

Perspectiva general de la hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar es un importante tema sanitario, que afecta a todos los grupos etarios, con importancia creciente en los ancianos. Se asocia con deterioro clínico y aumento considerable del riesgo de mortalidad.

Autor: Marius M Hoeper, Marc Humbert, Rogerio Souza *Lancet Respir Med* 2016 Volume 4, No. 4, p306–322, April 2016

Página 1



Resumen: La hipertensión pulmonar es un importante tema sanitario, que afecta a todos los grupos etarios, con importancia creciente en los ancianos. Las estimaciones actuales sugieren que su prevalencia es de alrededor del 1% de la población mundial y aumenta hasta el 10% en los mayores de 65 años. En casi todos los países, las enfermedades de aurícula y ventrículo izquierdos y las enfermedades pulmonares son la causa más frecuente de hipertensión pulmonar. Alrededor del 80% de los pacientes afectados viven en países en desarrollo, donde la hipertensión pulmonar se suele asociar con cardiopatías congénitas y diversas enfermedades infecciosas, entre ellas la esquistosomiasis, el VIH y la cardiopatía reumática. Estos casos predominan en los menores de 65 años. Independientemente de la enfermedad de base, la hipertensión pulmonar se asocia con deterioro clínico y aumento considerable del riesgo de mortalidad.

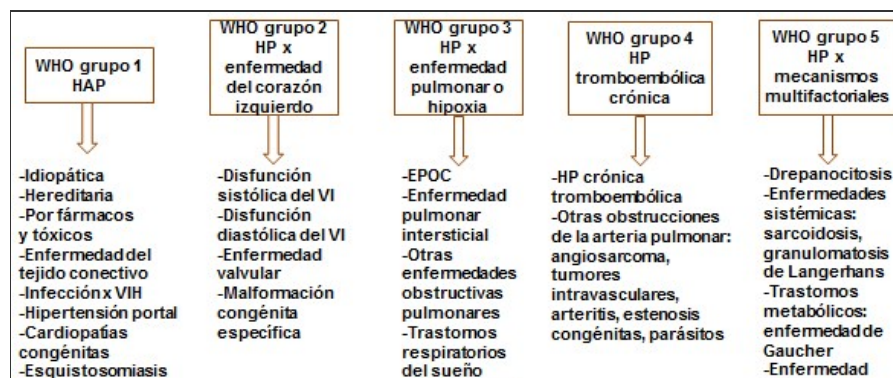
Introducción

Se considera hipertensión pulmonar (HP) a la presión arterial pulmonar media en reposo de 25 mm Hg o más, medida por cateterismo de las cavidades derechas del corazón.¹ Según la presión arterial pulmonar de enclavamiento, la HP se puede subclasificar como precapilar (PPAE ≤ 15 mm Hg) o poscapilar (PPAE > 15 mm Hg). Según consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas, la HP se divide en cinco grupos:

- 1- hipertensión arterial pulmonar;
- 2- hipertensión pulmonar debida a enfermedad de las cavidades cardíacas izquierdas ;
- 3- hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar o hipoxia;
- 4- hipertensión pulmonar tromboembólica crónica;
- 5- hipertensión pulmonar con mecanismos no dilucidados o mecanismos multifactoriales.

La mayoría de las investigaciones, así como la industria farmacéutica, se centraron principalmente en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y la HP tromboembólica, ambas raras. Más recientemente, la evidencia sugiere que la HP complica a diversas enfermedades comunes y se asocia casi invariablemente con agravación de los síntomas y aumento de la mortalidad.

Además, el envejecimiento poblacional creciente está causando un cambio notable en la distribución y los fenotipos de los pacientes que llegan a la consulta con HP. Un estudio demográfico³ de 3381 participantes de los Países Bajos señaló signos ecocardiográficos sugestivos de HP en el 2,6% de la población, con mayor prevalencia en los más ancianos (8,3% en los mayores de 85 años y 0,8% en los de 65 - 70 años). La **Figura** muestra la clasificación de la HP.



-WHO grupo 1 enf. pulmonar oclusiva venosa -WHO grupo 1 HP persistente del recién nacido	-Trastornos de hipoventilación alveolar -Exposición a las alturas	
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica VI: ventrículo izquierdo		

► Grupo 1—hipertensión arterial pulmonar

Este grupo comprende a los pacientes con HP precapilar debida a trastornos subyacentes que comparten una vasculopatía angioproliferativa pulmonar similar que afecta predominantemente a las arteriolas precapilares.⁴ El aumento subsiguiente de la resistencia vascular pulmonar produce aumento de la poscarga ventricular derecha. Sin intervenciones terapéuticas eficaces estos pacientes a la larga mueren por insuficiencia cardíaca derecha.⁵

Hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o inducida por fármacos y asociada con enfermedad del tejido conectivo o con hipertensión arterial pulmonar portal

En la mayoría de los registros de los EEUU y Europa, la HAP idiopática fue el subtipo más común (50–60% de los casos)

Para la HAP idiopática o hereditaria la variación global es pequeña entre las etnias y los factores ambientales como la urbanización y la exposición a fármacos o toxinas. Se identificaron causas hereditarias de HAP en todo el mundo, mutaciones de la línea germinativa en la codificación de los genes para el receptor tipo II de la proteína morfogenética ósea causan hasta el 80% de los casos de enfermedad familiar y el 20% de los casos de enfermedad esporádica.²⁷

