

Diseño del Registro HINPULSAR Hipertensión Pulmonar y aSociaciones en la ARgentina

Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar
Federación Argentina de Cardiología

Resumen

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad de baja prevalencia, pero con un pronóstico grave. En los últimos 25 años, ha habido un avance importante en el conocimiento de la hipertensión pulmonar (HP) lo cual puede ser atribuido en gran parte a la adquisición de información a través de diferentes registros internacionales. Algunas consideraciones importantes, que deben ser tenidas en cuenta para la generalización de estos resultados a otras poblaciones, incluyen diferencias regionales y geográficas, la participación exclusiva de centros de derivación, el requerimiento para la inclusión de un cateterismo derecho y limitación a pacientes con diagnóstico de HAP, predominantemente idiopáticos.

La Federación Argentina de Cardiología brinda el marco adecuado para el desarrollo de una encuesta dirigida a cubrir un amplio territorio. En base a estos aspectos, el presente registro ha sido diseñado para tratar de responder a cuestiones relevantes de la HP en nuestro país: epidemiología, perfil clínico, estrategias de diagnóstico y manejo, patrón de derivación, modalidades de tratamiento y pronóstico.

Insuf Card 2010;(Vol 5)3:126-131

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar - Hipertensión pulmonar - Registro

Summary

Design of the HINPULSAR Registry (Hipertensión Pulmonar y aSociaciones en la ARgentina) Pulmonary hypertension and associations in Argentina

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a disease with low prevalence, but with a poor prognosis. An important advance in the knowledge of pulmonary hypertension (PH) has been obtained in the last 25 years based mostly in the information provided by several international registries.

However, some important issues should be taken to generalizing those results to a different population, such as regional and geographic differences, the exclusive participation of referral centers, the requirement for the inclusion of right heart catheterization, and the limitation to cases of PAH, mainly idiopathic.

The Argentinean Federation of Cardiology provides the adequate support to developing a survey in an extensive territory. Based in all theses aspects, the present registry has been designed to trying to answer relevant questions related to PH in our country: epidemiology, clinical profile, diagnostic and management strategies, referral pattern, treatment and prognosis.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension - Pulmonary hypertension - Registry

Correspondencia: Dr. Eduardo R. Perna
Bolívar 1334. CP: 3400. Corrientes. República Argentina.
E-mail: pernaucic@hotmail.com

Recibido: 12/07/2010
Aceptado: 30/08/2010

Resumo

Projeto do registro HINPULSAR (HipertensiÓN PULmonar y aSociaciones en la ARGentina) Hipertensão pulmonar e associaes na Argentina

A hipertensão arterial pulmonar (HAP)   uma doença de baixa prevalência, mas com um prognóstico pobre. Nos últimos 25 anos, tem havido um avanço importante na compreensão da hipertensão pulmonar (HP), que pode ser atribuído em grande parte   aquisio de informaes através de diferentes registros internacionais.

Algumas consideraes importantes que devem ser tidos em conta para a generalizao destes resultados para outras populaes incluem as diferenças regionais e geográficas, a participao exclusiva de centros de referência, a exigência para a inclusão de um cateterismo cardíaco direito e limitada aos pacientes com HAP predominantemente idiopática.

A Federao Argentina de Cardiologia proporciona o quadro adequado para o desenvolvimento de uma pesquisa destinada a abranger um vasto território. Baseado em todas as teses aspectos, o registro atual foi concebido para tentar responder a questões relevantes relacionadas com a HP em nosso país: epidemiologia, quadro clínico, diagnóstico e estratégias de gestão, o padrão de derivao, modalidades de tratamento e prognóstico.

Palavras chave: Hipertensão arterial pulmonar - Hipertensão pulmonar - Registro

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad con una prevalencia baja, estimada en 15 casos por mill n de habitantes y una incidencia de 2,4 casos por mill n por año, pero con un pronóstico grave^{1,2}. En los últimos 25 años, ha habido un avance importante en el conocimiento de la hipertensión pulmonar (HP) lo cual puede ser atribuido en gran parte a la adquisición de información relacionada a su epidemiología y curso clínico a través de diferentes registros internacionales²⁻⁵. En la década del 80, el registro del Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre de los EEUU reportó una supervivencia desde el diagnóstico a 1 y 3 años de 68% y 48%, respectivamente; sentando las bases de la historia natural de esta patología previo a la disponibilidad de un tratamiento espec fico³. En el registro francés, la supervivencia anual fue del 88%². El registro escocés publicado posteriormente, hall  una prevalencia e incidencia de hipertensión pulmonar de 52 y 7,2 por mill n de habitantes/año, respectivamente, teniendo en cuenta que fueron incluidos no sólo pacientes con HP idiopática, sino también con cardiopatía cong nitas⁴. En la actualidad, se considera internacionalmente que los resultados de estos dos últimos estudios representan, respectivamente, los límites inferior y superior en cuanto a la prevalencia e incidencia de la HAP.

