DEFINICIÓN Y EL DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR. ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

WHAT'S NEW ON PULMONARY HYPERTENSION? FOCUS ON DEFINITION AND DIAGNOSIS

ADRIÁN J. LESCANO¹

RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad progresiva, multifactorial, con baja prevalencia y elevada morbimortalidad.

En los últimos años hemos asistido a un intenso desarrollo respecto del conocimiento fisiopatológico, las herramientas diagnósticas y farmacológicas disponibles, que han mejorado el pronóstico de nuestros pacientes.

El último congreso mundial de hipertensión pulmonar reafirmó múltiples conceptos, sosteniendo la definición hemodinámica y la necesidad de cateterismo cardíaco, generando ciertas modificaciones en la clasificación y diagnóstico.

La clínica es la piedra angular en la caracterización de la enfermedad, donde el ecocardiograma es una herramienta fundamental en el screening y diagnóstico de insuficiencia cardíaca izquierda.

La presencia de hipertensión pulmonar se determina con un valor de presión pulmonar media ≥ 25 mmHg por el cateterismo cardíaco derecho, y se define como presión pulmonar límite a aquellos valores entre 21-24 mmHg.

Su detección precoz, el manejo a través de un grupo multidisciplinario y un enfoque farmacológico individualizado con impacto significativo en la calidad de vida y sobrevida son la clave.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, cateterismo de Swan-Ganz, ecocardiografía Doppler.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension is a progressive, multifactorial, infrequent disease, with high rates of morbidity and mortality.

In the last few years, there has been a marked increase in the understanding of the pathophysiological mechanisms of this disease, the development of diagnostic tools and treatment strategies, therefore improving these patients' prognosis.

In the last world symposium on pulmonary hypertension, several concepts were reaffirmed, such as the hemodynamic definition of pulmonary hypertension and the need for cardiac catheterization. In the case of its classification and diagnostic strategy, certain modifications were made.

Clinical presentation is the most important aspect for the characterization of this disease, while echocardiography plays an indispensable role in the screening and diagnosis of left-sided heart failure.

Pulmonary hypertension is defined as a mean pulmonary pressure of 25 mmHg or more by right cardiac catheterization. A value around 21-24 mmHg is defined as borderline pulmonary pressure.

The best way to manage this disease consists of an early detection, multidisciplinary management and individualized pharmacological treatment so as to achieve an improvement in both quality of life and survival.

Keywords: hypertension, pulmonary, catheterization, Swan-Ganz, echocardiography, Doppler.

REVISTA CONAREC 2014;30(123):12-17 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad de baja incidencia, crónica, multifactorial, progresiva y con elevada tasa de morbimortalidad.

El diagnóstico de certeza de hipertensión pulmonar (HP) se establece cuando el valor de presión pulmonar media (PPM) es ≥ 25 mmHg en condiciones basales, concepto que se sostiene en las recomendaciones del último congreso mundial (Niza, 2013). Asimismo, se desaconsejó el diagnóstico de HP en relación con los valores de PPM obtenidos con el esfuerzo, debido a la discordancia entre los datos disponibles.^{1,2}

La prevalencia de HAP es de 15-52 casos/millón de habitantes, la incidencia oscila entre 2-7 casos/millón de habitantes/año, con mayor frecuencia en el sexo femenino, en el grupo etario entre 20-50 años y en poblaciones de riesgo, como aquellas con antecedentes familiares (hasta un 3,8%), consumo de anorexígenos, colagenopatías, portadores del virus de inmunodeficiencia humana (HIV) e hipertensión portal, entre otras.³

1. Coordinador de Cardiología, Sanatorio Finochietto. CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia: ajlescano2004@yahoo.com.ar

El autor declara no tener conflictos de intereses

Recibido: 27-2-2014 | Aceptado: 18-3-2014

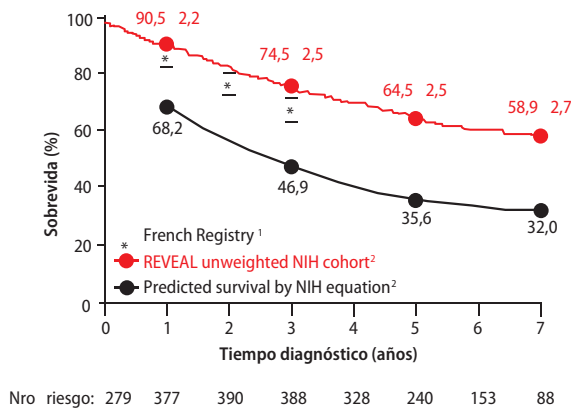


Figura 1. Eventos a largo plazo. Beneficios en la era moderna. 1. Humbert M, et al. *Eur Respir J* 2010;36:549-555- 2. Benza RL, et al. *Chest* 2012.

