



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Evaluación diagnóstica y pronóstica del paciente con hipertensión pulmonar

Francisco Javier Mazo Etxaniza^a y Luis Alberto Ruiz Iturriaga^{b,*}

^aServicio de Neumología, Hospital de Basurto, Bizkaia, España

^bServicio de Neumología, Hospital de Cruces, Bizkaia, España

RESUMEN

Palabras clave:

Hipertensión pulmonar
Algoritmo diagnóstico
Ecocardiografía
Cateterismo cardíaco derecho
Pronóstico

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno hemodinámico que se puede observar en el contexto de una serie de patologías de diferente índole. Se define por la presencia de un valor medio de presión en arteria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg. Desde un punto de vista clínico, se clasifica en 5 grupos; de ellos el grupo I o hipertensión arterial pulmonar, aunque infrecuente, merece especial consideración por las implicaciones terapéuticas específicas que conlleva. Sobre la base de una sospecha clínica y/o resultado de un ecocardiograma, el diagnóstico de esta entidad se basa en el seguimiento de un estricto protocolo que debe incluir la realización de un cateterismo cardíaco derecho. La HP es una enfermedad progresiva y grave cuyo pronóstico va a depender fundamentalmente del grado de afectación del ventrículo derecho. Una vez confirmado el diagnóstico, resulta indispensable evaluar la gravedad del cuadro para instaurar el tratamiento más acorde a la situación clínica del paciente. Para ello, utilizaremos diversos parámetros clínicos, biológicos, ecocardiográficos-hemodinámicos y relacionados con la capacidad de esfuerzo.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diagnostic and prognostic evaluation in patients with pulmonary hypertension

ABSTRACT

Keywords:

Pulmonary hypertension
Diagnostic algorithm
Echocardiography
Right-sided cardiac catheterization
Prognosis.

Pulmonary hypertension (PH) is a hemodynamic disorder that occurs in a series of distinct diseases and is defined by the presence of a mean pulmonary artery pressure of ≥ 25 mm Hg. Clinically, this disorder is classified in five groups. Of these, group I, or pulmonary arterial hypertension (PAH), although infrequent, deserves special attention due to the specific therapeutic implications involved. Based on clinical suspicion and/or the results of echocardiogram, the diagnosis of this entity is established by following a strict protocol that should include right-sided cardiac catheterization. PH is a severe, progressive disease whose prognosis mainly depends on the degree of right ventricular involvement. Once the diagnosis has been confirmed, severity must be evaluated to initiate the most appropriate treatment for the patient's status. To do this, several clinical, biological, and echocardiographic-hemodynamic parameters and indicators of exercise capacity can be used.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: LUISALBERTO.RUIZITURRIAGA@OSAKIDETZA.NET (L.A. Ruiz Iturriaga).

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es una condición hemodinámica, que se puede observar en el contexto de una gran variedad de patologías¹. Se define por la presencia de un valor medio de presión en arteria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg obtenida mediante un cateterismo derecho. Atendiendo a su etiología, la HP se clasifica en 5 grupos, cada uno de los cuales engloba a una serie de procesos que comparten tanto características fisiopatológicas como aproximaciones terapéuticas comunes² (tabla 1). Desde un punto de vista hemodinámico se divide en HP precapilar (grupos I, III, IV y V) y poscapilar (grupo II), con gradiente transpulmonar normal o elevado³ (tabla 2). En la definición actual no se considera el concepto de HP al esfuerzo debido a la falta de una estandarización tanto en la forma de medida, como en el rango de valores considerados como normales.

Grupo I o hipertensión arterial pulmonar (HAP): dentro de este grupo se incluyen tanto las formas idiopáticas (HAPI), como las hereditarias y las asociadas. Se ha creado un subgrupo I', en donde se encuadran a dos entidades muy poco frecuentes, la enfermedad pulmo-

Tabla 1
Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar²

1. Hipertensión arterial pulmonar
Hipertensión arterial pulmonar idiopática
Hereditaria
BMPR2
ALK1, endoglinina (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)
Desconocida
Inducida por fármacos y toxinas
Asociada con
Enfermedades del tejido conectivo
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Hipertensión portal
Enfermedades cardíacas congénitas
Schistosomiasis
Anemia crónica hemolítica
Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
1'. Enfermedad pulmonar venooclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
2. Hipertensión pulmonar debido a enfermedad del hemicorazón izquierdo
Disfunción sistólica
Disfunción diastólica
Enfermedad valvular
3. Hipertensión pulmonar debido a enfermedades del pulmón y/o hipoxia
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Enfermedad pulmonar intersticial
Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
Trastornos respiratorios del sueño
Trastornos de hipoventilación alveolar
Exposición crónica a altitudes elevadas
4. Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica
5. Hipertensión pulmonar con mecanismo multifactoriales no claros
Trastornos hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Lagerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
Trastornos metabólicos: enfermedades de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos del tiroides
Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis y fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis

Tabla 2
Clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar

Definición	Características	Grupo
Hipertensión pulmonar	PAPm ≥ 25 mmHg	Todos
Hipertensión pulmonar precapilar	PAPm ≥ 25 mmHg PCP ≤ 15 GC normal o disminuido	I, III, IV, V
Hipertensión pulmonar poscapilar	PAPm ≥ 25 mmHg PCP > 15 GC normal o disminuido Pasiva: GTP ≤ 12 Reactiva: GTP > 12	II

GC: gasto cardíaco; GTP: gradiente transpulmonar (PAPm-PCP); PAPm: presión media arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar.

nar venooclusiva (EPVO) y hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP), que comparten ciertas características de las del grupo I pero que se diferencian del resto por su afectación venosa y su especial mal pronóstico. La HAP en general y la HAPI en particular tienen una prevalencia de 15-26 y de 5,6-9 casos/millón de habitantes respectivamente, y una incidencia para la HAP de 2,4-7,6 casos/millón habitantes/año. Se trata, por tanto, de una enfermedad «rara», cuyo diagnóstico se basa en la exclusión de otras causas más frecuentes de HP⁴.

Grupo II, HP poscapilar o secundaria a enfermedades del lado izquierdo del corazón: constituye la causa más frecuente de HP. Se trata en general de cuadros no graves y reversibles con el tratamiento. Existe un subgrupo de pacientes que presentan una serie de alteraciones estructurales en la pared de las arterias que condicionan una elevación «desproporcionada» de las cifras de presión pulmonar y que hemodinámicamente cursa con un gradiente transpulmonar superior a 12 mmHg^{3,5}.

El siguiente grupo en frecuencia es la HP asociada a enfermedades pulmonares e hipoxemia (grupo III). Hasta el 50% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa y entre el 32-39%⁴ de los pacientes con una enfermedad intersticial tienen HP que suele ser en general leve o moderada. Recientemente se ha descrito que la coexistencia de enfisema y fibrosis se ha asociado a la presencia de HP hasta en un 50% de los casos⁶. Existe un subgrupo de pacientes con una mecánica respiratoria no muy alterada y que presentan una elevación «desproporcionada» en la presión pulmonar.

En conjunto, las causas cardíacas y/o pulmonares representan casi el 90% de los casos de HP. Parece lógico pensar que toda estrategia diagnóstica para la evaluación de los pacientes con sospecha de HP descarte inicialmente este tipo de patologías⁷.

Grupo IV, o hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC): aparece hasta en el 3,8% de pacientes que han sobrevivido a un embolismo pulmonar⁸. Es consecuencia de la presencia de trombos no resueltos y/o la existencia de un remodelado arterial secundario. En más del 40% de los casos no se recoge el antecedente de un embolismo pulmonar⁵.

Grupo V es un grupo heterogéneo de HP con una etiología poco clara o multifactorial⁴.

Estrategia diagnóstica

La estrategia diagnóstica (fig. 1) comienza con la sospecha clínica de la enfermedad, basada inicialmente en la presencia de una serie de signos y síntomas típicos pero no específicos de este cuadro. El síntoma más frecuente es la disnea, al principio de esfuerzo, que se puede acompañar de dolor torácico, síncope y/o síntomas de insuficiencia cardíaca derecha. La auscultación cardíaca muestra con frecuencia un aumento del segundo tono cardíaco, acompañado de un murmullo pansistólico indicativo de regurgitación tricuspídea. Además, deberemos de valorar la existencia de otros datos relacionados