Es importante considerar en el análisis epidemiológico, así como en el espectro clínico, la influencia que pueden tener las diferencias regionales y geogr ficas⁶⁻⁸. Por ejemplo la elevada prevalencia de hipertensión pulmonar asociada a esquistosomiasis en Brasil, el impacto de la altitud en México y el efecto del aceite de canola en España. Estas condiciones pueden modificar el espectro etiológico y por ende la historia natural y tratamiento en comparación con los hallazgos en diferentes series⁹.

En América Latina se hallan registros individuales de

México, Brasil y Chile⁶ y se encuentra en diseño uno latinoamericano (Diez M, comunicación personal, ALAT: Asociación Latinoamericana de Tórax). En Argentina los datos son escasos y provenientes de series derivadas de un solo centro. De acuerdo a cifras internacionales, debería haber 600-2000 pacientes con HAP, con 90-300 casos nuevos por a o⁹. A partir de información proveniente de fuentes oficiales nacionales, se reportó que durante el año 2008 egresaron de centros hospitalarios 160 pacientes con el diagnóstico de HAP idiopática. De esta población, 43% tenía menos de 30 años y casi el 40% se concentró en la provincia de Buenos Aires. En los años 2005-2006 se registraron 115 fallecimientos con HAP idiopática como causa básica de muerte, más del 50% ocurrió en mayores de 50 años y 62,6% se registró en las provincias de Buenos Aires, Santa Fe y Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Esta figura excede lo esperado según la distribución poblacional y probablemente refleja la influencia de centros especializados en estas regiones⁹.

La mayoría de los registros requirieron para la inclusión una cateterización cardíaca derecha y estuvo limitada a pacientes pertenecientes al grupo 1, HAP y predominantemente idiopáticos. Sin embargo, está claramente establecido que la disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo así como la enfermedad pulmonar son las causas más frecuentes de hipertensión pulmonar (Grupos 2 y 3) y éstas han sido excluidas rutinariamente^{1,10-13}. Además la participación de centros de alta complejidad en la mayoría de la encuestas limitan el conocimiento de la epidemiología, excluyendo poblaciones con restricciones en el acceso a los mismos.

La Federación Argentina de Cardiología, a través de sus sociedades y delegaciones federadas brinda el marco adecuado para el desarrollo de una encuesta dirigida a cubrir un amplio territorio, lo cual permitiría conocer la realidad de la hipertensión pulmonar en todo el país. El Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmo-

nar actuará como centro coordinador de esta estructura, para facilitar el alcance a todos los médicos interesados en esta patología.

Material y método

Objetivos del registro

1. Evaluar las características demográficas y clínicas de la población de pacientes con HP.
2. Caracterizar los grupos específicos según la clasificación de Dana Point (Tabla 1).
3. Conocer datos relevantes relacionados a la evaluación y manejo de pacientes.
4. Facilitar el intercambio de información entre especialistas.
5. Construir una fuente de datos que permita conocer la situación de la enfermedad en nuestro país.
6. Caracterizar pautas de tratamiento empleadas en nuestro medio.
7. Proveer las bases para un registro prospectivo que permita conocer la evolución y el pronóstico de esta enfermedad.
8. Comparar las estrategias diagnósticas y terapéuticas antes y después de la implementación del registro.

Diseño

Registro observacional, multicéntrico, de pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar en dos etapas:

- 1- *Retrospectiva*, donde se incluirán casos con HP diagnosticada previamente, independiente del tiempo de evolución desde su identificación, que hayan sido evaluados al menos una vez en el período comprendido entre enero y junio de 2010.
- 2- *Prospectiva*, donde se incluirán sujetos a quienes se realizó el diagnóstico de HP en el período comprendido entre junio 2010 y junio de 2011.

Se definirán como casos prevalentes aquellos con diagnóstico realizado antes de su inclusión en el registro. Los casos incidentes serán aquellos con un diagnóstico establecido por primera vez al momento de la inclusión.

Se establecerán dos formas de recolectar los datos, un formulario en papel y una base de datos. Ambos estarán disponibles para cada investigador y serán requeridos trimestralmente. De esta forma se facilitará la actualización permanente de acuerdo a la evolución del paciente.

