

DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y GENERALIDADES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

*José Javier Jareño Esteban, José Ignacio de Granda Orive,
José Francisco Villegas Fernández*

RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad grave, poco frecuente, de baja prevalencia e incidencia, según lo han confirmado los registros y estudios epidemiológicos realizados en diferentes países: EE.UU., Francia, Escocia (RU), China, etc. Desde su descripción por Dresdale en 1954, conocemos que es una enfermedad con cierta tendencia familiar y actualmente disponemos de información y de las bases genéticas de la enfermedad. La clínica es inespecífica y su diagnóstico se realiza mediante procedimientos hemodinámicos, encontrándose, en general, los pacientes en una fase avanzada de la enfermedad. La HAP predomina en mujeres y con base familiar, estando el 75% de los pacientes diagnosticados en clase funcional III-IV de la OMS. Los pacientes con HAP presentan un mal pronóstico a corto-medio plazo si no se realiza una intervención terapéutica. La HAP idiopática es la entidad más frecuente, seguidas de procesos asociados como la HAP de origen tromboembólico, asociadas a conectivopatías, hipertensión portal, HIV, tóxicos, etc. El reciente IV Simposio Internacional de HP de Dana-Point (California), febrero de 2008, ha establecido una nueva clasificación de la HAP, así como modificaciones en la estrategia del tratamiento, que recoge los avances terapéuticos en esta enfermedad, basado en niveles de evidencia científica.

INTRODUCCIÓN

La circulación pulmonar presenta unas características muy diferentes a la circulación

sistémica, siendo un sistema de baja resistencia y baja presión, con gran distensibilidad vascular y escaso control vasomotor. La resistencia vascular pulmonar están muy disminuidas y representan casi un sexto de la resistencia vascular sistémica, la presión arterial media pulmonar en un sujeto sano es de 13 mmHg, con intervalo entre 22/8 mmHg.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad infrecuente, progresiva, asociada a mal pronóstico y elevada mortalidad. La supervivencia media tras el diagnóstico en los pacientes no tratados se sitúa en una media de edad inferior a los tres años. La introducción de nuevos tratamientos antihipertensivos pulmonares desde la década de los años noventa, ha mejorado la supervivencia y la esperanza de vida en estos pacientes, pero su pronóstico a largo plazo conlleva una elevada mortalidad próxima al 30% a los tres años.

La aparición de HAP se asocia a un incremento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares (RVP), con elevación de la presión vascular en la circulación pulmonar y fallo del corazón derecho y muerte del paciente. La HAP se caracteriza por importantes cambios en la vascularización pulmonar que conducen a un remodelado progresivo de la pared de las arterias pulmonares de mediano y pequeño calibres, apreciándose: fibrosis concéntrica de la íntima, hipertrofia de la capa media, engrosamiento de la adventicia, incremento de la muscularización arteriolar y desarrollo de fenómenos trombóticos locales, con degeneración fibrinoide y reducción del lecho vascular pulmonar^(1,2).