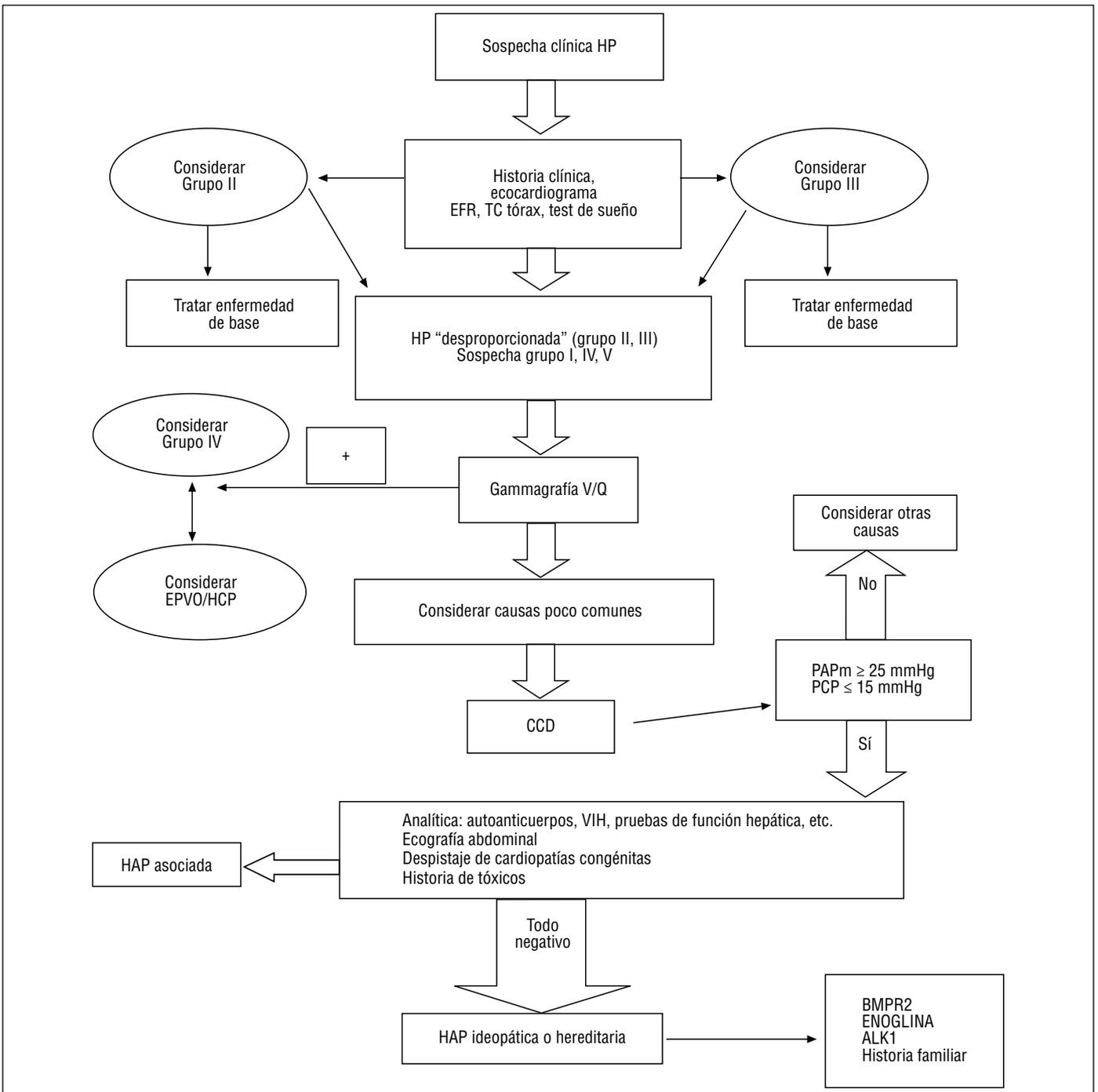


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar (modificado de Galiè³). CCD: cateterismo cardiaco derecho; ECG: electrocardiograma; EFR: exploración funcional respiratoria; EPVO: enfermedad venooclusiva; TC: Tomografía tórax multicorte; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomas capilares; Rx: radiografía de tórax.

con las posibles causas de HP, como son la presencia de fenómeno de Raynaud, estigmas de hepatopatía, etc.³.

La radiografía de tórax es anormal en el 90% de los casos de HAPI. Son datos sugestivos de HP la existencia de un aumento en el arco de la arteria pulmonar y de las ramas proximales acompañado de una rarefacción vascular periférica así como del aumento de la aurícula y/o del ventrículo derecho (VD) en casos avanzados. En el electrocardiograma típicamente se observan datos de crecimiento de cavidades derechas, aunque puede ser normal hasta en un 13% de los pacientes³. La sospecha de HP se confirma con el ecocardiograma, ya que permite estimar la presión sistólica pulmonar mediante la ecuación modificada de Bernouilli, siempre que haya una insuficiencia tricuspídea detectable y que no exista una obstrucción del tracto de salida del VD o estenosis de