Las últimas investigaciones confirmaron una estrecha relación genética, con un 75% de mutaciones en los genes de crecimiento (BMRP-2, ALK Endoglin, SMAD-9, CAV1) en la HAP familiar.^{4,5}

La historia natural de esta enfermedad librada a su evolución, desde el momento del diagnóstico, presenta una supervivencia de 2,8 años, como la descrita en la década del 80. La expectativa de vida tiene relación con la sintomatología y la clase funcional (CF): 6 años en pacientes con CF I-II, 2,5 años en CF III y apenas 6 meses en CF IV.⁶ Los primeros estudios prospectivos han brindado una visión más optimista, con una supervivencia promedio del 68 al 77%, del 40 al 56% y del 22 al 38% al 1º, 3º y 5º años respectivamente (**Figuras 1 y 2**).

El algoritmo diagnóstico de HP se basa en la sospecha clínica como piedra angular (**Figura 3**). El ecocardiograma es el método de *screening* inicial, ya que permite la cuantificación de la presión pulmonar sistólica y el diagnóstico de un alto porcentaje de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y valvulopatías izquierdas.

En relación con los datos clínicos los pacientes son clasificados dentro del grupo 2 (insuficiencia cardíaca) o 3 (enfermedad pulmonar). La ausencia de definición clínica y ecocardiográfica es indicativa para la realización de un centellograma ventilación/perfusión, que permite descartar el diagnóstico de HP tromboembólica crónica.

El cateterismo cardíaco es el método confirmatorio diagnóstico de HP (PPM >25 mmHg), permite la clasificación hemodinámica entre precapilar y poscapilar en relación con la presión de oclusión arterial pulmonar (POAP) y determina variables pronósticas (presión de aurícula derecha, índice cardíaco). Las guías recomiendan su realización como diagnóstico inicial, ante un empeoramiento clínico, y es discutible su indicación rutinaria durante la evolución estable de los pacientes.

En la actualidad, con el mayor conocimiento de los procesos fisiopatológicos, investigaciones genéticas, métodos diagnósticos y con el advenimiento de los nuevos esquemas terapéuticos, se ha alcanzado una notable mejoría en el pronóstico de los pacientes, que se expresa a través de datos alentadores en relación con la supervivencia (95% y 90% en el primer y segundo año, respectivamente).

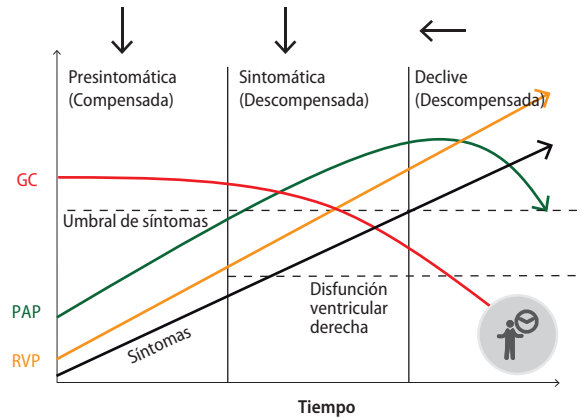


Figura 2. Hipertensión pulmonar. Historia natural. GC: gasto cardíaco. PAP: presión arterial pulmonar. RVP: resistencia vascular pulmonar. Richet et al. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. 2001:1506-1507.

A pesar del gran avance alcanzado y el beneficio obtenido, la ecuación sigue desproporcionada en relación con la evolución inadecuada de un alto porcentaje de los pacientes.

CONCEPTOS FISIOPATOLÓGICOS

La disfunción endotelial juega un papel primordial en el desarrollo fisiopatológico de esta entidad, al configurar un órgano con gran capacidad neurohormonal y metabólica; por ello representa el escenario propicio donde se genera el desequilibrio entre diversos mediadores de vasodilatación (óxido nítrico, prostaciclina, péptido intestinal vasoactivo), vasoconstricción (endotelina-1, tromboxano), inflamatorios (citoquinas) y proliferativos.