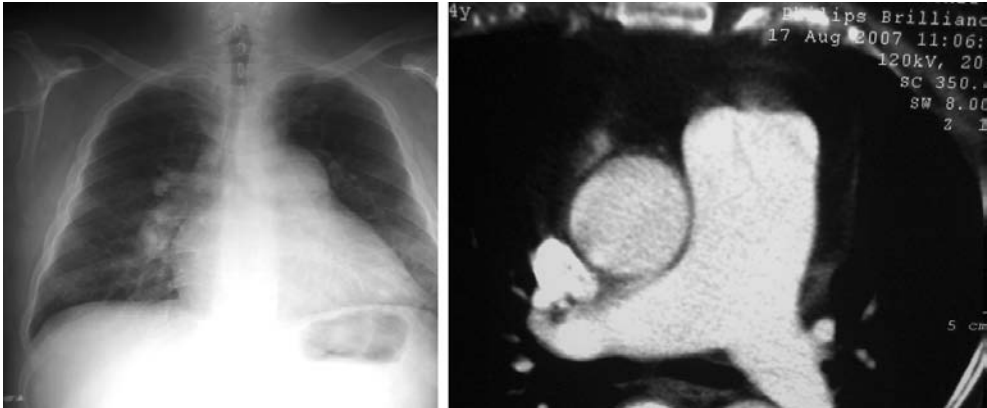


FIGURA 1. Rx y TC de tórax con presencia de hipertensión arterial pulmonar. Se aprecia el incremento de tamaño y dilatación de las arterias pulmonares.

DEFINICIÓN

La HAP en el individuo adulto y en situación de reposo se define como una elevación de la presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor de 25 mmHg, siendo la presión 1.1 Hpt precapilar pulmonar normal (PCP < 15 mmHg). Durante el ejercicio, la PAPm se incrementa levemente, pero habitualmente no supera los 30 mmHg⁽¹⁾.

La HAP es una enfermedad infrecuente, progresiva, asociada a mal pronóstico y elevada mortalidad. La supervivencia media tras el diagnóstico en los pacientes no tratados se sitúa en una media de edad inferior a los tres años. La introducción de nuevos tratamientos antihipertensivos pulmonares desde la década de los años noventa, ha mejorado la supervivencia y la esperanza de vida en estos pacientes, pero su pronóstico a largo plazo conlleva una elevada mortalidad próxima al 30% a los tres años (Fig. 1).

CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Existen muchas clasificaciones de la HP que han ido apareciendo a lo largo del tiempo y que han surgido con los avances y progresos científicos de esta enfermedad⁽²⁾.

Clasificación anatómica de hipertensión pulmonar

Esta clasificación está basada en criterios de localización anatómica del lecho vascular

afectado por la HP. Se establecen tres categorías:

- **HP precapilar-capilar.** Relacionada con alteraciones del lecho arterial y capilares pulmonares.
- **HP postcapilar.** Relacionadas con cardiopatías del corazón izquierdo y/o enfermedad venooclusiva
- **HP con vasoconstricción pulmonar sin lesión anatómica.** Por ej., HP por altitud y secundaria a alteraciones de la V/Q.

Clasificación fisiopatológica de la hipertensión pulmonar

La primera clasificación fisiopatológica de la HP fue realizada por Wood⁽⁴⁾ y publicada en 1968. Es una clasificación universalmente aceptada, sencilla, memorizable y fácilmente aplicable a la práctica clínica. Es una clasificación basada en criterios fisiopatológicos de incremento de la presión pulmonar. Establece seis categorías o grupos, que brevemente comentaremos:

- **HP pasiva.** Está producida por una elevación secundaria de la presión vascular en el territorio venoso pulmonar. Se incluyen en este grupo las entidades asociadas con enfermedades cardiacas del lado izquierdo por elevación de la presión media de la aurícula izquierda.
- **HP hipercinética.** En este grupo se incluyen las entidades asociadas con elevación

de la presión pulmonar por aumento del flujo pulmonar, como los cortocircuitos sistémico-pulmonares.

- **HP obstructiva-obliterativa.** Existe en estos casos una obstrucción del lecho vascular y reducción efectiva de la luz. Son ejemplos de este grupo la HP tromboembólica.
- **HP vasoconstrictiva.** El mecanismo fundamental es la vasoconstricción vascular reversible, demostrada mediante estudio hemodinámico y test de vasodilatador. Ejemplos de este grupo son la HP asociada a la altitud y secundaria a trastornos de ventilación-perfusión.
- **HP reactiva.** Producida en situaciones en que la resistencia vascular pulmonar se eleva de forma fija y constante, observándose en situaciones de HP pasiva, hipercinética o vasoconstrictiva.
- **HP primaria o idiopática.** Situaciones de HP sin identificar la causa o tras la exclusión de otras entidades responsables. Con posterioridad a esta clasificación, algunos autores han introducido otra entidad conocida como –HP poligénica– que englobaría las entidades en las cuales hay varios mecanismos fisiopatológicos implicados⁽⁵⁾.