La incidencia publicada de HAP en el mundo desarrollado es de 1,1–7,6 por millón de adultos por año; la prevalencia es de 6,6–26,0 por millón de adultos.^{10,12,18} La HAP afecta predominantemente a personas jóvenes, en su mayoría mujeres, en especial la HAP hereditaria, que afecta al doble de mujeres que de hombres antes de los 50 años.²⁸

Como se considera que la HAP afecta en su mayoría a personas jóvenes, algunos registros limitan la inclusión a los pacientes de 65–70 años o más.^{10,11} Datos más recientes ^{17,21,23,30} sugieren que la HAP actualmente se halla con frecuencia en pacientes de más edad, (65 y más años), que suelen llegar a la consulta con enfermedades cardiovasculares concomitantes. En la 2014 UK National Audit on Pulmonary Hypertension, la mediana de edad en el momento del diagnóstico de HAP fue de 60 años.²²

La ancianidad es un factor de riesgo independiente para la mortalidad en pacientes con HAP. ^{19,31,30} En los países en desarrollo, la edad promedio de los pacientes con HAP idiopática es de menos de 40 años.^{23,24,32}

En la mayoría de los registros de los EEUU y Europa, la HAP idiopática fue el subtipo más común (50–60% de los casos). ^{12,14,18,33} En los pacientes con HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo, la esclerosis sistémica fue el subtipo más frecuente en todo el mundo, salvo en el sudeste asiático ^{24,34, 8,10,12,14,35} La hipertensión portopulmonar es rara, incluso en las zonas donde la hepatitis viral es endémica.^{36–38}

Estas enfermedades podrían afectar a alrededor de 35 000–100 000 personas en todo el mundo. Estas cifras no incluyen la HAP asociada con cardiopatías congénitas, esquistosomiasis e infección por VIH, que son importantes en algunas zonas.

Hipertensión arterial pulmonar asociada con cardiopatías congénitas

Las cardiopatías congénitas afectan al 0,8% de los neonatos.³⁹ Con el aumento de la supervivencia, la prevalencia de cardiopatías congénitas es de alrededor del 0,5 por 1000 adultos y el 4–6% de estos pacientes sufren HAP.^{40,41} Sobre la base de estas cifras se estima que la prevalencia global de HAP debida a cardiopatía congénita es de unas 25 personas por millón en la población general. Estos pacientes suelen tener mejor supervivencia que los pacientes con HAP idiopática. ¹⁵ No obstante, en relación con los pacientes con cardiopatía congénita sin HAP, los que sufren cardiopatía congénita e HAP tienen más síntomas y por lo menos el doble de riesgo de mortalidad.^{42,43}

Hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedades infecciosas

Las estimaciones actuales sugieren que más de 200 millones de personas en todo el mundo están infectadas con especies of *Schistosoma*.⁴⁴ Más del 85% de ellas viven en Brasil y en el África subsahariana.^{45,46} La HAP se desarrolla sobre todo en pacientes con la forma hepatosplénica de la enfermedad, que aparece en el 4–8% de los pacientes con esquistosomiasis.^{44,48} Se estima que más de 270 000 personas en todo el mundo están afectadas por

HAP asociada con esquistosomiasis .47,50,51 La mortalidad en estos pacientes es similar a la de los pacientes con HAP idiopática.49 2

En Europa y en las Américas, el VIH es una causa rara de HAP, responsable de menos del 10% de los pacientes incorporados a los registros contemporáneos de HAP.12,14,18,25 En todo el mundo, unos 30 millones de personas están infectadas con el VIH.55 Si en el 0,5% de ellos se produce HAP, la prevalencia global de HAP debida a infección por VIH sería de alrededor de 150 000 casos y de esta manera posiblemente el VIH sería la causa más común de HAP. La mayor carga de VIH es en el África subsahariana, donde más de 20 millones de personas estaban infectadas en 2013.

► Grupo 2—hipertensión pulmonar debida a enfermedades de las cavidades izquierdas

En 2013, el Global Burden of Disease Study notificó 61,7 millones de casos de insuficiencia cardíaca en todo el mundo, casi el doble que en 1990.56

Tanto la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida como la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada afectan predominantemente a personas ancianas.58–60 En Europa y los EEUU, más del 80% de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen 65 o más años.61 En los últimos 30 años la supervivencia mejoró para los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección disminuida, pero no para los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada.58,62–64

La HP poscapilar, ya sea aislada o asociada con un componente precapilar, 2,66 es una complicación frecuente de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada o disminuida, que afecta a por lo menos el 50% de estos pacientes. En ambas poblaciones, la HP se asocia con disfunción del ventrículo derecho y con un riesgo de mortalidad de por lo menos el doble.59,60,67,71,77

La pandemia de cardiopatías de las cavidades izquierdas no se limita los países de altos ingresos, sino que llegó a la mayoría de las regiones de Asia, África y América latina.78,79 Estudios recientes del África subsahariana 80–85 mostraron que los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca eran más jóvenes que en el mundo desarrollado, pero los factores de riesgo y las enfermedades subyacentes eran similares, siendo la hipertensión a la causa más frecuente.