Múltiples mecanismos participan en la génesis, biopatología y cronicidad de la HP, donde predominan fenómenos de **vasoconstricción, proliferación vascular, inflamación y trombosis** endoluminal, que interactúan en forma recíproca, configurando el medio químico y mecánico adecuado para el incremento de las resistencias vasculares pulmonares.

La acción de los distintos factores de crecimiento confluyen en la generación de hipertrofia y migración de las células musculares lisas (CML) hacia la capa íntima (proliferación vascular). Múltiples investigaciones destacan el papel del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un potente mitógeno y quimiotáctico de las CML el cual se relaciona con el desarrollo de la fase proliferativa en la HAP idiopática (**Figura 4**).⁷

En conclusión, el proceso fisiopatológico de la HAP es multifactorial (mediadores bioquímicos, disfunción de canales iónicos, factores de crecimiento, etc.), sobre un sustrato genético predisponente.

CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

El estudio de la HP ha evolucionado a través de los años, aplicándose diferentes clasificaciones para esta entidad; así, la primera conferencia internacional desarrollada en 1973 propuso dividir a la

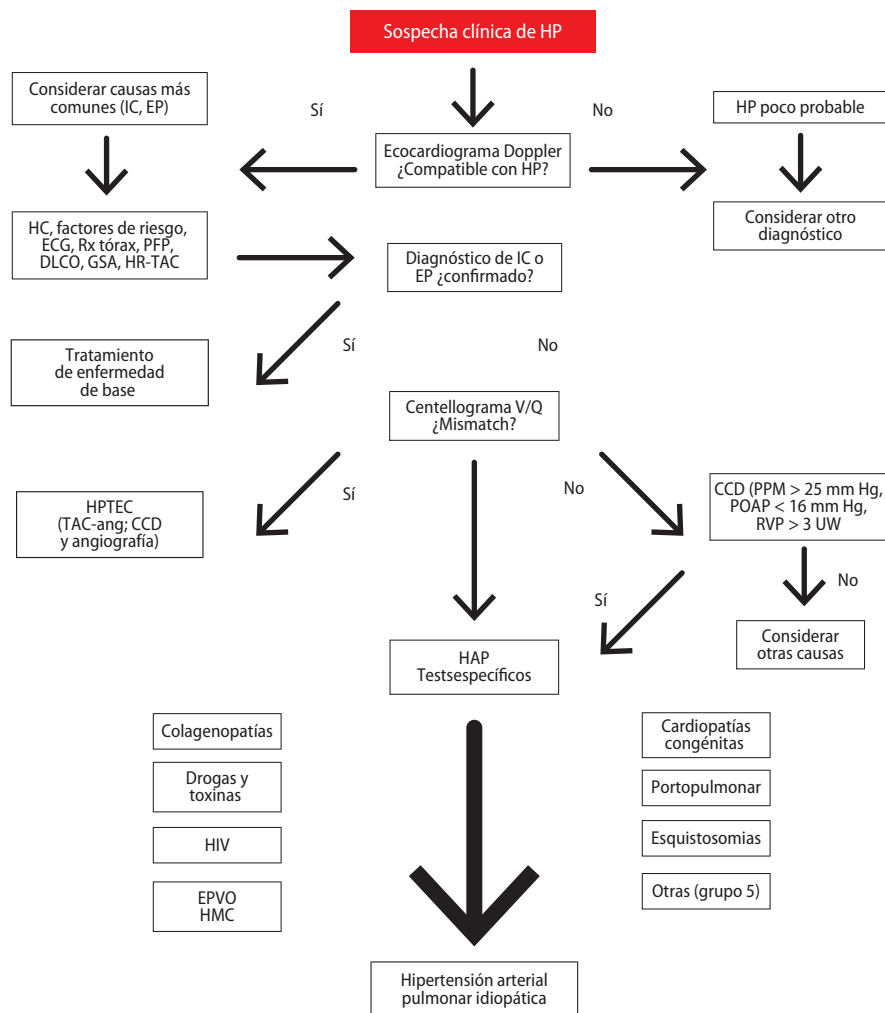


Figura 3. Algoritmo diagnóstico.