Clasificación diagnóstica de la hipertensión pulmonar

Desde una visión diagnóstica y a lo largo de los últimos cuarenta años se han realizado varias clasificaciones de la HP, que responde a la necesidad de incorporar a la misma, los avances científicos que se han ido produciendo en los últimos años. Como resumen de esta evolución, seguidamente comentaremos las diferentes clasificaciones y los cambios experimentados en las mismas.

Clasificación de la OMS (Ginebra-Suiza)

La primera clasificación de la HP fue publicada por la OMS en 1973. En la década de los sesenta y a raíz de la epidemia de casos con HAP que aconteció en Europa y Norteamérica por la administración del anorexígeno-aminorex, cre-

ció el interés por el estudio de la HP, realizándose el primer consenso auspiciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra (Suiza), estableciéndose las bases de una nueva clasificación. Las principales conclusiones obtenidas del consenso OMS estuvieron relacionadas con la necesidad de establecer una clasificación clínica nueva, diferenciada de la clasificación histológica.

Respecto a esta última, se consensuó establecer tres patrones histopatológicos: la arteriopatía plexogénica, la tromboembólica y la venooclusiva. Finalmente se decidió fomentar y crear registros internacionales para el estudio de la HP, dada la baja prevalencia e incidencia de esta enfermedad, así surgió el Registro Nacional Americano de HAP idiopática, que caracterizaría a esta enfermedad (Fig. 2).

Clasificación de HP de Evian (Francia)

De características muy similares a lo que aconteció con la primera reunión de HAP, se describió en los países occidentales un aumento de la incidencia de HAP relacionada con la ingesta de anorexígenos (fenfluramina y dexfenfluramina). Asimismo, es de destacar la epidemia de HAP que se relacionó en nuestro país con la ingesta del aceite de colza desnaturalizado (síndrome tóxico)(1981)^(6,7). Todo ello motivó la celebración de una nueva reunión internacional de HP, coordinada por el Dr Rich y patrocinada por la OMS, cuyo lugar de reunión fue Evian (Francia) en 1998.

El documento de consenso en HP elaborado en la II Conferencia Internacional de HAP, supuso un punto de inflexión en la clasificación y manejo de la de la HP. Se estableció por el grupo de expertos una nueva clasificación que comprende los aspectos anatomopatológicos, diagnósticos y funcionales, de la HP. Se establecieron cinco grandes grupos para la clasificación de la HP: 1. HP primaria; 2. HP venosa pulmonar; 3. HP asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia; 4. HP debida a tromboembolismo crónico y/o enfermedades embólicas; 5. HP debido a enfermedades que afectan a la vasculatura pulmonar⁽⁸⁾.

TABLA 1. **Clasificación de la HP (Venecia-2003)****1. Hipertensión arterial pulmonar**

- Idiopática
- Familiar
- Asociada a ETC, CC, HPT portal, fármacos, toxinas, etc.
- HAP con alteración significativa venosa y/capilar
- HAP persistente del recién nacido

2. Hipertensión pulmonar con enfermedad del corazón izquierdo

- Enfermedad cardíaca de la aurícula o ventrículo izquierdo
- Enfermedad valvular (mitral y aórtica)

3. Enfermedad pulmonar asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia

- EPOC
- Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)
- Trastornos respiratorios durante el sueño: SAHS, hipoventilación alveolar, exposición a elevadas alturas
- Anomalías del desarrollo

4. HP asociada a enfermedad trombótica y/o embólica

- Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
- Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales
- Embolismo pulmonar asociado (tumor, parásitos, material extraño)

5. Miscelánea

- Sarcoidosis, Histiocitosis X, linfangioleiomiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatías, tumores, mediastinitis fibrosante, etc.)