De 5328 consultas nuevas a un centro terciario en Sudáfrica, 2505 casos sufrían insuficiencia cardíaca y 697 (28%) tenían signos que sugerían HP en el ecocardiograma.86 El 31% de estos pacientes sufrían enfermedad de las cavidades izquierdas, el 26% sufría tuberculosis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el 20% sufría presunta HAP. En estas cohortes, los signos ecocardiográficos sugestivos de HP fueron un factor pronóstico fuerte e independiente de mortalidad.80,87

Estenosis aórtica

La prevalencia de estenosis aórtica aumenta con la edad. 88 Según datos de Medicare (EEUU),89 las tasas ajustadas de la incidencia de pacientes de 75–84 años sometidos a reemplazo de válvula aórtica aumentó de 125 por 100 000 en 1999 a 168 por 100 000 en 2011; las tasas ajustadas de la incidencia de pacientes de 85 años o mayores sometidos a reemplazo de válvula aórtica aumentó de 48 por 100 000 en 1999 a 91 por 100 000 en 2011, lo que indica que la estenosis aórtica es un problema importante en las poblaciones que envejecen.

Varios estudios indican que el 50–70% de los pacientes con estenosis aórtica grave desarrollan HP y que ésta se asocia con alrededor del doble de riesgo de mortalidad.70,72–76

Cardiopatía reumática

La fiebre reumática posterior a la infección estreptocócica es rara en los países desarrollados, pero sigue siendo una causa importante de cardiopatía en el mundo en desarrollo y afecta a unos 15 millones de personas.91 El Global Rheumatic Heart Disease Registry,92 un estudio prospectivo, internacional, multicéntrico con 3323 participantes de países de recursos bajos y medios, mostró que la cardiopatía reumática afecta principalmente a mujeres jóvenes, causa enfermedad multivalvular y se asocia con altas tasas de complicaciones, como insuficiencia cardíaca. Se hallaron signos ecocardiográficos sugestivos de HP en el 28,8% de estos pacientes.92

En un estudio de la India, la prevalencia de cardiopatía reumática ajustada para la edad fue de 9,7 por 1000 y la media de edad de los pacientes fue de 33 años. Las cifras de África son similares.94 La HP complica el embarazo en mujeres con cardiopatía reumática y contribuye al aumento de la mortalidad maternofoetal.96

► Grupo 3—hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar o hipoxia

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La EPOC es la enfermedad pulmonar no infecciosa más frecuente en todo el mundo.⁹⁷ Según la Burden of Obstructive Lung Disease Initiative,⁹⁸ la prevalencia global de EPOC en etapa GOLD II o más es de alrededor del 10% en los mayores de 40 años y de alrededor del 20% en los mayores de 70 años. ⁹⁹ Estudios de América latina, Medio Oriente, África y Asia señalan cifras similares.^{100–103}

La prevalencia de HP en pacientes con EPOC es difícil de calcular, ya que la mayoría de los datos de cateterismo de las cavidades derechas provienen de poblaciones de pacientes con enfermedad avanzada, derivados para cirugía de reducción del volumen pulmonar o trasplante de pulmón. En estas poblaciones de pacientes la prevalencia de HP fue del 30% - 50%.^{106,111,112,116} La HP suele ser leve en estos casos. La proporción de pacientes con EPOC e HP más grave, (media de 35 mm Hg o más), es del 2% - 14%.^{106,108,110,112–114,116} La HP grave en pacientes con EPOC a menudo se asocia con otras causas, como enfermedad del ventrículo izquierdo o enfermedad tromboembólica crónica.¹¹³

La mortalidad fue alrededor del doble en pacientes con EPOC e HP que en pacientes con EPOC y presión pulmonar normal. ^{105,113,115,116}

Enfermedad pulmonar intersticial

La prevalencia de fibrosis pulmonar idiopática oscila desde 2,9 por 100 000 en Japón hasta 500 por 100 000 en los EEUU.^{118–120} Esta enfermedad se produce predominantemente en personas mayores de 60 años y su prevalencia mundial está en aumento.^{120–122} La estimación de esta prevalencia de HP en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática tiene las mismas limitaciones que la de los pacientes con EPOC.

La mayoría de los estudios con catéter se efectuaron en pacientes con enfermedad avanzada derivados para trasplante pulmonar. En estos estudios la prevalencia de HP en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática fue del 29% - 77%.^{123,125,126,127} En dos cohortes de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática de Japón,^{128,129} la prevalencia de HP fue del 8% y el 15%.

Los estudios transversales quizás subestimen el verdadero riesgo a lo largo de la vida de HP en esta población de pacientes. El trabajo de Nathan y col apoya esta teoría. ¹²⁷ Efectuaron una evaluación longitudinal de HP en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en lista de espera para trasplante pulmonar. Al ingreso a la misma, el 39% de los pacientes sufría HP. Unos ocho meses después, en el momento del trasplante, esta cifra había aumentado al 86%.¹²⁷ En cambio, no se observó cambio significativo de la presión pulmonar media tras 12 meses en el estudio con ambrisentan en pacientes con restricción leve o moderada del volumen pulmonar.¹³¹

La HP tiene importante efecto sobre la supervivencia de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Varios estudios mostraron que el riesgo de mortalidad fue unas tres veces mayor en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática e HP en relación con pacientes con fibrosis pulmonar idiopática sin HP.^{123,128,129}

Hipertensión pulmonar debida a la altura

Más de 140 millones de personas viven a más de 2500 m del nivel del mar y están expuestas a hipoxia crónica, especialmente en los Andes y el Himalaya.¹³⁴ Algunos de ellos evolucionan a HP sintomática,^{135,136} pero debido a la escasez de estudios sistemáticos, la prevalencia de HP es difícil de estimar.