HP en primaria y secundaria. El cuarto simposio mundial se efectuó en Dana Point, California (2008), donde se preservaron los aspectos generales de las últimas clasificaciones y se agruparon en 5 categorías que comparten similitudes entre los mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y opciones terapéuticas. En la última reunión mundial (Niza, 2013) se realizaron algunas modificaciones, con una nueva clasificación clínica entre la población pediátrica y adulta. Los cambios incluyen la adición de las cardiopatías congénitas en los grupos 2, 3 y 5, reagrupar a la HP asociada a anemia hemolítica de los grupos 1 al 5 e incluir dentro del grupo 2 a la obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo congénito o adquirido (**Tabla 1**).

El grupo 1 de HAP se define desde el punto de vista hemodinámico con la presencia de una PPM ≥ 25 mmHg en reposo y una presión capilar pulmonar (PCP) ≤ 15 mmHg como consecuencia de enfermedades directas de la circulación pulmonar o alteraciones secundarias que las afectan. Se caracteriza por el incremento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) que conducen al aumento de las presiones pulmonares y fracaso del ventrículo derecho.

Incluye grupos de pacientes sin una causa identificada (idiopática), otros presentan relación familiar (hereditaria) o condiciones asociadas. Entre los pacientes con enfermedades del tejido conectivo, debemos destacar a la esclerodermia que presentan una alta incidencia de HAP, que oscila entre el 7 al 30% según diversas series, con una reducción significativa de la supervivencia desde el momento del diagnóstico.⁸

La insuficiencia cardíaca izquierda (grupo 2) es la causa más frecuente de hipertensión pulmonar y representa el 79% de todos los pacientes con HP. La hemodinamia confirma el diagnóstico por incremento de las presiones pulmonares y PAOP > 15 mmHg (expresión de presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo en ausencia de obstrucción o valvulopatía mitral). Cuando se generan resistencias fijas en la vasculatura pulmonar se observa un incremento desproporcionado de las presiones arteriales pulmonares, con elevación del gradiente transpulmonar (GTP) > 12 mmHg (GTP: PPM – PCP) y las RVP (> 3 unidades Wood [UW]).

Las enfermedades pulmonares asociadas a HP se clasifican dentro del grupo 3. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la

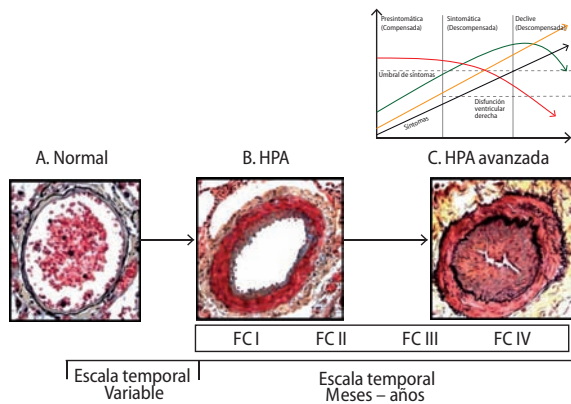


Figura 4. Variaciones patológicas en HPAI. Galiè N, et al. Eur Heart J 2010;31:2080-6.

entidad más prevalente, que en general presenta incrementos no significativos de los valores de presión arterial. Un pequeño subgrupo de estos pacientes (menos del 5%) desarrolla HP significativa. Si bien el campo de investigación en esta patología ha crecido significativamente en los últimos años aún no disponemos de evidencia que el tratamiento farmacológico específico pueda beneficiar a este subgrupo de pacientes.

La HP tromboembólica crónica pertenece al grupo 4 donde la prevalencia abarca a un 4% de los pacientes con tromboembolismo de pulmón. Esta entidad requiere de un alto índice de sospecha, donde la primera herramienta diagnóstica es el centellograma de ventilación/perfusión. Debemos destacar la necesidad de una pesquisa adecuada y evaluación anatómica de estos pacientes ya que el tratamiento a elección es la tromboendarterectomía, que en casos seleccionados representa una estrategia curativa.

DIAGNÓSTICO

El proceso diagnóstico de HP requiere de un alto índice de sospecha clínica, escaso en general, y la confirmación a través de los métodos complementarios.

Las guías recomiendan el *screening* en grupos de alto riesgo (mutaciones genéticas reconocidas, familiares de primer grado con diagnóstico establecido, esclerodermia, enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas, hipertensión portal, *shunts* sistémicos-pulmonares, HIV y tromboembolismo de pulmón, etc.).⁹

En relación con la sintomatología, el motivo de consulta más frecuente es la disnea, en general de carácter progresivo, de meses a años de evolución. También se puede manifestar con dolor precordial (angina), síncope, palpitaciones, astenia y/o edemas en miembros inferiores bilaterales. Los signos de bajo volumen minuto (astenia, adinamia) se presentan con mayor incidencia en pacientes jóvenes.