Abreviaturas: ETC: enfermedad del tejido conectivo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; RN: recién nacido; CC: cardiopatía congénita.

Clasificación de HAP de Venecia 2003 (Italia)

En 2003 tuvo lugar la penúltima y III Conferencia de HP en Venecia 2003. Era necesaria una nueva reunión de expertos que recogiera los avances científicos que se habían producido en los últimos años (genéticos, diagnósticos, terapéuticos, etc.).

La primera modificación consistió en recoger los avances y descubrimientos en la genética, con el descubrimiento en las mutaciones del gen que codifica el receptor tipo II de la proteína morfogenética ósea (BMP2), que

ocurre hasta en el 50% de los HP familiares y en el 20% de las HP esporádicas^(9,10). Sin embargo, los expertos también quisieron que no se podía establecer una clasificación por el momento en base a las determinaciones genéticas.

Se produjo el abandono del término HP primaria acuñado 50 años antes por Dresdale, por el término idiopática, englobando en esta entidad y grupo los casos de HP sin una causa etiológica conocida.

También se produjeron cambios en el agrupamiento de entidades como la enfermedad

venooclusiva pulmonar y de la hemangiomasitosis capilar pulmonar, al conocerse avances científicos que las relacionan en la etiopatogenia e histopatología.

El grupo de cardiopatías congénitas asociadas a *shunt* sistémico-pulmonar sufrió modificaciones, que permitiesen una mejor identificación de los grupos de máximo riesgo de desarrollo de HP y que, a su vez, permitiera establecer un pronóstico y una terapéutica adecuada⁽¹¹⁾.

Clasificación de HP en Dana-Point 2008 CA (EE.UU.)

Finalmente y como todos conocemos, en febrero de 2008 se celebró la IV Conferencia Internacional de HP en Dana-Point (California) (EE.UU)⁽¹²⁾ (Tabla II).

En la misma se han introducido algunos cambios que es necesario comentar.

El **Grupo I** se caracteriza por presentar cinco grandes divisiones: idiopática; hereditaria y ésta, a su vez, subdividida según la base genética (BMPR2, ALK-1, desconocida); asociada a fármacos y tóxicos; asociada a entidades con (conectivopatías, VIH, hipertensión portal, cortocircuito *shunt* sistémico pulmonar, esquistosomiasis, anemia hemolítica crónica); e HP del recién nacido.

Se establece un subgrupo especial de HP por enfermedad venooclusiva y/o hemangiomasitosis capilar.

El **Grupo II**, HP pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda se ha realizado un subdivisión en tres entidades: disfunción sistólica, disfunción diastólica y enfermedad valvular. Esto es fruto del incremento de la frecuencia de observación en clínica de disfunción diastólica observada predominantemente en pacientes de tercera edad y con riesgo cardiovascular (HTA, diabetes mellitus, etc.)⁽¹³⁾.

El **Grupo IV**, encuadrado en la HP de origen tromboembólico crónico, se modifica sin referirse a la localización de la lesión pulmonar: proximal, distal, mixta, etc.

El **Grupo V**, HP de mecanismo incierto o multifactorial, engloba a un conjunto mucho

más amplio de procesos y entidades, difíciles de encuadrar en otros grupos y se incrementa respecto a la clasificación de HPT en Venecia.

Epidemiología

En este apartado vamos hacer referencia a los principales estudios epidemiológicos actualmente publicados en HP.

Registro NIH (EE.UU.)