► Grupo 4—hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La incidencia y la prevalencia de la HP crónica tromboembólica se desconocen.¹³⁹ Estudios en pacientes que sobrevivieron a un episodio de embolia pulmonar aguda informaron que el 1,0–8,8% a la larga evolucionaron a HP crónica tromboembólica.^{140–143.}

Además, las estimaciones se dificultan porque el 25% de estos pacientes no tienen antecedentes de embolia pulmonar aguda.¹⁴⁶ Registros de HP de España¹⁸ informan tasas de incidencia anual de pacientes con diagnóstico de HP tromboembólica crónica de 0,9 por millón. Registros del Reino Unido informan tasas de 1,75 por millón. ¹⁴⁷ Estas cifras son la décima parte de lo que cabría esperar por las suposiciones hechas previamente en esta Revisión.^{18,147}

► Grupo 5—hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales poco claros

El grupo 5 comprende diversas enfermedades que con frecuencia se acompañan de HP, caracterizadas por mecanismos de base poco claros y multifactoriales. Un ejemplo es la insuficiencia renal crónica, en la que la HP se reconoce cada vez más como una cuestión médica importante. Las estimaciones de la prevalencia de HP basadas sobre la ecocardiografía en pacientes con nefropatía terminal son del 20% - 50%.^{149–151}

La patogenia de la HP en estos pacientes es compleja. Casi todos tienen diversas enfermedades concomitantes, entre ellas una alta tasa de insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica. Otros factores que pueden contribuir a la HP son la anemia, la sobrecarga de líquidos y las fístulas arteriovenosas.149,150

También se puede hallar HP en pacientes con enfermedades sistémicas como la sarcoidosis, la histiocitosis de células de Langerhans pulmonar, la linfangioleiomiomatosis y la neurofibromatosis, así como en trastornos metabólicos como la enfermedad de Gaucher o la glucogenosis y en pacientes con hemoglobinopatías.152–159 Aunque la HP es frecuente en algunas de estas enfermedades, la mayoría no contribuyen a la carga global de HP debido a que son infrecuentes. Una excepción importante es la HP asociada con las hemoglobinopatías.

Hipertensión pulmonar asociada con hemoglobinopatías

Según estimaciones de la OMS, 20–25 millones de personas sufren drepanocitosis (también llamada anemia falciforme). La mayoría son de África subsahariana, Medio Oriente e India.160–163 El 20–40% de estos pacientes tienen signos ecocardiográficos que sugieren HP.160,164,165 Se debe ser cauteloso con estas cifras, ya que según varios estudios, el valor pronóstico positivo de la ecocardiografía es especialmente bajo en esta población de pacientes.165–167 La prevalencia de HP en pacientes con drepanocitosis confirmada por cateterismo de las cavidades derechas fue del 6–10%,165–167 es decir 1,0–2,5 millones de personas afectadas por PH debida a drepanocitosis en todo el mundo.

La mayoría de estos pacientes tienen características hemodinámicas singulares, con presiones arteriales pulmonares levemente aumentadas, aumento de las presiones de llenado de las cavidades derechas e izquierdas, gran gasto cardíaco y resistencia vascular pulmonar normal o levemente alta.165,168 Por lo tanto, la HP en pacientes con drepanocitosis con mayor frecuencia aparece cuando hay un estado de insuficiencia por aumento del gasto cardíaco a diferencia de lo que se encuentra habitualmente en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar 169 .

La prevalencia de HP en pacientes con drepanocitosis aumenta con la edad y se asocia con anemia, hemólisis y disfunción renal más pronunciadas.164,165,167

Limitaciones de los estudios de hipertensión pulmonar

La epidemiología de la HP es mucho más difícil de estudiar que la epidemiología de la hipertensión sistémica porque para un diagnóstico fiable es necesario el cateterismo de aurícula y ventrículo derechos, que es un procedimiento invasivo. Por eso los estudios demográficos a gran escala dependen del ecocardiograma. Al interpretar estos datos se debe tener en cuenta que la ecocardiografía no es un método fiable para diagnosticar la HP.

Varios estudios con catéter se efectuaron en pacientes con riesgo de HAP y en pacientes con cardiopatía de las cavidades izquierdas y enfermedad pulmonar crónica. Los resultados de estos estudios son coincidentes y en gran medida confirman los estudios ecocardiográficos, lo que indica cierta confiabilidad y reproducibilidad. Los pacientes evaluados por cateterismo de aurícula y ventrículo derechos son los que tienen síntomas o alguna indicación para evaluación, de modo que los estudios de pesquisa de la HP son muy escasos. La mayoría de los estudios provienen de centros universitarios que ofrecen tratamientos avanzados, como el trasplante, por lo que las características de los pacientes estudiados quizás no se puedan generalizar a toda la población.