Criterios de ingreso y exclusión

Se ingresarán pacientes con edad igual o mayor de 1 año. Para facilitar el reclutamiento en centros de mediana y baja complejidad, el criterio de ingreso requiere el diagnóstico clínico y alguno de los siguientes: presión sistólica pulmonar (PSP) estimada por eco Doppler cardíaco ≥ 40 mm Hg o presión media de arteria pulmonar en reposo (PMAP) ≥ 25 mm Hg determinada por cateterismo derecho.

No serán ingresados al registro sujetos con los siguientes cuadros agudos, ocurridos en los 30 días previos (excepto que el diagnóstico de hipertensión pulmonar haya sido establecido previamente): tromboembolismo pulmonar agudo, infarto agudo de miocardio, insuficiencia respiratoria aguda e insuficiencia cardíaca descompensada.

Variables a analizar

Se evaluarán antecedentes y variables demográficas como historia familiar, factores de riesgo, cardiopatía previa y enfermedades asociadas. Se analizará la historia específica de hipertensión pulmonar, síntomas, clase funcional al momento de la consulta inicial y actual, fecha de diagnóstico e internaciones previas.

Se consignará la evaluación realizada, incluyendo clínica, electrocardiograma, ecocardiograma, caminata de 6 minutos, hemodinamia, laboratorio, tomografía, centellografía, resonancia magnética, angiogramografía computada, y otros estudios.

Con respecto al tratamiento se registrará el manejo general así como el uso de drogas específicas.

En el seguimiento se determinarán las hospitalizaciones de cualquier causa, excluyendo aquella realizada para estudio de la enfermedad, hospitalización por insuficiencia cardíaca (definida por la presencia de signos y síntomas de sobrecarga hidrosalina que requiere el tratamiento endovenoso con diuréticos, vasodilatadores y/o inotrópicos), y muerte de todas las causas.

Períodos de estudio y seguimiento

El período de inclusión del estudio retrospectivo es entre enero y junio de 2010. Entre junio de 2010 y junio de 2011 se llevará a cabo el registro prospectivo. El seguimiento se hará hasta junio de 2012.

Análisis estadístico

Las variables categóricas serán expresadas como porcentajes y comparadas con el *test* del Chi cuadrado de Pearson. Las variables continuas serán presentadas como media y desvío estándar y se compararán con el *test* de Student y U de Mann-Whitney. Se evaluarán en un análisis univariado y multivariado los factores relacionados con la mortalidad e internaciones a través del análisis proporcional de Cox. Se construirán las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, con comparación de variables por medio del análisis de rangos logarítmicos. Serán consideradas estadísticamente significativas diferencias en el valor de $P < 0,05$. Todos los análisis estadísticos serán realizados con el programa SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Discusión

Este registro constituye el primer esfuerzo en la Argentina de profundizar el conocimiento de la epidemiología de la

Tabla 1. Clasificación de hipertensión pulmonar (Dana Point 2008). Adaptado de Simonneau G y col. 2009¹⁴

1. Hipertensión arterial pulmonar
 - 1.1. HAP idiopática
 - 1.2. HAP hereditaria: historia familiar o HAP con mutación
 - 1.2.1. Mutación de BMPR 2
 - 1.2.2. Mutación de ALK 1 o endoglin (HHT)
 - 1.2.3. Indefinida
 - 1.3. HAP asociada con drogas y toxinas
 - 1.4. HAP asociada
 - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita
 - 1.4.5. Esquistosomiasis
 - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
 - 1.5. HP persistente del recién nacido
 - 1.6. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar

2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda
 - 2.1. Disfunción sistólica
 - 2.2. Disfunción diastólica
 - 2.3. Enfermedad valvular

3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
 - 3.3. Otras enfermedades pulmonares
 - 3.4. Desórdenes respiratorios del sueño
 - 3.5. Hipoventilación alveolar
 - 3.6. Exposición crónica a elevada altitud
 - 3.7. Anormalidades del desarrollo

4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica pulmonar crónica
 - 4.1. Proximal
 - 4.2. Distal
 - 4.3. Embolismo pulmonar no trombótico

5. Hipertensión pulmonar con mecanismos no claros o multifactorial
 - 5.1. Desórdenes hemolíticos: enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía.
 - 5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis: limfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis.
 - 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedad por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, enfermedades tiroideas.
 - 5.4. Otras: obstrucción tumoral, fibrosis mediastínica, fallo renal crónico en diálisis

HAP: hipertensión arterial pulmonar. BMPR 2: receptor de la proteína morfogenética ósea tipo 2. ALK 1: quinasa tipo 1 similar al receptor de la activina. HHT: telangiectasia hemorrágica hereditaria. VIH: virus de inmunodeficiencia humana. HP: hipertensión pulmonar.