La historia natural de la HAP idiopática (HAPI) es bien conocida, desde la realización por el Instituto Nacional de la Salud de los EE.UU. entre 1981-1987 del Registro Nacional de pacientes con HAP primaria (NIH). El estudio realizado entre 32 centros reclutó a 187 pacientes, con una media de edad de 36 años, a los que se realizó un seguimiento de cinco años. Un 6,4% de los pacientes presentaban HAP familiar, siendo la relación mujer/varón de 1,7:1, esta relación aumentaba hasta alcanzar 4:1 entre la población de raza negra. La mayor prevalencia parecía ocurrir en la 3ª y 4ª décadas de la vida, aunque un (9%) de los casos se presentan en edades más avanzadas. La media de la supervivencia de los pacientes incluidos fue de 2,8 años: (1º año: 68%; 2º año: 48%; 3º año: 34%). Desde la publicación de estos resultados conocemos cómo la HAPI es un enfermedad infrecuente, con una incidencia de 1-2 casos millón de habitantes, de mal pronóstico, asociada a una baja supervivencia sin tratamiento, establecida en 2,8 años. Posteriormente otros registros realizados han refrendado la validez de estos resultados^(9,10,14) (Fig. 2).

Registro de HAP en Francia

El registro de HAP realizado en Francia constituye actualmente para los investigadores y científicos la referencia epidemiológica en HAP. Se realizó, de forma prospectiva y multicéntrica, en 17 hospitales universitarios de Francia, con unidad de HAP y durante los años 2002 y 2003. Se incluyeron 674 pacientes, con una edad media de 50 ±15 años, rango (18-

TABLA 2. IV. Clasificación Internacional de Hipertensión Pulmonar (HP)

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

- Idiopática
- Hereditaria: BMPR2
 ALK-1
 Desconocida
- Inducida por fármacos o tóxicos
- Asociada:
 - Enfermedades del tejido conectivo (ETC)
 - Infección por VIH
 - Hipertensión portal
 - Cortocircuito (*shunt*) sistémico-pulmonar
 - Esquistosomiasis
 - Anemia hemolítica crónica
 - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar

2. Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda

- Disfunción sistólica
- Disfunción diastólica
- Enfermedad valvular

3. Hipertensión asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Neumopatías intersticiales
- Otras neumopatías
- Trastornos respiratorios durante el sueño
- Exposición crónica a grandes alturas
- Anomalías del desarrollo

4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

5. Hipertensión pulmonar de mecanismo incierto o multifactorial

- Trastornos hematológicos (trastornos mieloproliferativos, esplenectomía)
- Trastornos sistémicos (vasculitis, sarcoidosis, histiocitosis pulmonar-enfermedad de Langerhans, linfangioleiomatosis, neurofibromatosis)
- Trastornos metabólicos (enfermedad por almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, enfermedades tiroideas)
- Cardiopatías congénitas (distintas de cortocircuito sistémico-pulmonar)
- Otras entidades (obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica/diálisis, otras)

Dana Point-2008 (Simmoneau et al. J Am Coll Cardiol. 2009;54: S43-54).

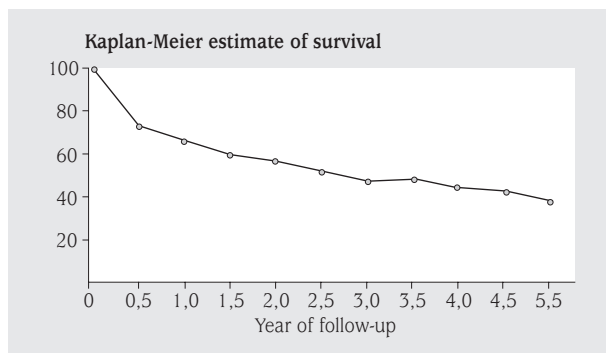


FIGURA 2. Curva de supervivencia en pacientes con HAP. Registro Americano 1987⁽⁹⁾.

85 años) a los que se realizó un seguimiento de 3 años. Los pacientes diagnosticados de HAP correspondían a las siguientes etiologías: idiopática (39,2%); familiar (3,9%); anorexígenos (9,5%); conectivopatías (15,3%); cardiopatías congénitas (11,3%); hipertensión portal (10,4%); asociada a HIV(6,2%).