la arteria pulmonar⁹. También va a permitir realizar una completa evaluación de las estructuras y función cardiacas, así como descartar la posibilidad de un cortocircuito o la presencia de una cardiopatía congénita. Todo el proceso diagnóstico posterior está dirigido a descartar las causas más habituales de HP; de ellas, las de origen cardiaco son, como hemos comentado, las más frecuentes. Parece claro que cuando un enfermo tiene una disfunción sistólica y/o valvular severa no hay muchas dudas. Por el contrario, es más difícil hacer una evaluación de la función diastólica, que es la causa más habitual de HP en estos pacientes. Su diagnóstico se basa en la presencia de una serie de factores clínico-epidemiológicos y hallazgos ecocardiográficos^{3,4} (tabla 4). Hay que valorar los flujos de entrada mitrales y la relación entre éstos, el Doppler tisular del anillo mitral (relación E/e'), el estudio con Doppler

Tabla 3

Criterios de sospecha de insuficiencia cardiaca diastólica

Situaciones predisponentes
Edad < 65 años
Hipertensión arterial
Obesidad
Síndrome metabólico
Cardiopatía isquémica
Diabetes mellitus
Fibrilación auricular
Ecocardiografía
Agrandamiento aurícula izquierda
Remodelado concéntrico
Hipertrofia ventricular izquierda
Indicadores de presiones de llenado elevadas en ventrículo izquierdo
Evaluación clínica
Respuesta sintomática a los diuréticos
Aumento exagerado de la presión arterial sistólica al esfuerzo
Hallazgos radiológicos compatibles con insuficiencia cardiaca

pulsado de las venas pulmonares, la pendiente M color del flujo a nivel de la válvula mitral o el tamaño de la aurícula izquierda¹⁰.

Las enfermedades pulmonares obstructivas y/o restrictivas constituyen la segunda causa más frecuente de HP. Hay que sospechar HP en aquellos enfermos que refieren un grado de disnea desproporcionada a su patología respiratoria⁵. Para su diagnóstico se debe de realizar una serie de pruebas de función respiratoria como la espirometría, la pletismografía con difusión de monóxido de carbono y una gasometría arterial. La tomografía computarizada (TC) de alta resolución resulta imprescindible para la correcta evaluación del parénquima pulmonar y permite descartar la existencia de una EPVO o HCP². En los pacientes con enfermedades del tejido conectivo resulta en ocasiones difícil de determinar si se trata de una HP perteneciente al grupo I (HAP asociada a conectivopatías), al grupo II (por afectación de las estructuras cardíacas) o al grupo III (por coexistencia de enfermedad intersticial). En estos casos, se ha sugerido el valor de la relación FVC/DLCO > 1,6-1,8 como un parámetro orientativo de una mayor afectación vascular (grupo I)¹¹. Por último, se aconseja en todos los pacientes descartar la presencia de un síndrome de apnea del sueño mediante la realización de un test de sueño³.

Una vez excluido el origen respiratorio y/o cardiaco o ante la existencia de una HP del grupo II o III desproporcionada a su patología de base, se debe descartar la existencia de una HPTC (grupo IV) mediante la realización de una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión. Un resultado normal o de baja probabilidad clínica excluye el diagnóstico de HPTC. En caso contrario, se recomienda la realización de una angio-TC multidetector de tórax que nos va a permitir realizar una reconstrucción multiplanar del árbol vascular pulmonar. La arteriografía pulmonar se reserva para la planificación quirúrgica⁵.

El diagnóstico de certeza de HP va a requerir de la realización de un cateterismo derecho. La seguridad de esta prueba en manos expertas es alta (mortalidad de 0,05%). No se recomienda su realización rutinaria en los pacientes con HP de los grupos II y III a no ser que el cuadro sea «desproporcionado». En el estudio hemodinámico se deben de determinar, entre otros, la presión pulmonar sistólica, diastólica y media, las resistencias vasculares pulmonares y el gasto cardíaco. La determinación de la presión de enclavamiento capilar (PCP) es fundamental a la hora de definir el cuadro como precapilar (HAP, en caso de que se hayan descartado los grupos III, IV y V) o poscapilar (grupo II). En ocasiones, es difícil realizar esta distinción al encontrar valores de PCP «falsamente» normales en pacientes con una alta sos-