HP en todo el país, incluyendo centros de complejidad variada, desde ciudades del interior a instituciones de referencia, especializadas en su manejo. Este aspecto contrasta con la mayoría de los registros disponibles (Tabla 2), en los que la información proviene en general de centros de derivación, lo que puede provocar un subregistro de pacientes portadores de HP que no pueden acceder a este nivel de atención.

Para poder facilitar la detección de estos casos, fue necesario simplificar el criterio de inclusión, permitiendo que la identificación de una PSP elevada en el ecocardiograma Doppler sea suficiente para su reclutamiento. Si bien es reconocido el rol fundamental de la ecocardiografía en sus diferentes modalidades para el reconocimiento inicial, evaluación diagnóstica y pronóstico en la HP, está claramente establecido que el diagnóstico final se debe basar en el cateterismo derecho^{1,19-22}. Sin embargo,

existen algunas limitaciones en la generalización de este principio en nuestro país, tales como la dificultad en su realización, así como la falta de convicción del médico acerca del valor de esta estrategia. En contraste, el acceso a la ecocardiografía está ampliamente disponible, es de fácil obtención, bajo costo y constituye una herramienta de alta confiabilidad para los médicos, especialmente cardiólogos. Algunos registros han reportado su uso como instrumento adicional, pero teniendo en consideración que existen ciertas limitaciones en la correlación con las presiones en el cateterismo, en particular en casos leves a moderados.

Otra característica distintiva de esta encuesta es el hecho de incluir pacientes con HP pertenecientes a todos los grupos de Dana Point. El fundamento sobre el que se basa esta decisión es la prevalencia de diferentes causas asociadas a la HP, particularmente la insuficiencia car-

Tabla 2. Registros disponibles de hipertensión pulmonar

Identificación, centros, país	Fecha de realización	Pacientes	Criterios de inclusión	Hemodinamia	Criterios de exclusión
NHLBI Registry ³ , 32 centros, EEUU	1/julio/81 -31/diciembre/85	187	> 1 año, HAP idiopática	PMAP > 25 mm Hg en reposo o > 30 mm Hg con ejercicio	Aquellos que no cumplen criterios de inclusión
National French Registry ² , 17 centros, Francia	Octubre/02 -Octubre/03	674	≥ 18 años, HAP idiopática con diagnóstico previo o reciente	PMAP > 25 mm Hg en reposos y PCP < 15 mm Hg	Anormalidades severas de la función pulmonar
Swiss Registry ⁵ , 4 centros, Suiza	Casos identificados antes de 1999	106	Retrospectivo, HP sin causa identificable	PMAP > 25 mm Hg en reposo	Causas secundarias de HP
SNAP Registry ¹⁵ , 12 centros, EEUU	01/Septiembre/96 -31/Diciembre/97	579	Diagnóstico confirmado por CatD de HAP	PMAP >25 mm Hg o PSAP >40 mm por ECO o CatD	Cardiopatía del VI o valvular
SOPHIA Registry ¹⁶ , 13 centros, EEUU	Enero/ 98 - Junio/01	1335	≥18 años, con HAP nueva, confirmada por CatD	No detallado	Cardiopatía del VI o PCP >15 mm Hg
Chinese Registry ¹⁷ , 2 centros, China	1999 - 2004	72	HAP idiopática o familiar	PMAP > 25 mm Hg o PSVD por ECO > 40 mm Hg	No detallado
REVEAL ^{8,18} 54 centros, EEUU	1/Marzo/06 -30/Septiembre/07	2716	≥ 1 año, diagnóstico previo o actual de HAP idiopática	CatD con PMAP > 25 mm Hg en reposos, o > 30 con ejercicio, y PCP ≤ 18 mm Hg, y RVP ≥ 240 dinas	Aquellos que no cumplen criterios de inclusión

HP: hipertensión pulmonar. HAP: hipertensión arterial pulmonar. PMAP: presión media de arteria pulmonar. PCP: presión capilar pulmonar. EEUU: Estados Unidos de América. ECO: ecocardiograma. CatD: cateterismo derecho. VI: ventrículo izquierdo. PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar. PSVD: presión sistólica de ventrículo derecho. RVP: resistencia vascular pulmonar.