A pesar de estas dudas, un dato coincidente en la mayoría de los estudios fue la observación de que la HP se asocia con empeoramiento de los síntomas y menor supervivencia, independientemente de la enfermedad de base. Las causas y los mecanismos que llevan a la muerte son enigmáticos. No es evidente que la HP sea la causa de la mala evolución en la mayoría de las enfermedades cardíacas y pulmonares. Los intentos de tratar la HP en estas enfermedades no dieron buenos resultados.

Por lo tanto los pacientes podrían morir con HP, más que como resultado de ésta. En la mayoría de las enfermedades mencionadas en esta revisión, no es claro en qué grado contribuyen la HP y la insuficiencia cardíaca derecha al exceso de mortalidad. Es importante tener presente que las recomendaciones actuales sobre HP indican que el empleo de tratamientos autorizados para la HAP no se recomienda en pacientes con HP debida a cardiopatía izquierda o enfermedad pulmonar.2,66

Consecuencias sanitarias y conclusiones

La HP es un tema de salud mundial poco reconocido y no es para nada rara. En los países desarrollados, la cardiopatía de las cavidades derechas y la enfermedad pulmonar son las causas más comunes de HP. Alrededor del 80% de los pacientes con HP viven en países en desarrollo, donde las cardiopatías y las enfermedades pulmonares se han convertido en las causas más frecuentes de HP, pero otras enfermedades, como la esquistosomiasis, la cardiopatía reumática, el VIH o la drepanocitosis siguen siendo importantes.

En los países industrializados, la HP afecta principalmente a las personas mayores, mientras que en los países en desarrollo se diagnostica más entre personas jóvenes. Con las estrategias preventivas y los tratamientos eficaces aplicados o en aplicación para la infección por VIH, la esquistosomiasis y la fiebre reumática, cambiará la incidencia de HP asociada con estas enfermedades.

Al mismo tiempo, el aumento de la prevalencia mundial de enfermedad de las cavidades cardíacas izquierdas y enfermedad pulmonar continuará y la HP asociada con estas enfermedades estará relacionada con el aumento mundial de la esperanza de vida. Con el aumento de la esperanza de vida, a los 40 años las personas podrían tener un riesgo a lo largo de su vida de uno en 10 de sufrir HP. Este riesgo es similar al de sufrir EPOC, 104 o al riesgo de una en ocho de sufrir cáncer de mama para las mujeres a la misma edad.¹⁸¹

Las estrategias preventivas para disminuir el tabaquismo, los contaminantes sólidos y la polución ambiental en el hogar, la hipertensión, la diabetes y la obesidad serán muy importantes para disminuir la insuficiencia cardíaca y las enfermedades pulmonares, que a la larga podrían contribuir a reducir la prevalencia de algunas formas de HP.

Existen tratamientos eficaces para algunas formas raras de HP, especialmente la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.^{139,182} Hasta ahora no se demostró la eficacia de ningún tratamiento para la circulación pulmonar para la mayoría de las formas restantes y mucho más frecuentes de HP donde el tratamiento es el de la enfermedad de base. Por ello se necesitan estudios clínicos y registros para dilucidar más el efecto de la HP en las diversas enfermedades mencionadas en esta revisión y para determinar si las estrategias preventivas y los tratamientos dirigidos a la HP afectan la morbimortalidad que acompaña a esta afección.

*Traducción y resumen objetivo Dr. Ricardo Ferreira

Referencias bibliográficas

Referencias

- 1 Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliff e R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 suppl): D42–50.
- 2 Galie N, Humbert M, Vachieri JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
- 3 Moreira EM, Gall H, Leening MJ, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in the general population: the Rotterdam study. *PLoS One* 2015; 10: e0130072.
- 4 Tudor RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 suppl): D4–12.
- 5 Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al, and the French Pulmonary Arterial Hypertension Network. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549–55.
- 6 Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–23.
- 7 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: 343–49.
- 8 Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006. *Eur Respir J* 2007; 30: 1103–10.
- 9 Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 95: 199–203.
- 10 Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104–09.
- 11 Abenham L, Moride Y, Brenot F, et al, and the International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609–16.
- 12 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: 1023–30.
- 13 Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156–63.
- 14 Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137: 376–87.
- 15 Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012; 142: 448–56.
- 16 McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 suppl): D51–59.
- 17 Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest* 2011; 139: 128–37.
- 18 Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al, and the REHAP investigators. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012; 40: 596–603.
- 19 Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 790–96.
- 20 Korsholm K, Andersen A, Kirkfeldt RE, Hansen KN, Mellekjær S, Nielsen-Kudsk JE. Survival in an incident cohort of patients with pulmonary arterial hypertension in Denmark. *Pulm Circ* 2015; 5: 364–69.
- 21 Hoepfer MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol* 2016; 203: 612–13.
- 22 Health and Social Care Information Centre. Fifth annual report: key findings from the National Audit of Pulmonary Hypertension of the UK, Channel Islands, Gibraltar and Isle of Man. Report for the audit period April 2013–March 2014.
- 23 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: 373–79.
- 24 Zhang R, Dai LZ, Xie WP, et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Chest* 2011; 140: 301–09.
- 25 Alves JL Jr, Gavilanes F, Jardim C, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest* 2015; 147:

- 495–501.
- 26 Idrees M, Alnajashi K, Abdulhameed J, et al, and the Registry Taskforce SAPH. Saudi experience in the management of pulmonary arterial hypertension; the outcome of PAH therapy with the exclusion of chronic parenteral prostacyclin. *Ann Thorac Med* 2015;10: 204–11.
- 27 Soubrier F, Chung WK, Machado R, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 (25 suppl): D13–21.
- 28 Girend B, Montani D, Eyries M, et al. Absence of influence of gender and BMPR2 mutation type on clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 2010; 11: 73.
- 29 Ventetuolo CE, Praestgaard A, Palevsky HI, Klinger JR, Halpern SD, Kawut SM. Sex and haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014; 43: 523–30.
- 30 Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168: 871–80.
- 31 Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, Arneson CP, Lang IM. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 982–89.
- 32 Idrees M, Al-Najashi K, Khan A, et al, and the SAPH Registry Taskforce. Pulmonary arterial hypertension in Saudi Arabia: Patients' clinical and physiological characteristics and hemodynamic parameters. A single center experience. *Ann Thorac Med* 2014; 9: 209–15.
- 33 Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014; 129: 57–65.
- 34 Hao YJ, Jiang X, Zhou W, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. *Eur Respir J* 2014; 44: 963–72.
- 35 Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al, and the DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73: 1340–49.
- 36 Al-Harbi A, Abdullah K, Al-Abdulkareem A, Alghamdi A, Al-Jahdali H. Prevalence of portopulmonary hypertension among liver transplant candidates in a region highly endemic for viral hepatitis. *Ann Transplant* 2014; 19: 1–5.
- 37 Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44: 1502–10.
- 38 Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, et al, and the Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study Group. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008;48: 196–203.
- 39 van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2241–47.
- 40 Marelli AJ, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation* 2014; 130: 749–56.
- 41 Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007; 120: 198–204.
- 42 Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Iltu R, Pilote L, Martucci G, Marelli AJ. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 538–46.
- 43 Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, et al. Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010; 31: 1220–29.
- 44 Ross AG, Bartley PB, Sleight AC, et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1212–20.
- 45 Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L. The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop* 2000; 77: 41–51.
- 46 Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *Lancet* 2014; 383: 2253–64.
- 47 Lapa M, Dias B, Jardim C, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009; 119: 1518–23.
- 48 Papamatheakis DG, Mocumbi AO, Kim NH, Mandel J. Schistosomiasis-associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2014; 4: 596–611.
- 49 dos Santos Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, et al. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 715–20.
- 50 de Cleva R, Herman P, Pugliese V, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with hepatosplenic mansonic schistosomiasis—prospective study. *Hepatogastroenterology* 2003;50: 2028–30.
- 51 Bertrand E, Dalger J, Ramiaza JP, Renambot J, Attia Y. Bilharzial pulmonary arterial hypertension. Clinical and hemodynamic study in 37 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1978;71: 216–21 (in French).
- 52 Watt G, Long GW, Calubaquib C, Ranoa CP. Cardiopulmonary involvement rare in severe *Schistosoma japonicum* infection. *Trop Geogr Med* 1986; 38: 233–39.
- 53 Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991; 100: 1268–71.
- 54 Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 108–13.
- 55 Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 1005–70.
- 56 Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743–800.
- 57 Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al, and the Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068–72.
- 58 Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; 296: 2209–16.
- 59 Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1119–26.
- 60 Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1146–50.
- 61 Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 30–41.
- 62 Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004; 292: 344–50.
- 63 Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251–59.
- 64 Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260–69.
- 65 Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011; 123: 2006–14.