Las manifestaciones clínicas se expresan a través de la clase funcional, que debemos adaptar a la edad y evolución del paciente, donde el objetivo no es similar para individuos en la 2da y 3ra década, con respecto a la población añosa.

El juicio clínico constituye la puerta de entrada para establecer el diagnóstico y los diferentes estudios complementarios que per-

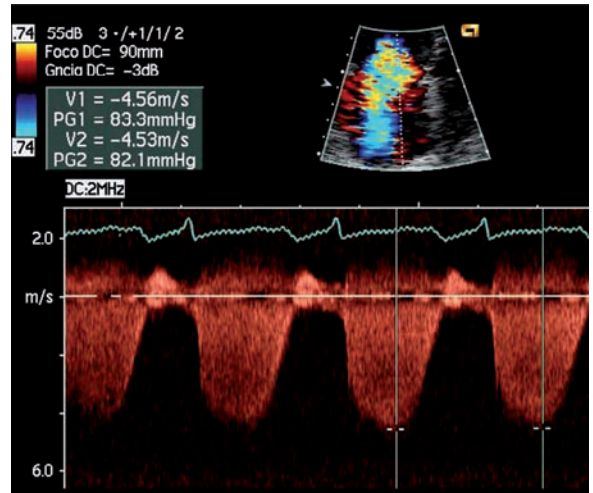


Figura 5. Doppler del tracto de entrada del ventrículo derecho. Cuantificación de presión pulmonar sistólica a través del reflujo tricuspídeo.

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar.

1. Hipertensión arterial pulmonar	
1.1.	Idiopática
1.2.	Hereditaria (BMPR / ALK1, Endoglin, SMAD9, CAV1, KCNK3 / desconocido)
1.3.	Inducida por drogas y toxinas
1.4.	Asociada con: enfermedades del tejido conectivo hipertensión portal infección por virus de inmunodeficiencia humana (HIV) cardiopatías congénitas esquistosomiasis
1.5.	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
1´.	Enfermedad pulmonar venooclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
2. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades cardíacas izquierda	
2.1.	Disfunción sistólica / disfunción diastólica / enfermedad valvular
2.2.	Obstrucción congénita/adquirida del TSVI
3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia	
3.1.	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.2.	Enfermedad pulmonar intersticial
3.3.	Otras afecciones mixtas restrictiva/obstructiva
3.4.	Hipoventilación asociada a trastornos del sueño
3.5.	Hipoventilación alveolar
3.6.	Exposición crónica a grandes alturas
3.7.	Anomalías del desarrollo
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH)	
5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros.	
5.1.	Desórdenes hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía, anemia hemolítica crónica
5.2.	Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis, linfangiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis.
5.3.	Desórdenes metabólicos: enfermedad por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, desórdenes tiroideos.
5.4.	Otros: tumores obstructivos, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis, segmentación PH.

mitan la confirmación y la caracterización de esta enfermedad. El electrocardiograma y la radiografía de tórax son herramientas básicas y útiles, que apoyan el diagnóstico a través del crecimiento de las cavidades derechas, aunque entre un 10-15% no presentan alteraciones.

El ecocardiograma Doppler es el método de *screening* inicial para discriminar a la población, por lo cual a través de la presencia del flujo tricuspídeo (con un *jet* confiable), permite aproximarnos con adecuada correlación a los valores obtenidos con el cateterismo cardíaco derecho. La presencia de flujo tricuspídeo determina el gradiente entre aurícula y ventrículo derecho, adicionado a la presión de aurícula derecha (PAD), permite el cálculo de la presión sistólica pulmonar (PSP: gradiente transtricuspídeo + PAD), siempre que no exista obstrucción en el tracto de salida del ventrículo derecho y válvula pulmonar (**Figura 5**).

Es un excelente método para la detección de diversas etiologías (valvulopatía, miocardiopatías, etc.) evaluar el impacto anatómico y funcional sobre las cavidades derechas, el monitoreo terapéutico y el pronóstico en el seguimiento.