díaca por compromiso del ventrículo izquierdo, además de las implicaciones de la participación en este registro de cardiólogos. Se estima que la prevalencia de HP en un laboratorio de ecocardiografía (definida como una presión sistólica pulmonar > 40 mm Hg) fue 10,5% entre 4579 individuos. Entre los 483 casos con HP, el 78,7% tenía compromiso del ventrículo izquierdo (Grupo 2), el 9,7% tuvo enfermedad pulmonar (Grupo 3), el 4,2% HAP (Grupo 1), el 0,6% enfermedad tromboembólica crónica (Grupo 4) y en el 6,8% no se identificó la causa²³. Se estima que la HP puede estar presente hasta en 60, 70 y 65% de sujetos con disfunción sistólica, diastólica y enfermedad valvular, respectivamente^{1,11,24}. Su exclusión en los registros previos limita el conocimiento comparativo con otras formas de HP, y por lo tanto se reduce su aplicación a un factor pronóstico en la insuficiencia cardíaca.

Perspectiva

El presente registro permitirá conocer desde un punto de vista epidemiológico, el perfil clínico de la HP en una amplia zona de cobertura. Además facilitará el reconocimiento de las estrategias empleadas en centros de diferente complejidad, por especialistas variados, investigar el patrón de derivación, y conocer las modalidades de tratamiento.

En adición, el período de seguimiento posterior ayudará a determinar el pronóstico real en nuestra población, permitiendo evaluar además la validez de las herramientas pronósticas derivadas de otras cohortes.

Finalmente, la mayor utilidad hacia futuro sea la posibilidad de diagnosticar nuestra realidad en esta patología, para planear estrategias que permitan optimizar el manejo de estos pacientes.

Organización del Registro HINPULSAR

Directores: Perna ER; Diez F; Perrone SV.

Coordinadores: Coronel ML; Echazarreta D.

Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar de la

Federación Argentina de Cardiología: Lobo Márquez LL; Colque R; Címbaro Canella JP; Poy CA, Bargazzi G; Botta C; Alvarenga P; Alvarez S; Alvarez JL; Corzo O; Fernández SG; Menendez JR; Bellido S; Alvarez MJ; Pereyra Sueldo CA, de la Serna F.

Investigadores (al 01/08/2010): Lema L; Cursack G; García Brasca D; Coria PA; Nasca P; Pozzer P; Guerrero A; Tejedo D; Bono J; Macín SM; Sarjanovich R; Einer Allende G; Spanevello V; Alvarez M; Pereyra Zini G; Romano A; Ruffino G; Caram R.

Contactos

Dra. María Lorena Coronel:

marialorecoronel@yahoo.com.ar

Dr. Diego Echazarreta: dechaza@uolsinectis.com.ar

Dr. Fabian Diez: fabiandiez@ciudad.com.ar

Referencias bibliográficas

- Galie N, Hooper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; Access online.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-1030.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-109.
- Tuellera C, Strickerb H, Soccalc P, Tammd M, Auberte JD, Maggiorinif M, et al., for the Swiss Society for Pulmonary Hypertension. Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry. *Swiss Med Wkly* 2008;138:379-384.
- Zagolin M, Wainstein E, Uriarte P, Parra C. Caracterización clínica, funcional y hemodinámica de la población con hipertensión pulmonar arterial evaluada en el Instituto Nacional del Tórax. *Rev Méd Chile* 2006;134:589-595.
- Escribano Subías P, Morales Marín P, Balóira Villar A, y col. REHAP: Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar. <https://www.rehap.org>
- McGoon MD, Krichman A, Farber HW, Barst RJ, Raskob GE, Liou TG, et al. Design of the REVEAL Registry for US patients with pulmonary hypertension. *Mayo Clin Proc* 2008;83:923-931.
- Melero MJ. Estado actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009;4(1):23-26.
- Hooper M, Barberá JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:85-96.
- Bonderman D, Martisching AM, Moertl D, Lang IM. Pulmonary hypertension in chronic heart failure. *Int J Clin Pract* 2009;63:4-10.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-1619.
- Bortman G. Presentación clínica y clasificación actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009;4(1):27-32.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.
- Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenhaim L. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. *Chest* 2000;117(3):870-874.
- Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J* 2006;152(3):521-526.
- Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;132(2):373-379.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. Insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164-172.
- Badesch DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA, Hooper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55-66.
- Barberá JA, Escribano P, Morales P, Gomez MA, Oribe M, Martínez A, y col. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:170-184.
- Barst RJ, Gibbs SR, Ghofrani HA, Hooper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ. Updated Evidence-Based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:78-84.
- McGoon MD, Kane GC. Pulmonary hypertension: Diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2009;84:191-207.
- Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;175:A713.
- Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-188.
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230-268.