- 66 Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903–75.
- 67 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: 183–88.
- 68 Grigioni F, Potena L, Galie N, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1241–46.
- 69 Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 290–99.
- 70 Gerges C, Gerges M, Lang MB, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143: 758–66.
- 71 Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 222–31.
- 72 Barbash IM, Escarcega RO, Minha S, et al. Prevalence and impact of pulmonary hypertension on patients with aortic stenosis who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1435–42.
- 73 Cam A, Goel SS, Agarwal S, et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 800–08.
- 74 Roselli EE, Abdel Azim A, Houghtaling PL, Jaber WA, Blackstone EH. Pulmonary hypertension is associated with worse early and late outcomes after aortic valve replacement: implications for transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 1067–74.e2.
- 75 Ben-Dor I, Goldstein SA, Pichard AD, et al. Clinical profile, prognostic implication, and response to treatment of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1046–51.
- 76 O’Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, et al. Effect of pulmonary hypertension hemodynamic presentation on clinical outcomes in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights from the new proposed pulmonary hypertension classification. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002358.
- 77 Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation* 2014; 130: 2310–20.
- 78 Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J* 2013; 77: 2209–17.
- 79 Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, et al, and the Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93 (suppl 1): 3–70 (in Portuguese).
- 80 Makubi A, Hage C, Lwakatere J, et al. Contemporary aetiology, clinical characteristics and prognosis of adults with heart failure observed in a tertiary hospital in Tanzania: the prospective Tanzania Heart Failure (TaHeF) study. *Heart* 2014; 100: 1235–41.
- 81 Ogah OS, Sliwa K, Akinyemi JO, Falase AO, Stewart S. Hypertensive heart failure in Nigerian Africans: insights from the Abeokuta Heart Failure Registry. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015; 17: 263–72.
- 82 Damasceno A, Mayosi BM, Sani M, et al. The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1386–94.
- 83 Stewart S, Wilkinson D, Hansen C, et al. Predominance of heart failure in the Heart of Soweto Study cohort: emerging challenges for urban African communities. *Circulation* 2008; 118: 2360–67.
- 84 Bloomfield GS, Barasa FA, Doll JA, Velazquez EJ. Heart failure in sub-Saharan Africa. *Curr Cardiol Rev* 2013; 9: 157–73.
- 85 Ntusi NB, Mayosi BM. Epidemiology of heart failure in sub-Saharan Africa. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7: 169–80.
- 86 Stewart S, Mocumbi AO, Carrington MJ, Pretorius S, Burton R, Sliwa K. A not-so-rare form of heart failure in urban black Africans: pathways to right heart failure in the Heart of Soweto Study cohort. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 1070–77.
- 87 Sliwa K, Davison BA, Mayosi BM, et al. Readmission and death after an acute heart failure event: predictors and outcomes in sub-Saharan Africa: results from the THESUS-HF registry. *Eur Heart J* 2013; 34: 3151–59.
- 88 Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromso study. *Heart* 2013; 99: 396–400.
- 89 Barreto-Filho JA, Wang Y, Dodson JA, et al. Trends in aortic valve replacement for elderly patients in the United States, 1999–2011. *JAMA* 2013; 310: 2078–85.
- 90 Haub C. Population Reference Bureau. World population aging: clocks illustrate growth in population under age 5 and over age 65. <http://www.prb.org/Publications/Articles/2011/agingpopulationclocks.aspx> (accessed June 20, 2015).
- 91 Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 685–94.
- 92 Zuhke L, Engel ME, Karthikeyan G, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J* 2015; 36: 1115–22a.
- 93 Sriharibabu M, Himabindu Y, Kabir Z. Rheumatic heart disease in rural south India: A clinico-observational study. *J Cardiovasc Dis Res* 2013; 4: 25–29.
- 94 Zhang W, Mondo C, Okello E, et al. Presenting features of newly diagnosed rheumatic heart disease patients in Mulago Hospital: a pilot study. *Cardiovasc J Afr* 2013; 24: 28–33.
- 95 Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. *Eur Heart J* 2010; 31: 719–27.
- 96 Sliwa K, Johnson MR, Zilla P, Roos-Hesselink JW. Management of valvular disease in pregnancy: a global perspective. *Eur Heart J* 2015; 36: 1078–89.
- 97 Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397–412.
- 98 Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al, and the BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–50.
- 99 Raheerison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 213–21.
- 100 Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al, and the PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875–81.
- 101 Adeyoye D, Basquill C, Papan A, Chan KY, Rudan I, Campbell H. An estimate of the prevalence of COPD in Africa: a systematic analysis. *COPD* 2015; 12: 71–81.
- 102 Uzaslan E, Mahboub B, Beji M, et al, and the BREATHE Study Group. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in the Middle East and North Africa: results of the BREATHE study. *Respir Med* 2012; 106 (suppl 2): S45–59.

- 103 Regional COPD Working Group. COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology* 2003; 8: 192–98.
- 104 Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523–32.
- 105 Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752–58.
- 106 Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE, and the National Emphysema Treatment Trial (NETT) Group. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314–22.
- 107 Sims MW, Margolis DJ, Localio AR, Panettieri RA, Kawut SM, Christie JD. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. *Chest* 2009; 136: 412–19.
- 108 Minai OA, Fessler H, Stoller JK, et al, and the NETT Research Group. Clinical characteristics and prediction of pulmonary hypertension in severe emphysema. *Respir Med* 2014; 108: 482–90.
- 109 Cuttica MJ, Kalhan R, Shlobin OA, et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med* 2010; 104: 1877–82.
- 110 Portillo K, Torralba Y, Blanco I, et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1313–20.
- 111 Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998; 113: 576–83.
- 112 Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–36.
- 113 Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–94.
- 114 Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371–85.
- 115 Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193–98.
- 116 Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 373–80.
- 117 US Census Bureau, International Data Base. World population by age and sex. <http://www.census.gov/idb/worldpopinfo.html> (accessed Aug 23, 2015).
- 118 Ohno S, Nakaya T, Bando M, Sugiyama Y. Idiopathic pulmonary fibrosis—results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. *Respirology* 2008; 13: 926–28.
- 119 Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010; 137: 129–37.
- 120 Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 566–72.
- 121 Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol* 2013; 5: 483–92.
- 122 Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 355–61.
- 123 Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–52.
- 124 Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 998–1006.
- 125 Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007; 30: 715–21.
- 126 Rivera-Lebron BN, Forfi a PR, Kreider M, Lee JC, Holmes JH, Kawut SM. Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 144: 564–70.
- 127 Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2008; 76: 288–94.
- 128 Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650–56.
- 129 Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013; 85: 456–63.
- 130 Glaser S, Obst A, Koch B, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis—the predictive value of exercise capacity and gas exchange efficiency. *PLoS One* 2013; 8: e65643.
- 131 Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J* 2015; 46: 1370–77.
- 132 Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, Macdonald P, Hansell DM, Wells AU. Pulmonary vascular resistance predicts early mortality in patients with diffuse fibrotic lung disease and suspected pulmonary hypertension. *Thorax* 2009; 64: 883–88.
- 133 Alhamad EH, Cal JG, Alfaleh HF, Alshamiri MQ, Alboukai AA, Alhomida SA. Pulmonary hypertension in Saudi Arabia: a single center experience. *Ann Thorac Med* 2013; 8: 78–85.
- 134 Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol* 1998; 107 (suppl 27): 25–64.
- 135 Aldashev AA, Sarybaev AS, Sydykov AS, et al. Characterization of high-altitude pulmonary hypertension in the Kyrgyz: association with angiotensin-converting enzyme genotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1396–402.
- 136 Sui GJ, Liu YH, Cheng XS, et al. Subacute infantile mountain sickness. *J Pathol* 1988; 155: 161–70.
- 137 Penalzoza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* 2007; 115: 1132–46.
- 138 Pasha MA, Newman JH. High-altitude disorders: pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010; 137 (suppl): 13S–19S.
- 139 Hoepfer MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 573–82.
- 140 Dentali F, Donadini M, Gianni M, et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res* 2009; 124: 256–58.
- 141 Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172–75.
- 142 Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al, and the Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–64.
- 143 Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325–30.