El 75% de los pacientes se encontraban en clases funcionales III y IV (NYHA). El test de marcha de 6 minutos fue: 329 ± 109 metros. Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante estudio hemodinámico: la presión arterial media (PAP) fue de 55 ± 15 mmHg; el índice cardiaco (IC), de $2,5 \pm 0,8$ L/min/m² y, finalmente, la resistencia vascular pulmonar (RVP) de $20,5 \pm 10,2$ mmHg/L/min/m². El registro permitió establecer las características epidemiológicas de la HAP en Francia. La prevalencia de HAP estimada en la población fue de 15 casos/millón de habitantes adultos y la incidencia de 2,4 casos/millón de habitantes adultos. La supervivencia a un año desde el diagnóstico de los pacientes incluidos fue del 88%⁽¹⁵⁾.

Registro de HAP en Escocia (RU)

El registro de HAP realizado en Escocia (RU) y publicado en 2007, está basado en los datos registrados de pacientes diagnosticados de HAP en la Unidad Vasculat Pulmonar Escocesa, Hospital Western Infirmary (Glasgow), centro de referencia para el estudio de HAP en Escocia. El registro incluye a pacientes entre los 16-65 años, durante 1997-2006. Se regis-

traron 374 pacientes, la incidencia anual fue de 7.6 casos por millón de habitantes y la prevalencia entre 26 casos por millón de habitantes. La HAPI fue la entidad más frecuente, seguida por la HAP asociada a conectivopatías, cardiopatías congénitas, portopulmonar, tóxicos y drogas, asociada a HIV⁽¹⁶⁾.

Registro de HAP en China

En el año 2007, se han publicado los resultados de un estudio epidemiológico realizado en China, cuyo objetivo fue conocer las manifestaciones clínicas y la supervivencia en pacientes con HAPI y familiar. El estudio se realizó entre 1994 y 2004. Se incluyeron 72 pacientes (51 mujeres; 21 varones, con una relación mujer-varón de 2.4:1. La media de edad fue de $35,9 \pm 12$ años, rango (9,7 y 73,8 años). La incidencia de HAP familiar se registró en 4 casos (5,6%). La clase pronóstico se estableció según la clasificación de la OMS: I (2%); II (37%); III (44%); IV (17%).

Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante estudio hemodinámico. La PAP media fue de: clase funcional I/II ($59,1 \pm 14$) mmHg y para los pacientes en clase funcional III/IV ($69 \pm 18,8$) mmHg. El seguimiento clínico se realizó entre 40 ± 20 meses. La supervivencia registrada fue: 1^{er} año (68%); 2^o año (56%); 3^{er} año (38,9%) y 5^o año (20,8%). Se apreció una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes en clase funcional I/II y los pacientes en clase funcional III/IV ($p = 0,02$) (*log rank test*). Los autores, una vez

analizados los datos obtenidos en el registro, aconsejan el establecimiento de una estrategia terapéutica en pacientes con HAPI y familiar en China⁽¹⁷⁾.

REHAP

En España y, a iniciativa de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y de Neumología (SEPAR), disponemos de un Registro Nacional de pacientes con HAP, es el registro REHAP (www.rehap.org), que incluye a más de 1.000 pacientes y cuyo objetivo es conocer la incidencia, diagnóstico y tratamiento de la HAP en nuestro país. La distribución de los casos registrados corresponde por frecuencias: idiopáticos (39%), (18%) asociadas a ETC, (15%) cardiopatías congénitas, (12%) tromboembólica y, con menor frecuencia, otras entidades (HIV, hipertensión portal, drogas y aceite tóxico, etc.). A finales de julio 2008, la incidencia de HAP en dicho registro era de 3,3 casos/millón/año y la prevalencia, de 15,3 casos/millón/año⁽¹⁸⁾.

REVEAL

En EE.UU. disponen del registro REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management*), registro prospectivo y multicéntrico realizado en 56 centros y con 3.500 pacientes incluidos y que pretende dar a conocer las tendencias de la HAP, procedimientos diagnósticos, terapéuticos, etc., cuya finalización está prevista para 2012.