Tabla 4

Parámetros sugerentes de mala evolución en pacientes con HP

Parámetros clínicos
Clase funcional III, IV
Presencia de síncope o datos de insuficiencia cardiaca
Parámetros ecocardiográficos
Derrame pericárdico
TAPSE < 1,8 cm
Índice de Tei > 0,83
Índice de excentricidad > 1,8
Área aurícula derecha > 19 cm ² /m
Área regurgitación tricuspídea > 5,5 cm ²
Parámetros relacionados con el ejercicio
Distancia recorrida en la prueba de 6 minutos marcha < 330 m
Consumo pico máximo de oxígeno < 10,4 ml/kg/min
Desaturación de oxígeno superior al 10%
Presión arterial sistólica < 120 mmHg al máximo esfuerzo
Parámetros analíticos
Aumento progresivo en los niveles de ácido úrico
Niveles de NT-proBNP > 1.800 pg/ml
Niveles de BNP > 150 pg/ml
Parámetros hemodinámicos
Presión en aurícula derecha > 12 mmHg
Saturación de oxígeno en arteria pulmonar < 63%
Índice cardíaco < 2 l/min/m ²

pecha de que pertenezca al grupo II (enfermos tratados con diuréticos). En estas situaciones la determinación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo o la administración de una sobrecarga de volumen durante el estudio hemodinámico permiten poner al descubierto un valor de PCP realmente elevado. La realización de un test agudo de vasodilatación nos permitirá identificar a un pequeño subgrupo de pacientes candidatos a recibir un tratamiento crónico con fármacos antagonistas del calcio³.

Confirmada la presencia de una HP precapilar, nos debemos plantear establecer el diagnóstico de HAP idiopática o asociada (grupo I). Para ello se realizarán una batería de pruebas que incluyen la determinación de autoanticuerpos, serología de virus de la inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis, pruebas de función hepática así como la realización de una ecografía de la porta para descartar la presencia de hipertensión portal entre otras. El diagnóstico de HAP hereditaria lo reservamos para aquellas formas idiopáticas en las que existe una historia familiar previa o bien se es portador de alguna de las diferentes mutaciones conocidas^{3,4}.

Valoración pronóstica en hipertensión pulmonar

Una vez establecido el diagnóstico de HP y antes de la elección de un tratamiento específico, es indispensable tratar de conocer tanto la gravedad como el pronóstico de la enfermedad. Sólo de esta forma seremos capaces de diseñar una estrategia terapéutica y de seguimiento destinada a tratar de mejorar tanto la supervivencia como la calidad de vida de nuestros pacientes.

La HP es una enfermedad progresiva que se origina a partir de una arteriopatía pulmonar, cuyo pronóstico va a depender fundamentalmente del grado de afectación funcional del VD y de la patología subyacente. Desde la publicación por D'Alonzo et al¹² de la primera ecuación pronóstica de supervivencia hasta ahora se han publicado varios trabajos que han incluido, en la mayor parte de los casos, sólo a pacientes diagnosticados de HAPI, existiendo pocos datos sobre el com-

portamiento de las diferentes variables pronósticas en pacientes con otras formas de HP. En un reciente metanálisis que ha incluido 54 publicaciones, Swiston et al¹³ identificaron 107 factores pronósticos en pacientes con HAPI, de los que sólo 10 estuvieron presentes en más de 3 publicaciones. Benza et al¹⁴, utilizando datos del Registro Americano de Hipertensión Arterial Pulmonar (REVEAL), han diseñado un nuevo modelo predictivo de supervivencia a 1 año basado en la identificación de 13 factores. De manera similar, Humbert et al¹⁵ han analizado a un subgrupo de pacientes incluidos en el Registro Nacional Francés identificando 3 variables pronósticas que se integran en una nueva ecuación pronóstica. Campo et al¹⁶, en una serie de pacientes con HAP asociada a esclerodermia sistémica, han descrito que aparte de otros factores hemodinámicos ya conocidos, la existencia de una disfunción renal triplica el riesgo de muerte en esta población.

En la tabla 4 se resumen los parámetros utilizados con más frecuencia en la evaluación de los pacientes con HP:

1. Parámetros demográficos, clínicos y clase funcional (CF). La edad superior a 60 años y el sexo masculino se han identificado como factores de mala evolución¹⁴. La presencia de signos de insuficiencia cardiaca, síncope o la aparición de arritmias auriculares son, entre otros, datos clínicos de disfunción avanzada del VD e indicativos de severidad y mal pronóstico.

La clasificación funcional de la Organización Mundial de la Salud constituye una herramienta pronóstica básica en la evaluación de estos pacientes. La supervivencia media de los pacientes no tratados en CF IV es de 6 meses, de 2,5 años en CF III y de 6 años para los que se encuentran en CF I y II¹².