El hallazgo de flujo pulmonar nos permite estimar la presión pulmonar media y diastólica. La evaluación del diámetro y la función sistólica del VD (fracción de eyección, excursión de la pared lateral del anillo tricuspídeo, onda S del Doppler tisular) y la presencia de derrame pericárdico guardan correlación con el pronóstico de la enfermedad.

CATETERISMO CARDÍACO DERECHO

La cuantificación de las presiones en cavidades cardíacas y circuito pulmonar permite establecer el diagnóstico de certeza (PPM ≥ 25 mmHg), el grado de severidad de la HP y realizar una clasificación hemodinámica entre precapilar y poscapilar.

El término de "HP *borderline*" incluye a aquellos individuos con valor de PPM entre 21 y 24 mmHg. La mayoría de los estudios epidemiológicos y terapéuticos de HP incluyen a pacientes con valores de PPM mayor de 25 mmHg.¹⁰

Diversos estudios sugieren que pequeñas elevaciones de la PP *borderline* tienen significancia pronóstica, particularmente en pacientes con enfermedades del tejido conectivo, insuficiencia renal y enfermedad pulmonar. El concepto de HP *borderline* fue extensamente discutido en Dana Point y en Niza, donde se remarcó la asociación con estadios precoces de enfermedad vascular pulmonar, especialmente cuando la PAOP es baja y el gradiente transpulmonar y la RVP son elevadas. Asimismo, el término no debe ser utilizado para pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda y elevación de los niveles de PAOP. Si bien la historia natural de los pacientes con PMP entre 21 y 24 mmHg no fue extensamente estudiada, en la población con esclerodermia su presencia es asociada con un alto riesgo de futuro desarrollo de hipertensión pulmonar y constituye un indicador de mal pronóstico. Se necesitan mayores estudios clínicos de seguimiento con este subgrupo de pacientes, en particular cuando se presentan factores de riesgo para el desarrollo de HAP.

Múltiples análisis demuestran que la RVP normal en reposo depende de la edad, pero valores >2 UW pueden ser considerados elevados independientemente de esta.¹¹ En las últimas guías de HAP, se considera dentro de la definición hemodinámica un valor de RVP >3 UW. Algunas poblaciones especiales, como pacientes con hiperflujo pulmonar y elevación de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, presentan RVP dentro del rango nor-

mal. En conclusión, la RVP debe ser incluida dentro de la caracterización hemodinámica de los pacientes con HAP (PPM >25 mmHg, PCP <16 mmHg y PRVP >3 UW).

El hallazgo de una PAOP >15 mmHg confirma el diagnóstico de insuficiencia cardíaca izquierda (grupo 2), donde la determinación del gradiente transpulmonar >12 mmHg (PMP – PCP) establece el incremento de las resistencias vasculares fijas. En los últimos años se ha prestado central atención al gradiente transpulmonar diastólico (GTD) que establece la diferencia entre la presión pulmonar diastólica y PAOP, ya que establece una mayor correlación con la presencia de vasculopatía pulmonar. Los valores de GTD >5 se consideran anormales e incrementos >7 se correlacionan con el pronóstico de los pacientes.

Existen pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICpFE) que pueden presentar PAOP <15 mmHg, por lo cual se requiere de un análisis de los factores de riesgo de disfunción diastólica y diferentes estrategias para exponer la presencia de insuficiencia cardíaca latente (sobrecarga con volumen, ejercicio, etc.).

La PAOP es una variable biológica que depende de múltiples factores, incluyendo el balance de fluidos, presión intratorácica, frecuencia cardíaca, tensión arterial, etc. Un reciente estudio demostró que un 50% de los pacientes con HP y PAOP <15 mmHg presentaban un valor de presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo >15 mmHg durante el cateterismo cardíaco derecho e izquierdo simultáneo.¹²

Es fundamental el análisis de la historia clínica del paciente, los factores de riesgo (hipertensión arterial, edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, apnea del sueño, enfermedad coronaria) y los parámetros ecocardiográficos (agrandamiento de aurícula izquierda, hipertrofia ventricular izquierda) para determinar la presencia de IC con fracción de eyección preservada.¹³