- 144 White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (suppl 1): 14–18.
- 145 Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97–103.
- 146 Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–81.
- 147 Condliff e R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1122–27.
- 148 Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702–10.
- 149 Kawar B, Ellam T, Jackson C, Kiely DG. Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 2013; 37: 281–90.
- 150 Sise ME, Courtwright AM, Channick RN. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int* 2013; 84: 682–92.
- 151 Navaneethan SD, Roy J, Tao K, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of pulmonary hypertension in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; pii: ASN.2014111111.
- 152 Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest* 2010; 138: 1078–85.
- 153 Handa T, Nagai S, Miki S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 129: 1246–52.
- 154 Le Pavec J, Lorillon G, Jais X, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012; 142: 1150–57.
- 155 Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 216–23.
- 156 Elstein D, Klutstein MW, Lahad A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet* 1998; 351: 1544–46.
- 157 den Bakker MA, Grunberg K, Boonstra A, van Hal PT, Hollak CE. Pulmonary arterial hypertension with plexogenic arteriopathy in enzyme-substituted Gaucher disease. *Histopathology* 2012; 61: 324–26.
- 158 Cottin V, Harari S, Humbert M, et al, and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 2012; 40: 630–40.
- 159 Lee TM, Berman-Rosenzweig ES, Slonim AE, Chung WK. Two cases of pulmonary hypertension associated with type III glycogen storage disease. *JIMD Rep* 2011; 1: 79–82.
- 160 Aliyu ZY, Kato GJ, Taylor J 6th, et al. Sickle cell disease and pulmonary hypertension in Africa: a global perspective and review of epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Hematol* 2008; 83: 63–70.
- 161 Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nat Commun* 2010; 1: 104.
- 162 Huttle A, Maestre GE, Lantigua R, Green NS. Sickle cell in sickle cell disease in Latin America and the United States. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1131–36.
- 163 Modell B, Darlison M, Birgens H, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 39–69.
- 164 Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 886–95.
- 165 Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 44–53.
- 166 Mehari A, Alam S, Tian X, et al. Hemodynamic predictors of mortality in adults with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 840–47.
- 167 Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J* 2012; 39: 112–18.
- 168 Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003; 101: 1257–61.
- 169 Simonneau G, Parent F. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: not so frequent but so different. *Eur Respir J* 2012; 39: 3–4.
- 170 Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA* 2012; 307: 1254–56.
- 171 Du ZD, Roguin N, Milgram E, Saab K, Koren A. Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. *Am Heart J* 1997; 134: 532–37.
- 172 Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. *Circulation* 2011; 123: 1227–32.
- 173 Derchi G, Galanello R, Bina P, et al, and the Webthal Pulmonary Arterial Hypertension Group. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of β -thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation* 2014; 129: 338–45.
- 174 Aessopos A, Stamatelos G, Skoumas V, Vassilopoulos G, Mantzourani M, Loukopoulos D. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with beta-thalassemia intermedia. *Chest* 1995; 107: 50–53.
- 175 Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, et al. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest* 2005; 127: 1523–30.
- 176 Meloni A, Detterich J, Pepe A, Harmatz P, Coates TD, Wood JC. Pulmonary hypertension in well-transfused thalassemia major patients. *Blood Cells Mol Dis* 2015; 54: 189–94.
- 177 Aessopos A, Farmakis D, Hatziliami A, et al. Cardiac status in well-treated patients with thalassemia major. *Eur J Haematol* 2004; 73: 359–66.
- 178 Cray SE, Ramaciotti C, Buchanan GR. Prevalence of pulmonary hypertension in hereditary spherocytosis. *Am J Hematol* 2011; 86: E73–76.
- 179 Jais X, loos V, Jardim C, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 1031–34.
- 180 Population Reference Bureau. World population aging: clocks illustrate growth in population under age 5 and over age 65. <http://www.prb.org/Publications/Articles/2011/agingpopulationclocks.aspx> (assessed June 20, 2015).
- 181 Feuer EJ, Wun LM, Boring CC, Flanders WD, Timmel MJ, Tong T. The lifetime risk of developing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 892–97.
- 182 Humbert M, Lau EM, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simonneau G. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014; 130: 2189–208.