2. Parámetros ecocardiográficos. Diversos estudios han analizado una serie de índices y parámetros ecocardiográficos. Entre todos ellos, la presencia de derrame pericárdico, el área de la aurícula derecha, el índice de excentricidad¹⁷, el desplazamiento en sístole del anillo tricuspídeo (TAPSE)¹⁸ o el índice de Tei¹⁹ se han identificado como marcadores de gravedad fiables y fácilmente reproducibles.

3. Parámetros hemodinámicos. Clásicamente, el índice cardiaco, la saturación de sangre venosa mixta en arteria pulmonar, el grado de resistencia vascular pulmonar y la presión en la aurícula derecha se han considerado como los marcadores pronósticos básicos¹² en la valoración de estos pacientes.

4. Capacidad de esfuerzo. La prueba de los 6 min marcha constituye una prueba para el manejo de estos pacientes. Se ha demostrado una mayor supervivencia en los pacientes que en esta prueba caminan más de 330 m²⁰. La presencia de una desaturación durante la prueba superior al 10% sobre la basal²¹ o de una respuesta hipotensora al máximo esfuerzo son indicativos de gravedad. Su utilidad es limitada entre los pacientes jóvenes que caminan más de 400 m, donde puede no reflejar perfectamente la situación del paciente. En este grupo de pacientes puede estar indicada la realización de una ergoespirometría. Se han establecido en los últimos años diversos índices pronósticos; de todos ellos el consumo pico de oxígeno en máximo esfuerzo es el más utilizado. Valores superiores a 15 ml/kg/min se han relacionado con una mayor supervivencia²².

5. Marcadores biológicos. El hallazgo de concentraciones crecientes de ácido úrico en la sangre se ha relacionado en algunos estudios con una menor capacidad aeróbica y una enfermedad más avanzada. Recientemente se está utilizando la determinación de propeptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) y BNP como marcadores de disfunción del VD. Ambos parámetros son sensibles a los tratamientos y su determinación periódica podría ser útil en la monitorización de la respuesta al tratamiento. Valores de NT-proBNP superiores a 1.400 pg/ml se asocian significativamente a una mayor mortalidad²³. El papel de marcadores de daño miocárdico como la troponina T e I está pendiente de establecer.

Una vez conocidos estos factores resulta interesante incorporarlos a un esquema de seguimiento de los pacientes. La Sociedad Europea

de Cardiología³ propone una estrategia basada en una evaluación clínica y de la CF acompañada de la determinación de BNP/NT-proBNP en cada visita de seguimiento. La realización de una prueba de 6 min marcha se aconseja de forma rutinaria cada 3-6 meses. La práctica de un ecocardiograma se recomienda a los 3 meses del inicio o modificación terapéutica, si bien en la práctica clínica habitual y según su disponibilidad es utilizada habitualmente en el seguimiento del paciente. En caso de empeoramiento clínico, se debe realizar una reevaluación global del paciente incluyendo en ocasiones la realización de un cateterismo cardiaco derecho.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Bibliografía

- Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a clarification is needed. *Eur Respir J*. 2010;36:986-90.
- Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick R, Delcroix M, Denton C, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:s43-54.
- Galiè N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J, Barberá JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:2493-37.
- Escribano P, Barberá JA, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la HP. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:583-96.
- Hoeper M, Barberá J, Channick R, Hassoun P, Lang I, Manes A, et al. Diagnosis and treatment of non arterial pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:s85-96.
- Cottin V, Nunes H, Brillet P, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26:586-93.
- Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension is an uncommon cause of pulmonary hypertension in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:A713.
- Pengo V, Lensing A, Prins M, Marchori A, Davidson B, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257-64.
- Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984;70:657-62.
- Nagueh SF, Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:107-33.
- Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr, et al. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1992;35:765-70.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115:343-9.
- Swiston JR, Johnson SR, Granton JT. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary hypertension: A systematic review of the literature. *Respir Med*. 2010;104:1588-607.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz R, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010;122:164-72.
- Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan D, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010;36:549-55.
- Campo A, Methai S, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:252-60.
- Raymond R, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1214-19.
- Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Hosten-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1034-41.
- Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9:838-47.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:487-92.
- Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillispie E, Rubenfire M, et al. Oxygen desaturation on the six minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2001;17:647-52.
- Wenser R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension. Importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002;106:319-24.
- Fijalkowska A, Kurzyńska M, Torbicki 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.