La sobrecarga de fluido del ventrículo izquierdo es una técnica de amplio interés para exponer la presencia de disfunción ventricular. Estudios de población sana demostraron que la administración de 1000 ml de solución salina, sobre 6-8 minutos, eleva la PAOP en un máximo de 3 mmHg, pero no mayor de 11 mmHg. En contraste, los pacientes con alto riesgo de disfunción diastólica, la infusión de 500 ml de solución salina (5-10 minutos), demostró valores de PAOP >15 mmHg. Ciertas evidencias sugieren que este test nos permitiría discriminar con seguridad entre HAP e HP del grupo 2 por disfunción diastólica. La calidad diagnóstica del test de sobrecarga salina, determinada por la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, no fue consistentemente evaluada y menos aún en pacientes con HP severa, por lo cual se requiere mayor información al respecto.¹⁴

Otra técnica que permite exponer la presencia de ICpFE es el ejercicio. En estudios de población sana se observa que la PAOP se incrementa 5 mmHg durante el ejercicio, pero no supera los 15 mmHg. En atletas bien entrenados, los valores de PAOP alcanzaron rangos de 20-25 mmHg. La presencia de ICpFE se asocia con incrementos significativos de la PAOP en comparación con los individuos sanos (32 vs. 13 mmHg).¹⁵

El test de vasorreactividad pulmonar (TVR) positivo identifica a pacientes que presentan una respuesta vasodilatadora a diversos fár-

macos (12%), que implican mejor pronóstico y respuesta a bloqueantes cálcicos. Sin embargo, se observa una respuesta sostenida en el tiempo en el 6% de los que presentan vasoreactividad inicial.^{16,17} Está indicada en HP idiopática (I-C) y no se recomienda en otros grupos. El *gold standard* para el TVR es la utilización de óxido nítrico inhalado de 10 a 20 partes por millón; y otras alternativas incluyen la administración de epoprostenol endovenoso (2-12 ng/kg/min), adenosina endovenosa (50-350 µg/min) e iloprost inhalatorio (50 µg).

La definición de test vasodilatador positivo se obtiene al alcanzar las siguientes variables hemodinámicas con el incremento progresivo de la dosis de los fármacos: valor absoluto de PPM <40 mmHg, reducción de PPM >10 mmHg en relación con el basal e índice cardíaco estable.

CONCLUSIONES

La HP es una patología con elevada morbimortalidad, multifactorial, que requiere de un diagnóstico precoz y preciso, con un esquema terapéutico individualizado. Con el advenimiento de los nuevos

esquemas farmacológicos específicos, el pronóstico y la calidad de vida de nuestros pacientes ha mejorado en forma significativa.

El último congreso mundial reafirma la confirmación diagnóstica de HP con valores de PPM > 25 mmHg, a través de cuantificación hemodinámica directa, e incorpora el concepto en la definición de las resistencias vasculares pulmonares como expresión de vasculopatía. Además, la obtención del índice cardíaco y la presión de aurícula derecha son marcadores pronósticos de la evolución.

Lo nuevo en relación con el diagnóstico es reafirmar los antiguos conceptos, donde la sospecha y la historia clínica representan la clave inicial y esencial del algoritmo; se jerarquiza el rol del ecocardiograma Doppler como herramienta de *screening* y discriminación y se destaca la necesidad del cateterismo derecho como herramienta confirmatoria.

Los múltiples esquemas farmacológicos disponibles han cambiado el pronóstico de los pacientes y nos permiten una visión más optimista del futuro; aunque estamos lejos del ideal, la experiencia y evidencia nos enseñan que la brecha puede ser menor aún si pesquisamos la enfermedad en forma más precoz y optimizamos las estrategias diagnósticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frnanz R, Khanna D. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-D50.
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888-894.
3. The Internacional Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS) Group. *Chest* 1994;105(Suppl):375-415.
4. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson K, Soubrieret F, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351-361.
5. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000;37:741-745.
6. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gómez A, Martínez-Guerra ML, Beltrán M, Guerrero ML. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994 Apr;89(4):1733-1744.
7. *Neumología y cirugía de tórax*. 2006;65:S3-S68
8. Kovacs G, Maier R, Aberer E, Brodmann M, Scheidl S, Tröster N, et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:881-886.
9. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* Jul 2004;126:145-345.
10. Hoeper MM. The new definition of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:790-791.
11. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2012;39:319-328.
12. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest* 2009;136:37-43.
13. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:588-595.
14. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013;127:55-62.
15. Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B. Circulatory studies in well trained athletes at rest and during heavy exercise. With special reference to stroke volume and the influence of body position. *Acta Physiol Scand* 1963;57:26-50.
16. Montani D, Savale L, Natali D, Jais X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:1898-1907.
17. Sitbon O, Humbert M, Jais X, loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-3111.