QUERI

Recientemente, se han comunicado en la ATS 2009 (EE.UU.), los resultados preliminares del estudio PAH-QUERI (*Quality Enhancement Research Initiative*). Sus objetivos consisten en conocer las prácticas clínicas, calidad de vida e intervención diagnóstica y terapéutica en pacientes con HAP. El estudio incluyó 786 pacientes con HAP, reclutados entre los años 2006 y marzo del 2009. El 37% presentaban HAP idiopática; 3,7%, origen familiar; 30% asociada ETC; 3,7%, cardiopatías congénitas; 7%, drogas; 3,8%, HAP de origen por-

tal, 3,9%, asociada a HIV y otras causas, 8%. El 9% se encontraban en clase funcional I, 38% clase II, 47% clase III y 5% clase IV. La edad media de los pacientes fue de 55 años, con un índice de masa corporal de 27 kg/m², siendo el 77% mujeres. El estudio hemodinámico reveló un test de vasorreactividad positivo del 11%⁽¹⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sinmonneau G, Galié N, Rubin LJ. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43 (Suppl. 12): 5S-12S.
2. Humbert M. More pressure on pulmonary hypertension. *ERR*. 2009; 18 (111): 1-3.
3. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension ACCP Consensus Statement. *Chest*. 1993; 104: 236-50.
4. Wood P. *Diseases of the heart and circulation*. Philadelphia: JB Lippincot; 1968. p. 976-83.
5. D'Alonzo GR, Dantzker DR. Diagnosing primary pulmonary hypertension. En: Rubin LJ, Rich S, editors. *Primary pulmonary hypertension*. New York: Marcel Decker, Inc., 1997. p. 227-52.
6. Gómez-Sánchez MA. Hipertensión arterial pulmonar. *Revista Española de Cardiología* 2002; Vol 2: 1-2.
7. Sáenz de la Calzada C, Sanz Calvo J, Pindado C, et al. Concepto y clasificación de la hipertensión pulmonar. *Revista Española de Cardiología*. 2002; 2: 3-8.
8. Rich S. Executive summary from the World symposium on primary pulmonary hypertension 1998. World Health Organization website. Disponible en: www.who.in/cvd/pph.html.
9. Rich S, Dantzker DR, Ayres S, et al. Primary pulmonary Hypertension. A National Prospective Study. *Ann Intern Med*. 1987; 107: 216-23.
10. D'Alonzo GE, Bart RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 1991; 115: 343-9.
11. Jiménez C, Escribano P, Sáenz de la Calzada C. Epidemiología y clasificación de la hipertensión arterial pulmonar. En: Hipertensión pulmonar. M.A. Gómez Sánchez. Madrid: Editorial Ergon; 2008. p. 11-26.
12. 4th World Symposium o Pulmonary Hipertension; 2008 Feb 11-14; Dana Point CA (EE.UU) (En prensa). *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: S43-54.

13. Sueiro A, Gaudó J. Tratado de Hipertensión Arterial Pulmonar. Barcelona: Editorial Ars XXI; 2009.
14. Mc Laughlin V, MD McGoon MD. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2008;141: 7-31.
15. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. *Am J Respir Critical Care Medicine* 2006; 173: 1023-30.
16. Peacock AJ, Murphy NF, Mc Murray JV, et al. An epidemiological study o pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007; 30: 104-9.
17. Zhi Cheng Ping, Xi-Qi Xu, Zhi-Yan Han, et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007; 132: 373-9.
18. Escribano P, Morales P. Registro de hipertensión pulmonar en España. [www. rehap.org](http://www.rehap.org).
19. Mc Laughlin V, Langer A, Dragomir A, et al. Treatment of pulmonary aterial hypertension (PAH). Dat from the Quality Enhacement Research Initiative. ATS International Conference. San Diego (California) EE.UU. 2009.